

Relations entre acides gras oméga-3, oméga-9, structures et fonctions du cerveau. Le point sur les dernières données. Le coût financier alimentaire des oméga-3

« Je chercherai à connaître les différences qui existent entre les huiles de faine, de colza, d'olive, de noix ». Honoré de Balzac. « Histoire de César Bironneau ».

Jean-Marie BOURRE

Membre de l'Académie de Médecine.
Directeur de l'unité U26 de Neuro-pharmacologie nutritionnelle. Hôpital Fernand Widal,
200, rue du Faubourg Saint Denis,
75745 Paris cedex 10
Téléphone : 01 40 05 43 39
Télécopie : 01 40 34 40 64
<jean-marie.bourre@fwidal.inserm.fr>

Résumé : Pour ce qui concerne le cerveau, les acides gras $\omega 3$ ont été plus spécialement étudiés que les acides gras $\omega 6$ ou $\omega 9$. La carence en acide alpha-linolénique (18 :3 $\omega 3$) altère la structure et la fonction des membranes, et entraîne de légers dysfonctionnements cérébraux, comme cela a été montré sur les modèles animaux puis chez les nourrissons humains. Les résultats récents ont montré que son déficit alimentaire induit des anomalies plus marquées dans certaines structures cérébrales que dans d'autres, le cortex frontal et l'hypophyse étant les plus touchés. Ces singularités sont accompagnées de perturbations comportementales qui touchent plus particulièrement certains tests (habitude, adaptation à une situation nouvelle). Les anomalies biochimiques et comportementales sont partiellement réversées par une supplémentation avec des phospholipides, notamment extraits d'œuf enrichis en $\omega 3$ ou de cerveau de porc. Une étude effet-dose montre que les phospholipides d'origine animale sont plus efficaces que ceux d'origine végétale pour réverser les conséquences du déficit, dans la mesure, entre autres, où ils apportent les très longues chaînes pré-formées. La déficience en acide alpha-linolénique se traduit au niveau du cortex frontal de rat par des perturbations de la neurotransmission monoaminergique. Mais ne sont touchées ni la densité ni la fonction des transporteurs de la dopamine. Chez l'animal carencé, la réversibilité dans la neurotransmission dopaminergique (dans le cortex préfrontal, entre autres) n'est que partielle après arrêt du déficit alimentaire.

La carence en acide alpha-linolénique diminue la perception du plaisir, en altérant légèrement l'efficacité des organes sensoriels et en affectant certaines structures cérébrales. Cette carence modifie le métabolisme énergétique du cerveau en perturbant le transport du glucose.

Au cours du vieillissement, la baisse de l'audition, de la vue et de l'odorat résulte tout autant de la diminution de l'efficacité des parties concernées du cerveau que des perturbations des récepteurs sensoriels, en particulier de l'oreille interne ou de la rétine. Un niveau de perception donné du goût du sucré exige, par exemple, une quantité de sucre plus grande chez ceux qui sont déficients en cet acide gras.

Le déficit en $\omega 6$ n'étant pas encore observé, compte tenu des habitudes alimentaires, son impact sur le cerveau n'a pas été étudié. En revanche, une carence en acides gras $\omega 9$, spécifiquement en acide oléique, induit une réduction de cet acide dans nombre de tissus, excepté le cerveau (mais le nerf sciatique est touché). Ainsi, cet acide ne serait pas synthétisé en quantité suffisante, au moins pendant la période de gestation-lactation, impliquant une obligation d'apport alimentaire.

Cette revue fait le point des meilleures sources d'apport en acides gras $\omega 3$, elle évalue l'ampleur des enrichissements qui peuvent être réalisés en modifiant la nourriture donnée aux animaux : modeste effet pour les ruminants, appréciables pour les viandes de porc, de lapin et de volaille ; considérable pour les œufs et les poissons. L'impact sur la couverture des besoins de l'homme est déterminé, ainsi que les conséquences pour sa santé. Pour la première fois, le coût pour le consommateur est précisé, en classant les principaux aliments par rapport au prix des $\omega 3$ qu'ils contiennent.

Mots clés : cerveau, acides gras oméga-3

Abstract: "I would try to learn the differences between beechnut, rapeseed, olive, and walnut oils".
Honoré de Balzac. "Histoire de César Birotteau".

ω 3 fatty acids have been more extensively studied in the brain than ω 6 or ω 9 fatty acids. Alpha-linolenic acid (18 :3 ω 3) deficiency alters the structure and function of membranes and induces minor cerebral dysfunctions, as demonstrated in animal models and in human infants. Recent results have shown that dietary alpha-linolenic acid deficiency induces more marked abnormalities in certain cerebral structures than in others, as the frontal cortex and pituitary gland are more severely affected. These selective lesions are accompanied by behavioural disorders more particularly affecting certain tests (habituation, adaptation to new situations). Biochemical and behavioural abnormalities are partially reversed by a dietary phospholipid supplement, especially ω 3-rich egg yolk extracts or pig brain. A dose-effect study showed that animal phospholipids are more effective than plant phospholipids to reverse the consequences of alpha-linolenic acid deficiency, partly because they provide very long preformed chains. Alpha-linolenic acid deficiency results in disorders of monoaminergic neurotransmission in the rat frontal cortex, but does not affect either the density or the function of dopamine transporters. In alpha-linolenic acid deficient animals, these disorders of dopaminergic neurotransmission (in the prefrontal cortex, among others) are only partially reversed after correction of the dietary deficiency.

Alpha-linolenic acid deficiency decreases the perception of pleasure by slightly altering the efficacy of sensory organs and by affecting certain cerebral structures. This deficiency modifies the energy metabolism of the brain by altering glucose transport.

Age-related impairment of hearing, vision and smell is due to both decreased efficacy of the parts of the brain concerned and disorders of sensory receptors, particularly of the inner ear or retina. For example, a given level of perception of a sweet taste requires a larger quantity of sugar in subjects with alpha-linolenic acid deficiency.

As ω 6 fatty acid deficiency has never been observed, in view of eating habits, its impact on the brain has not been studied. In contrast, ω 9 fatty acid deficiency, specifically oleic acid deficiency, induces a reduction of this fatty acid in many tissues, except the brain (but the sciatic nerve is affected). This fatty acid is therefore not synthesized in sufficient quantities, at least during pregnancy-lactation, implying a need for dietary intake.

This review article describes the best sources of ω 3 fatty acids and evaluates the degree of enhancement that can be achieved by modifying the food given to animals : a limited effect for ruminants, a substantial effect for pork, rabbit and poultry, and a considerable effect for eggs and fish. The impact on the cover of human nutritional requirements as well as the consequences for human health are discussed. For the first time, the cost for the consumer is specified, by classifying the main foods according to the price of the ω 3 fatty acids that they contain.

Key words: brain, omega-3 fatty acids

Introduction

Le cerveau est constitué de trois principaux types de cellules : les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes. D'autres cellules ont des rôles importants, comme les cellules endothéliales des capillaires cérébraux. Les neurones ne comptent que pour environ 1/4 du poids du cerveau. Le tissu nerveux présente la plus grande concentration en lipides, immédiatement après les masses adipeuses ; pratiquement tous structuraux, et non pas énergétiques, ils participent directement à l'architecture et donc au fonctionnement des membranes biologiques cérébrales, y compris celles qui assurent la compartimentalisation de la cellule et l'individualisation de ses organites. En l'absence des deux acides gras essentiels, la vie est strictement impossible, car les membra-

nes biologiques ne peuvent plus se construire ni se maintenir. Ils ont été un temps dénommés « vitamine F ». La membrane – constituée de fortes quantités de phospholipides – assure l'individualité des cellules et sert de support à un grand nombre d'activités physiologiques spécifiques. Or, un phospholipide donné possède une composition en acides gras spécifique de la membrane (et de la cellule) dans laquelle il est intégré.

Les acides gras peuvent être divisés en deux catégories : ceux qui ne sont pas essentiels, car synthétisés par tous les organes, y compris le cerveau (les acides gras saturés ou mono-insaturés, éventuellement alpha-hydroxylés), et ceux qui sont essentiels, issus obligatoirement de l'alimentation. En fait, ce ne sont pas les précurseurs alimentaires, acide linoléique et

alpha-linolénique qui sont présents dans les membranes cérébrales, mais leurs dérivés formés de chaînes plus longues et plus insaturées.

Dans le système nerveux, en moyenne, un acide gras sur trois est poly-insaturé. La position 2 des phospholipides est généralement occupée par un acide gras poly-insaturé, qui est le plus souvent le 20 :4 ω 6 (acide arachidonique), le 22 :4 ω 6 (acide adrénique), le 22 :5 ω 3 et surtout le 22 :6 ω 3 (lui-même dénommé acide cervonique ou « DHA », **docosa-hexaenoic acid**). Le cerveau est la structure du monde vivant qui en contient le plus, ce qui explique qu'il ait été découvert dans cet organe ; le cerveau frontal, spécifique à l'Homme, en est même la région la plus riche. Dans l'histoire de la vie, l'acquisition alimentaire du DHA a largement participé à l'évolution du cerveau humain [1]. La comparaison d'un grand nombre d'espèces (de la musaraigne à la vache) montre qu'il n'y a que peu d'allométrie dans la composition en acides gras des phospholipides dans le cerveau, au contraire d'autres organes, le DHA jouant le rôle d'un « pace maker » pour les activités métaboliques [2]. Les acides gras poly-insaturés de la série ω 3 occupent des rôles très particuliers dans les membranes, surtout dans le système nerveux : toutes les cellules et organites cérébrales en sont très riches. Or, ils sont présents en quantités trop faibles dans l'alimentation française actuelle.

L'importance des acides gras poly-insaturés ω 3 alimentaire est bien connue. Ces composés permettent, en effet, de diminuer l'incidence des maladies cardio-vasculaires et ils constituent les précurseurs de dérivés biologiquement actifs. Cependant, leur rôle structural dans les membranes – y compris cérébrales – est qualitativement et quantitativement très important. Les acides gras contrôlent, entre autres, la composition des membranes, donc leur fluidité et, par conséquent, les activités enzymatiques, les liaisons entre molécules et récepteurs, les interactions cellulaires, les transports de nutriments.

En fait, les premiers travaux faisant la relation entre l'effet d'un nutriment et la structure et la fonction du cerveau ont porté sur l'acide alpha-linolénique. Une première découverte en 1984 a démontré que la carence en cet acide provoque des anomalies dans la composition des divers types cellulaires (neurones, astrocytes et oligodendrocytes) et organites (myéline, terminaisons nerveuses, réticulum endoplasmique, mitochondries) du système nerveux [3]. Ils présentent un déficit très important en acide cervonique qui est généralement compensé par un excès de 22 :5 ω 6. La quantité totale d'acides gras poly-insaturés n'est donc pratiquement pas altérée ; les acides gras saturés et mono-insaturés ne sont pratiquement pas tou-

chés. Au niveau des structures nerveuses, il y a une préservation de l'acide alpha-linolénique alimentaire (et une réutilisation de ses dérivés à très longues chaînes) car une diminution de 21 fois dans l'alimentation ne se traduit que par une réduction de 5 fois, au pire, dans les organes examinés, et de 2 seulement dans les neurones.

Il a ensuite été montré en 1989, sur une même série expérimentale, que ces acides gras peuvent contrôler certains paramètres électrophysiologiques, ainsi que certaines fonctions supérieures (apprentissage); leur réduction entraîne une altération du fonctionnement des membranes (activités d'enzymes, de récepteurs, de transporteurs), et une plus grande susceptibilité de ces membranes aux agressions; il existe une relation effet-dose entre la quantité d'acide alpha-linolénique alimentaire et la teneur en DHA des structures cérébrales [4], chez les jeunes comme les adultes [5]. Les vitesses de récupérations après carence sont très lentes [6, 7], y compris au niveau des micro-vaisseaux cérébraux [8]. Ces résultats ont été de nombreuses fois confirmés sur de multiples modèles [9, 10].

Etant donné l'impossibilité évidente d'expérimenter sur l'être humain afin de déterminer les effets des nutriments sur son cerveau, seuls les travaux sur des modèles animaux sont possibles. Ils ouvrent des pistes, dont certaines peuvent être partiellement validées sur l'Homme; mais il ne s'agit, le plus souvent, que de confirmations.

La dernière revue sur le sujet dans OCL date de 1996 [11, 12] où un article intermédiaire a porté sur la neurotransmission et la cognition [13]. Il est donc certainement intéressant de faire un nouveau point global sur le sujet. Après quelques rappels, cette synthèse a pour objectif de présenter les travaux réalisés depuis le début 2000, jusqu'à fin janvier 2003. Seuls ont été retenus les travaux concernant les mammifères. Ceux portant sur les oiseaux (en particulier la poule, les œufs et les éventuels poulets issus de ceux-ci) n'ont pas été pris en compte. Schématiquement, la très grande majorité des résultats obtenus concerne les acides gras $\omega 3$, ceux strictement dédiés aux $\omega 6$ ne sont qu'une infime minorité; quand les $\omega 6$ sont référencés, ils le sont par rapport aux $\omega 3$. En ce qui concerne les $\omega 9$, l'acide oléique en particulier, quelques travaux intéressants ont été publiés. Cette revue donne les sources d'apport en acides gras $\omega 3$, examine les enrichissements réalisables par modification de l'alimentation animale, mesure l'impact sur la couverture des besoins de l'homme et le coût pour le consommateur, en classant les principaux aliments par rapport au prix des $\omega 3$ qu'ils contiennent.

Les oméga-3

L'analyse de la composition en acides gras des phospholipides totaux de 11 régions cérébrales (de souris) montre que le taux de 22:6 $\omega 3$ est significativement plus élevé dans le cortex frontal. La carence en acide alpha-linolénique ne touche pas avec la même amplitude toutes les structures cérébrales: avec l'hypophyse, le cortex frontal et le striatum sont les plus affectés, avec une diminution d'environ 40% du 22:6 $\omega 3$ [14] (figure 1). La supplémentation à base de phospholipides d'œuf ou de cervelle de porc permet de rétablir une composition en acides gras normale dans toutes les régions, sauf pour le cortex frontal. Il existe donc une distribution régionale des acides gras dans le cerveau et l'impact de la carence est « région-spécifique » [15], notamment au cours du vieillissement [16]. D'autant qu'au cours du vieillissement, une restauration du profil en acide gras des membranes neuronales semble possible [17].

En cas de carence, il y a une préservation et une ré-utilisation des acides gras $\omega 3$; due au recyclage induit par les réactions de dé-acylation et ré-acylation qui n'est diminué que de 30 à 70%, alors que le transfert entre le sang et le cerveau est réduit de 40 fois [18], ce qui explique la déficience de seulement 50% en DHA, initialement observée dans les neurones [3].

La carence induit une diminution du DHA dans l'hippocampe, associée à une réduction de la taille des neurones, mais pas de leur nombre [19], avec une diminution spécifique des $\omega 3$, associée à une réduction d'un phospholipide particulier, la phosphatidyl-sérine [20]. Chez le

rat âgé, l'administration d'huile de poisson augmente la transcription de transthyréine dans cette structure [21] et diminue le NGF (« nerve growth factor ») [22]. *In vitro* au moins, l'inhibition de la production de second messager sous contrôle de la protéine-kinase constitue une cible des acides gras $\omega 3$ [23].

Les possibilités de récupérations, biochimiques et comportementales

L'utilisation alimentaire des seuls $\omega 3$ n'est pas satisfaisante. En effet, un régime enrichi en huile de poisson favorise l'éveil et l'acquisition d'un apprentissage chez la souris jeune mais diminue l'activité motrice et l'apprentissage chez la souris âgée [24]. Dans le même sens, à partir d'expérimentations réalisées chez le porclet, il est souligné que les laits adaptés pour nourrissons doivent être supplémentés simultanément avec l'acide arachidonique et avec le DHA, plutôt qu'avec le DHA seul [25]; sur le même modèle un rapport optimal de 4 est proposé pour les acides gras $\omega 6$ et $\omega 3$ [26]; mais la modification de la composition en acides gras des tissus n'est pas strictement proportionnelle au contenu en acides gras $\omega 3$ de l'alimentation maternelle [27].

L'activité exploratoire est significativement réduite chez les souris carencées. Sur le labyrinthe en croix surélevé (protocole qui mesure notamment l'anxiété), le temps passé dans les bras ouverts de l'appareil est significativement inférieur chez les souris carencées par rapport

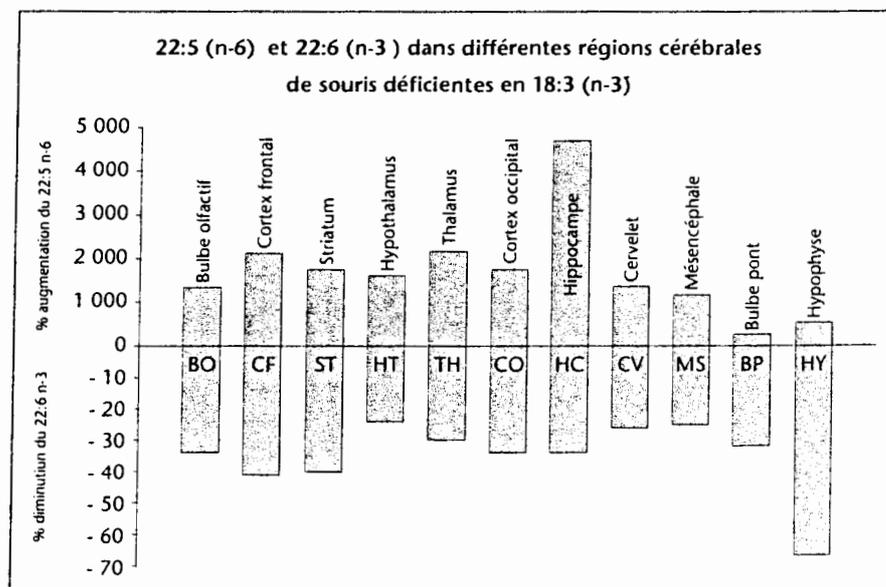


Figure 1. Effet d'une déficience alimentaire sur les concentrations en DHA et en 22:5(n-6) au niveau de diverses régions cérébrales [14].

aux contrôles. Ce protocole d'apprentissage montre que la carence induit un déficit d'apprentissage. Or, une supplémentation à base de phospholipides (d'œufs enrichis en oméga-3 en l'occurrence, mais qui contiennent aussi des $\omega 6$) reverse les altérations comportementales et biochimiques induites par une carence en acides gras polyinsaturés $\omega 3$ chez la souris. En effet, l'activité exploratoire et le déficit d'apprentissage sont totalement rétablis après une supplémentation à base de phospholipides d'œuf ou de cervelle de porc, alors que le niveau d'anxiété n'est pas encore revenu à celui des contrôles. La récupération n'est donc pas totale [15].

Il existe un retard temporel entre d'une part, l'incorporation des acides gras dans le cerveau et, d'autre part, l'amélioration des performances d'apprentissage [28]. Il convient de noter que des extraits d'œufs enrichis en $\omega 3$ et $\omega 6$ sont déjà utilisés depuis plusieurs années pour formuler quelques laits adaptés, et que des phospholipides de cervelle de porc ont été utilisés chez des enfants hypotrophes [29].

Une supplémentation en phospholipides riches en DHA améliore le comportement, l'apprentissage et la fonction visuelle, à la fois chez des souris âgées contrôles et carencées en acides gras poly-insaturés $\omega 3$ [30]. L'effet du DHA pur (sous forme d'ester éthylique) permet d'obtenir des résultats similaires [31].

Une injection intra-amniotique chez l'animal carencé en acides gras $\omega 3$ permet de corriger en 24 heures le déficit en acides gras $\omega 3$ du cerveau du fœtus [32].

En cas d'hypo-perfusion du cerveau, la présence d'acides gras $\omega 3$ permet une meilleure préservation de paramètres cognitifs et cérébro-vasculaires [33].

Chez un rat modèle de la maladie d'Alzheimer, la présence de DHA assure une protection contre les altérations d'apprentissage [34]. Chez l'Homme, globalement, les acides gras $\omega 3$ pourraient réduire le déclin cognitif et le risque de démence [35]. Dans divers types de démences, y compris celle d'Alzheimer, des teneurs plasmatiques basses en acides gras $\omega 3$ (y compris en DHA) constituent des facteurs de risque pour ces pathologies [36]. Des anomalies dans le renouvellement des phospholipides ont même été évoquées dans la schizophrénie [37] ; le traitement spécifique avec l'EPA serait utile [38], ainsi que dans la dépression [39]. Dans un autre domaine, les enfants handicapés neurologiques absorbent insuffisamment d'acides gras $\omega 3$, comme le montre dans leur sérum la présence des marqueurs de carence que sont le 20 :3 $\omega 9$ et le 22 :5 $\omega 6$, ce qui n'est pas favorable au bon renouvellement de leurs structures cérébrales déjà atteintes [40].

Effets-doses : triglycérides ou phospholipides ?

« Nous admirions fort Schleiter. Il avait soutenu, l'année précédente, une thèse non pas brillante mais, exactement, monumentale sur la structure des graisses phosphorées dans les œufs d'oiseaux. A nos yeux cet ouvrage, presque en son entier fait de chiffres et de formules chimiques, représentait la charte de notre science ». Georges Duhamel. *Chronique des Pasquier*.

L'acide alpha-linolénique est vraisemblablement allongé et désaturé par le foie en chaînes plus longues qui seraient les acides essentiels pour le cerveau, comme cela a été découvert initialement sur les cultures de cellules nerveuses, qui ne se différencient, se multiplient, captent et libèrent des neuromédiateurs, que si le milieu contient du 20 :4 $\omega 6$ et du 22 :6 $\omega 3$; mais pas en présence de 18 :2 $\omega 6$ et de 18 :3 $\omega 3$ [41]. Un travail récent portant sur l'effet-dose a montré que les phospholipides d'œuf ou de cervelle de porc sont de meilleurs fournisseurs d'acides gras poly-insaturés que les phospholipides de soja, car ils apportent directement les longues chaînes poly-insaturées [42]. Des résultats similaires ont été observés avec les acides gras $\omega 6$ [43].

Neuro-médiations, signalisations, transports

La déficience en acide alpha-linolénique se traduit au niveau du cortex frontal de rat par des perturbations de la **neurotransmission** mono-aminergique, observation qui peut être mise en relation avec les déficits comportementaux et cognitifs observés. Il est clair qu'il existe une relation entre d'une part les acides gras poly-insaturés, d'autre part la neurotransmission et enfin le comportement [44, 45]. Mais ne sont touchées ni la densité ni la fonction des transporteurs de la dopamine [46]. Chez l'animal carencé, la réversibilité dans la neurotransmission dopaminergique (dans le cortex préfrontal, entre autres) n'est que partielle après arrêt du déficit alimentaire [47]. Les effets dépendent des régions cérébrales [48]. Les acides gras affectent différemment les récepteurs muscariniques et sérotoninergiques dans l'hippocampe hypoperfusé [49].

Une étude au PET sur le singe conscient montre que la modulation de la transmission cholinergique neuronale par le DHA implique, outre les structures cérébrales, le débit sanguin cérébral [50].

En ce qui concerne la **signalisation**, les relations intra- et inter-cellulaires peuvent être affectées par la déficience en acides gras $\omega 3$: celle-ci diminue l'accumulation de la phosphatidyl-sérine, ce qui peut induire des modifications de teneurs en signaux [51].

Les dérivés *trans* de l'acide alpha-linolénique sont incorporés dans les structures cérébrales [52, 53] et induisent des modifications de la neurotransmission mono-aminergique dans le cortex frontal et dans l'hippocampe [54].

Les organes des sens : vision, ouïe, odorat et goût

La **vision** est concernée par la nature des acides gras alimentaires. La rétine, partie du système nerveux central, constitue l'un des tissus les plus riches en acides gras poly-insaturés de la série $\omega 3$. Une carence en acides $\omega 3$ induit des modifications dans la répartition des acides gras membranaires de la rétine en relation avec des perturbations de l'amplitude des ondes a et b de l'électrorétinogramme du rat [4]. Chez les souris carencées, la supplémentation en phospholipides induit une augmentation significative de l'amplitude de l'onde b à la fois pour les contrôles et les carencées. Elle permet aussi de rétablir une composition normale en acides gras de la rétine [30]. En fait, le DHA occupe une place importante au niveau de la vision, impliquant la rétine et le cerveau : photorécepteurs, neuro-transmission, activation de la rhodopsine, développement des cônes et des bâtonnets, connectivité neuronale et maturation des structures cérébrales [55].

Les acides gras *trans* dérivés de l'acide alpha-linolénique réduisent l'amplitude de l'onde b de l'électrorétinogramme du rat [56].

Etant donné que de nombreux tests comportementaux mettent en jeu la vision, il est fondamental de constater que les déficits d'apprentissage chez les souris carencées en acide alpha-linolénique ne résultent pas de l'altération visuelle [57].

Pour ce qui concerne l'**olfaction**, des résultats similaires ont été trouvés : l'altération des tests basés sur cette perception n'est pas due à une diminution de l'olfaction elle-même, mais à une altération des structures cérébrales [58].

Pour la première fois, il a été montré que la carence en acides gras $\omega 3$ perturbe l'**audition**, en particulier au niveau de la réponse cérébrale. De plus, elle accélère ou rend plus précoce le vieillissement du système nerveux auditif. Ainsi, les acides gras interviennent au niveau de l'efficacité des récepteurs sensoriels, mais aussi des structures cérébrales réceptrices [59]. Le contenu de l'alimentation maternelle en acides gras $\omega 3$ module chez le rat le système auditif des portées [60].

Le déficit en acides gras $\omega 3$ altère le **goût**. Par exemple, un niveau de perception donné de la saveur sucrée exige une quantité de sucre plus grande chez les animaux qui sont déficients en ce précieux acide gras [61].

Les oméga-9 : l'acide oléique

L'intérêt nutritionnel de l'acide oléique dans le cadre d'une alimentation équilibrée a fait l'objet de nombreux travaux, une attention particulière étant portée au système cardio-vasculaire. Mais cet acide concerne aussi le cerveau, comme l'ont montré des recherches très récentes [62]. Dans cet organe, les acides gras $\omega 9$ sont représentés certes par l'acide oléique, mais aussi par de très fortes quantités de dérivés à plus longues chaînes carbonées, principalement le 24:1, notamment au niveau de la membrane myéline.

Afin de déterminer exactement l'effet de la présence et de la concentration de l'acide oléique dans l'alimentation sur la composition en acides gras de divers organes, les huiles végétales commerciales n'étant pas utilisables car contenant toujours de l'acide oléique, des quantités de triglycérides suffisamment importantes pour être compatibles avec des expérimentations nutritionnelles ont pu être synthétisées par voie chimique et enzymologique ; ils ont été constitués soit d'acide oléique, soit d'acide alpha-linolénique, soit d'acide linoléique [63]. Globalement, chez des rats, le déficit alimentaire en acide oléique entraîne une diminution de la concentration de cet acide dans nombre d'organes, y compris dans le nerf sciatique, mais pas dans le cerveau ; pour de nombreux organes, la synthèse endogène ne compense donc pas l'absence d'acide oléique dans les aliments, qui doit être apporté dans l'alimentation [64]. Cet acide gras est donc partiellement essentiel, notamment pendant la période de gestation-allaitement, au moins chez le rat.

L'absence de modifications de la concentration en 18:1 $\omega 9$ des structures cérébrales par la teneur en acide oléique de l'alimentation permet de soulever plusieurs hypothèses. Soit le système nerveux est prioritaire dans la captation de l'acide oléique, d'où la possibilité de mécanismes de transports spécifiques et actifs au niveau de la barrière hémato-encéphalique, soit il est apte à synthétiser la totalité de l'acide oléique qui lui est nécessaire, indépendamment de sa présence dans l'alimentation [62].

Les acides gras libres (parmi lesquels l'acide oléique) ont été dosés dans le liquide céphalo-rachidien sur une grande série de patients [65]. Un dérivé de l'acide oléique, l'oléamide, module le sommeil [66], et atténue l'apoptose des neurones du cervelet [67].

L'acide oléique synthétisé par les astrocytes pourrait servir de neuro-trophique pour les neurones [68].

Transports des acides gras entre le sang et le cerveau

Alors que les acides gras poly-insaturés doivent traverser la barrière hémato-encéphalique, par définition de leur caractère essentiel, les mécanismes ne sont pas connus ; quelques hypothèses ont été toutefois proposées [69]. Le passage via les plexus choroïdes pourrait se révéler efficace [70].

Le rôle spécifique des astrocytes dans les synthèses du DHA à partir d'acide alpha-linolénique reste discuté [71]. Une coopération entre les astrocytes et les cellules endothéliales des micro-vaisseaux est proposée [72]. Toutefois, les astrocytes ne synthétisent le DHA qu'à partir de l'acide docosapentaénoïque [73]. Selon les conditions, les acides gras libres sériques ou les phospholipides des lipoprotéines pourraient fournir les acides gras poly-insaturés au cerveau [74]. Un phospholipide particulier, la phosphatidyl-choline servirait de transporteur d'acides gras vers le cerveau [75].

En fait, globalement, sur le plan de la physiologie nutritionnelle, le problème important réside dans la détermination des biodisponibilités de l'acide alpha-linolénique et du DHA [76].

Il n'y aurait pas de transport de l'acide oléique à travers la barrière hémato-encéphalique [77]. Observation très importante : le déficit en acides gras $\omega 3$ pourrait modifier le métabolisme énergétique du cerveau en perturbant le **transport du glucose** [78]. Le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique est donc touché par la carence en acides gras $\omega 3$, d'autant qu'il a été montré qu'elle affecte le transport de certains acides aminés [79] et le profil en acides gras des micro-vaisseaux cérébraux [8].

Les acides gras $\omega 3$, après avoir traversé la barrière, pourraient moduler l'expression de gènes exprimés dans le cerveau [80], résultat qui ouvrirait un nouveau champ d'investigation portant sur l'effet de ces acides gras sur le fonctionnement cérébral.

Les applications pratiques

Commercialement contestable, mais nutritionnellement acceptable :

« Je sais bien que les industriels qui cultivent l'olivier de paix en France préfèrent de beaucoup vendre au poids de l'or quelques tonnes de ce précieux liquide, que nos épiciers noient dans des foudres d'huile d'œillet et de colza pour nous l'offrir au prix coûtant ». George Sand, Un hiver à Majorque.

Le besoin du cerveau en acides gras poly-insaturés est considérable pendant la période

néonatale chez l'homme. Il reste notable pendant toutes les périodes de la vie, afin d'assurer le renouvellement des structures membranaires des cellules et, pour préserver l'intégrité des fonctions. Sinon, au minimum, le vieillissement s'en trouve accéléré. Or, ces très longues chaînes ne sont que faiblement synthétisées dans le cerveau, si même elles le sont.

Pendant la période pré-natale, elles sont peu transférées à travers le placenta et celui-ci ne les synthétise pas. Le cerveau ne les synthétise qu'en très faibles quantités chez l'adulte, presque pas au cours du vieillissement [81]. Il est donc vraisemblablement indispensable de les apporter dans l'alimentation. Il a toutefois été observé que le tissu fœtal de babouin peut synthétiser du DHA à partir de l'acide alpha-linolénique [82].

La couverture en France, femmes enceintes ou qui allaitent

Pendant cette grossesse, six cent grammes d'acides gras indispensables sont transférés de la mère au fœtus, ce qui représente la quantité de 2,2 grammes quotidiens, en moyenne.

Or, il ressort d'une étude réalisée récemment en Aquitaine, que les femmes en âge d'être enceintes ou qui le sont, absorbent dans leur alimentation 90 % de l'acide linoléique, mais seulement 40 % de l'acide alpha-linolénique dont elles ont besoin [83] ; des résultats analogues ont été trouvés dans d'autres pays, comme le Canada [84] et la Suède [85]. L'utilisation d'huile de colza (de soja ou de noix) éviterait un tel déficit. Pour ce qui concerne le DHA, au Canada, les quantités absorbées quotidiennement selon les personnes varient de 24 à 524 mg [84]. Pendant la grossesse, selon les ANC [86] la consommation de graisse de la femme doit être augmentée globalement de 15 %, mais avec le doublement du DHA (acide cervonique) ; sont alors intéressants les poissons de qualité nutritionnelle réelle, ce qui peut n'être pas le cas pour ceux d'élevage.

Pour tous les âges de la vie, le rapport $\omega 6/\omega 3$ doit être de 5 à 6 [86], chiffre valable pour les nouveau-nés prématurés [87].

Pendant la grossesse, les augmentations en divers nutriments ne sont pas considérables, sauf pour quelques minéraux comme le fer, le zinc ou certaines vitamines, comme la vitamine D. Mais elles sont notables [88]. Incidemment, comme cela est judicieusement fait pour le lait, il serait intéressant de compléter en cette vitamine une huile d'assaisonnement, compte tenu de sa liposolubilité.

Mais les propositions des ANC [86] supposent que l'alimentation de la future mère soit bonne, ce qui n'est malheureusement pas la

règle, comme le montre l'étude SUVIMAX. En effet, une fraction notable de femmes absorbe dans leur alimentation moins des 2/3 des quantités recommandées pour nombre de vitamines, de minéraux et d'oligo-éléments, y compris les acides gras oméga-3 comme le montre l'étude d'Aquitaine [83]. Il est clair que la qualité de l'alimentation de la femme contrôle les quantités d'acides gras $\omega 3$ et $\omega 6$ reçues par le nouveau-né [89]. Toutefois, l'utilisation d'huile de lin par la femme n'augmente pas le DHA de son lait [90]. En revanche, la supplémentation en acides gras $\omega 3$ à longues chaînes pendant la grossesse et pendant l'allaitement augmente le QI des enfants [91, 92]. Sur le modèle animal, l'addition des longues chaînes associée à une réduction des précurseurs permet d'assurer un profil neuronal et glial similaire à celui obtenu avec l'allaitement maternel [93].

Le statut en DHA et en acide arachidonique de l'enfant à terme constitue l'un des déterminants majeurs des variations de concentrations post-natales de ces acides [94]. Chez le nouveau-né, l'acide alpha-linolénique des esters du cholestérol plasmatiques est en relation avec leur statut en acide gras [95].

Alimenter le cerveau en acides gras $\omega 3$

« Dès le soir de l'arrivée, ils contractaient de nouvelles habitudes, différentes de celles qu'ils avaient pu avoir déjà dans leur vie et définitives, oubliant la pêche au goujon pour la chasse aux grives, adoptaient l'huile de noix au lieu de l'huile d'olive, se levaient ou se couchaient tôt selon que dans cette nature nouvelle le coucher ou le lever du soleil valait ou non le dérangement, buvaient le vin du pays » Jean Giraudoux, Bella.

Par rapport au cerveau, vaut-il mieux trouver dans l'alimentation les précurseurs (l'acide alpha-linolénique) ou les longues chaînes (le DHA, acide cervonique) ? En d'autres termes, mieux vaut-il manger végétal que poisson, sachant que certains œufs (dits « oméga-3 ») sont entre les deux mondes pour ce qui est des $\omega 3$ puisqu'ils peuvent contenir les deux en fortes quantités. En fait, l'acide alpha-linolénique et le DHA sont tous deux nécessaires, mais il vaudrait mieux insister sur le précurseur que le métabolisme normal sait utiliser ou oxyder en cas d'excès [96] ; plutôt que sur la longue chaîne carbonée, qu'il semble moins bien maîtriser (effets toxiques sous forme d'hémorragies à très fortes doses, comme celles absorbées par les esquimaux). En effet, le cerveau est sensible aux excès [97, 24], sans toutefois augmenter les peroxydations si la vitamine E est présente [98].

La question reste posée de l'anti-oxydant protecteur des acides gras membranaires, l'alpha-tocophérol étant le meilleur candidat [99].

Où trouver les oméga-3, comment enrichir naturellement certains aliments ?

Compte tenu des habitudes alimentaires actuelles, le moyen le plus efficace d'augmenter dans l'alimentation les mono-insaturés $\omega 9$ tout comme les $\omega 3$ sous la forme d'acide alpha-linolénique est d'absorber de l'huile de colza seule, ou en mélange, mais à condition qu'il en contienne des quantités appréciables. Les autres huiles riches en acide alpha-linolénique sont celles de soja et de noix, mais leur contenu en acide oléique est beaucoup plus faible.

En ce qui concerne les acides $\omega 3$ à longues chaînes carbonées (EPA et DHA), les poissons et les œufs « oméga-3 » apportent des quantités appréciables. Mais pour ce qui touche les poissons d'élevage, il convient qu'ils aient été nourris avec des graisses adaptées : le contenu en $\omega 3$ de leur chair peut varier de 1 à 40 selon qu'ils sont nourris avec une graisse végétale (huile de palme, coprah, etc.) ou une huile de poisson.

Il est possible d'améliorer la qualité nutritionnelle des produits animaux en modifiant l'alimentation utilisée dans leur élevage. Toutefois, cette mesure est moins efficace chez les ruminants, car l'activité microbienne des polygastriques hydrogène, une fraction importante des acides poly-insaturés alimentaires leur faisant perdre leurs caractéristiques d'acides gras indispensables. Elle est intéressante chez les monogastriques (comme le cochon), appréciable chez la volaille, spectaculaire pour ce qui concerne les œufs, et indispensable chez les poissons, notamment quand ils sont carnivores (75 % d'entre eux).

Les tableaux 1 et 2 montrent les facteurs de multiplications qui peuvent être obtenus soit en apportant de l'acide alpha-linolénique (sous forme de graines de colza ou de lin) soit de l'EPA et du DHA, notamment sous forme d'huile de poisson.

En fait, les résultats les plus spectaculaires présentés dans les tableaux 1 et 2 sont le fruit de choix très précis quant aux aliments donnés

Tableau 1. Facteur de multiplication en nourrissant avec de l'acide alpha-linolénique (graines de lin ou de colza) : quelques exemples.

	Alpha-linolénique	$\omega 3$ longues chaînes
Faux-filet de porc	3 à 6	0,9
Faux-filet de bœuf	1 à 2	1
Cuisse de poulet	9	3
Œuf	1 à 40	2 à 5

Tableau 2. Facteur de multiplication en nourrissant avec des huiles de poisson.

	Alpha-linolénique	$\omega 3$ longues chaînes
Longe de bœuf	1,3	1 à 2
Cuisse de poulet	1	2 à 7
Saumon	-	5 à 20
Œuf	4 à 8	2 à 6

D'après [100-110].

aux animaux. Leurs coûts ne sont donc pas négligeables.

Fort heureusement, en pratique, une équipe [109] a montré que substituer une fraction de la nourriture destinée aux animaux par des graines de lin cuites n'augmente le coût de leurs aliments que de 5 % environ, qu'il s'agisse du bétail ou de la volaille ; ce qui correspond à un accroissement du prix total de l'élevage de 1 à 2 % environ. Pour un résultat très intéressant (tableau 3), il devient alors possible de doubler exactement le contenu d'acide alpha-linolénique dans le repas, et de frôler les recommandations : par exemple, les œufs contiennent 12 fois plus d'acide alpha-linolénique, le lapin 10 fois plus, le poulet 4 fois plus, la viande de porc et le lait 3 fois plus ! Et tout cela sans modifier les habitudes alimentaires, ce qui est particulièrement précieux dans une proposition d'intervention nutritionnelle. L'utilisation de tels produits induit des modifications positives chez les consommateurs, notamment au niveau des paramètres lipidiques sanguins [109]. Il convient de rappeler d'une part que les œufs « oméga-3 » présentent la composition naturelle des œufs produits par des poules laissées en totale liberté ; et d'autre part que des extraits de phospholipides de ce type d'œuf constituent le meilleur moyen actuel dans la formulation des laits adaptés pour nourrissons pour copier au mieux la composition en acides gras du lait de femme.

Les effets de tels aliments sur les paramètres biologiques de l'homme ont été évalués, en particulier avec les poissons et récemment les œufs. Il a été montré que les phospholipides d'œufs riches en $\omega 3$ améliorent les performances d'apprentissage de modèles animaux [14, 15, 31].

Les coûts financiers des oméga-3 : dans quels aliments sont-ils les moins chers ?

Les aliments des tableaux 4 et 5 fournissent la moitié des apports nutritionnels conseillés, l'ensemble des autres aliments étant supposé apporter l'autre moitié, chacun contribuant pour un peu de la quantité totale.

Tableau 3. Coût pour le consommateur de l'enrichissement des aliments avec des acides gras oméga-3. D'après [109].

Un exemple pratique : facteurs de multiplication de la valeur nutritionnelle par rapport au coût				
	Augmentation dans aliment animal	Surcoût aliment animal	Surcoût production animale	Augmentation valeur nutritionnelle aliment homme
Lait	x 4 (vache)	5 %	2 %	x 3
Œuf	x 9 (poule)	5 %	1 %	x 11
Porc	x 4	5 %	2 %	x 2,6
Poulet	x 3	5 %	2 %	x 4,3
Plein air, Label			15 %	

Le tableau 4 détaille les aliments apportant l'acide alpha-linolénique le moins cher. L'huile de colza se trouve largement en tête, suivie de l'huile de soja, puis de l'huile de noix. Pour les autres huiles, outre le fait que le coût serait difficilement acceptable dans le cadre d'une alimentation variée, les quantités sont inacceptables : il faudrait absorber quotidiennement plus d'un demi-litre d'huile d'olive pour subvenir à la moitié des ANC ! Le coût de l'acide alpha-linolénique de l'œuf « standard » produit par une poule nourrie partiellement avec des graines de lin n'est que théorique, car cet œuf n'est pas encore trouvé dans le commerce. Les œufs « oméga-3 » sont à comparer avec ceux « plein air » car ils sont produits avec des méthodes similaires. Pour une modeste augmentation de prix, la valeur nutritionnelle est multipliée par 10, alors que le prix du gramme

d'acide alpha-linolénique est divisé par 9 ! En termes nutritionnels, pour des prix voisins, les œufs « oméga-3 » sont considérablement plus intéressants que les œufs « bio » ou « plein air ».

Le tableau 5 détaille les aliments apportant l'acide alpha-linolénique le moins cher. En ce qui concerne les poissons, en particulier ceux qui sont carnivores, leur contenu en acides gras $\omega 3$ est en proportion directe des $\omega 3$ qui sont apportés dans leur alimentation, en particulier l'EPA et le DHA. De ce fait, le DHA du saumon sauvage, ou de celui qui est convenablement nourri en élevage, coûte 20 à 40 fois moins cher que celui du saumon d'élevage bas de gamme. Celui de l'œuf « oméga-3 » se révèle 5 à 10 fois moins onéreux que celui de l'œuf standard. Pour une efficacité biologique identi-

Tableau 4. D'après [109, 110]. Chiffres arrondis. Les conditions de calcul, les références de tables de composition des aliments et les lieux d'achat sont décrits dans Bourre, 2003b.

L'acide alpha-linolénique le moins cher	
	€ pour 1 g d'acide alpha-linolénique (50 % des ANC)
Colza	0,015
Soja	0,03
Noix	0,05
Maïs	0,25
Olive, œuf « lin » standard	0,9
Pépins de raisin, œuf oméga-3 M...	1,3
Arachide	2,5
Isio-4	0,12
Œuf standard	8
Œuf Label ou plein-air	12

Surcoûts :

- Alimentation animale : 5 %
- Production : 1 %
- Vente : 3,6 %
- Valeur nutritionnelle : X 10
- Prix $\omega 3$: divisé par 9

Tableau 5. En italique et gras : les aliments réellement utiles, compte tenu des portions usuelles. ANC : apports nutritionnels conseillés. Chiffres arrondis. D'après [110]. Prix (en) du DHA pour la moitié des apports journaliers recommandés

Acide cervonique (DHA)	Pour 60 mg de DHA (50 % ANC)
Maquereau	0,01
Sardine	0,02
Hareng	0,05
Saumon sauvage	0,06
Truite sauvage	0,08
Lieu noir	0,2
Anguille	0,5
Colin	0,6
Perche	0,7
Haddock	0,8
Sole	1,2 à 2
Turbot	2 à 3
Lotte, tranche	4 à 5

que, le maquereau est 500 fois moins cher que la lotte, 300 fois moins que le turbot, et 200 fois moins que la sole.

Conclusion

Tous ces acquis induisent de nouveaux projets dans la connaissance des rôles des acides gras à tous les niveaux, depuis la structure jusqu'au fonctionnement du cerveau, ainsi que la valorisation des aliments qui les contiennent, en quantités bio-disponibles. Les années à venir permettront de vérifier si les intéressantes perspectives évoquées dans un récent congrès [111] se concrétiseront, en particulier au niveau des essais chez l'homme, pour le cerveau normal (nouveau-né, enfant, adulte et vieillard) et pathologique (dépression, schizophrénie, maladie d'Alzheimer).

RÉFÉRENCES

1. CRAWFORD M, BLOOM M, CUNNANE S, *et al.*. Docosahexaenoic acid and cerebral evolution. *Word Rev Nutr Diet* 2001 ; 88 : 6-17.
2. HULBERT AJ, RANA T, COUTURE P. The acyl composition of mammalian phospholipids : an allometric analysis. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 2002 ; 132 : 515-27.
3. BOURRE JM, PASCAL G, DURAND G, MASSON M, DUMONT O, PICIOTTI M. Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes, and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoid of n-3 fatty acids. *J Neurochem* 1984 ; 43 : 342-8.
4. BOURRE JM, FRANCOIS M, YOUYOU A, *et al.* The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic

- activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 1989a ; 119 : 1880-92.
5. BOURRE JM, DUMONT O, PASCAL G, DURAND G. Dietary alpha-linolenic acid at 1.3 g/kg maintains maximal docosahexaenoic acid concentration in brain, heart and liver of adult rats. *J Nutr* 1993 ; 123 : 1313-9.
 6. YOUYOU A, DURAND G, PASCAL G, PICIOTTI M, DUMONT O, BOURRE JM. Recovery of altered fatty acid composition induced by a diet devoid of n-3 fatty acids in myelin, synaptosomes, mitochondria, and microsomes of developing rat brain. *J Neurochem* 1986 ; 46 : 224-8.
 7. BOURRE JM, DURAND G, PASCAL G, YOUYOU A. Brain cell and tissue recovery in rats made deficient in n-3 fatty acids by alteration of dietary fat. *J Nutr* 1989b ; 119 : 15-22.
 8. HOMAYOUN P, DURAND G, PASCAL G, BOURRE JM. Alteration in fatty acid composition of adult rat brain capillaries and choroid plexus induced by a diet deficient in n-3 fatty acids : slow recovery after substitution with a nondeficient diet. *J Neurochem* 1988 ; 51 : 45-8.
 9. SALEM N, MORIGUCHI T, GREINER RS, *et al.* Alterations in brain function after loss of docosahexaenoate due to dietary restriction of n-3 fatty acids. *J Mol Neurosci* 2001 ; 16 : 299-307.
 10. WAINWRIGHT PE. Dietary essential fatty acids and brain function : a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2002 ; 61 : 61-9.
 11. BOURRE JM. Développement du cerveau et acides gras poly-insaturés. *OCL* 1996a ; 3 : 7-17.
 12. BOURRE JM, DUMONT O, PICIOTTI M. Les acides gras de la famille alpha-linolénique contrôlent la structure et la fonction du cerveau. Leur nature, leur rôle, origine et importance alimentaire. *OCL* 1996b ; 2 : 254-63.
 13. CHALON S. Acides gras poly-insaturés et fonctions cognitives. *OCL* 2001a ; 4 : 317-20.
 14. CARRIE I, CLEMENT M, DE JAVEL D, FRANCES H, BOURRE JM. Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J Lipid Res* 2000a ; 41 : 465-72.
 15. CARRIE I, CLEMENT M, DE JAVEL D, FRANCES H, BOURRE JM. Phospholipid supplementation reverses behavioral and biochemical alterations induced by n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in mice. *J Lipid Res* 2000b ; 41 : 473-80.
 16. ULMANN L, MIMOUNI V, ROUX S, PORSOLTA R, POISSON JP. Brain and hippocampus fatty acid composition in phospholipid classes of aged-relative cognitive deficit rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001 ; 64 : 189-95.
 17. YEHUDA S, RABINOVITZ S, CARASSO RL, MOSTOFKY DI. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 2002 ; 23 : 843-53.
 18. CONTRERAS MA, GREINER RS, CHANG MC, MYERS CS, SALEM N, RAPOPORT SI. Nutritional deprivation of alpha-linolenic acid decreases but does not abolish turnover and availability of unacylated docosahexaenoic acid and docosahexaenoyl-CoA in rat brain. *J Neurochem* 2000 ; 75 : 2392-400.
 19. AHMAD A, MURTHY M, GREINER RS, MORIGUCHI T, SALEM N. A decrease in cell size accompanies a loss of docosahexaenoate in the rat hippocampus. *Nutr Neurosci* 2002 ; 5 : 103-13.
 20. MURTHY M, HAMILTON J, GREINER RS, MORIGUCHI T, SALEM N, KIM HY. Differential effects of n-3 fatty acid deficiency on phospholipid molecular species composition in the rat hippocampus. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 611-7.
 21. PUSKAS L, KITAJKA K, NYAKAS C, BARCELO-COBLIJN G, FARKAS T. Short-term administration of omega 3 fatty acids from fish oil results in increased tranthyretin transcription in old rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003.
 22. IKEMOTO A, NITTA A, FURUKAWA S, *et al.* Dietary n-3 fatty acid deficiency decreases nerve growth factor content in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2000 ; 285 : 99-102.
 23. MIRNIJOO B, BROWN SE, KIM HF, MARANGELL LB, SWEATT JD, WEEBER EJ. Protein kinase inhibition by omega-3 fatty acids. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 10888-96.
 24. CARRIE I, GUESNET P, BOURRE JM, FRANCES H. Diets containing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids affect behaviour differently during development than ageing in mice. *Br J Nutr* 2000c ; 83 : 439-47.
 25. GOUSTARD-LANGELIER B, GUESNET P, DURAND G, ANTOINE JM, ALESSANDRI JM. n-3 and n-6 fatty acid enrichment by dietary fish oil and phospholipid sources in brain cortical areas and nonneural tissues of formula-fed piglets. *Lipids* 1999 ; 34 : 5-16.
 26. BLANK C, NEUMANN MA, MAKRIDES M, GIBSON RA. Optimizing DHA levels in piglets by lowering the linoleic acid to alpha-linolenic acid ratio. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 1537-43.
 27. ROOKE JA, SINCLAIR AG, EWEN M. Changes in piglet tissue composition at birth in response to increasing maternal intake of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids are non-linear. *Br J Nutr* 2001 ; 86 : 461-70.
 28. LIM S, SUZUKI H. Changes in maze behavior of mice occur after sufficient accumulation of docosahexaenoic acid in brain. *J Nutr* 2001 ; 131 : 319-24.
 29. RAMIREZ M, GALLARDO EM, SOUTO AS, WEISSHEIMER C, GIL A. Plasma fatty-acid composition and antioxidant capacity in low birth-weight infants fed formula enriched with n-6 and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids from purified phospholipids. *Clin Nutr* 2001 ; 20 : 69-76.
 30. CARRIE I, SMIRNOVA M, CLEMENT M, DE JAVEL D, FRANCES H, BOURRE JM. Docosahexaenoic acid-rich phospholipid supplementation : effect on behavior, learning ability, and retinal function in control and n-3 polyunsaturated fatty acid deficient old mice. *Nutr Neurosci* 2002 ; 5 : 43-52.
 31. LIM SY, SUZUKI H. Dose-response effect of docosahexaenoic acid ethyl ester on maze behavior and brain fatty acid composition in adult mice. *Int J Vitam Nutr Res* 2002 ; 72 : 77-84.
 32. SCHIEFERMEIER M, YAVIN E. n-3 Deficient and docosahexaenoic acid-enriched diets during critical periods of the developing prenatal rat brain. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 124-31.
 33. DE WILDE MC, FARKAS E, GERRITS M, KILIAAN AJ, LUITEN PG. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acid-rich diets on cognitive and cerebrovascular parameters in chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 2002 ; 947 : 166-73.
 34. HASHIMOTO M, HOSSAIN S, SHIMADA T, *et al.* Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. *J Neurochem* 2002 ; 81 : 1084-91.
 35. KALMIJN S. Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline : a review of clinical and epidemiological studies. *J Nutr Health Aging* 2000 ; 4 : 202-7.
 36. CONQUER JA, TIERNEY MC, ZECEVIC J, BETTGER WJ, FISHER RH. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000 ; 35 : 1305-12.
 37. FENTON WS, HIBBELN J, KNABLE M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000 ; 47 : 8-21.
 38. PURI BK, RICHARDSON AJ, HORROBIN DF, *et al.* Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes. *Int J Clin Pract* 2000 ; 54 : 57-63.
 39. PURI BK, COUNSELL SJ, HAMILTON G, RICHARDSON AJ, HORROBIN DF. Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *Int J Clin Pract* 2001 ; 55 : 560-3.
 40. HALS J, BJERVE KS, NILSEN H, SVALASTOG AG, EK J. Essential fatty acids in the nutrition of severely neurologically disabled children. *Br J Nutr* 2000 ; 83 : 219-25.
 41. BOURRE JM, FAIVRE A, DUMONT O, *et al.* Effect of polyunsaturated fatty acids on fetal

- mouse brain cells in culture in a chemically defined medium. *J Neurochem* 1983 ; 41 : 1234-42.
42. BOURRE JM, DUMONT O. The administration of pig brain phospholipids versus soybean phospholipids in the diet during the period of brain development in the rat results in greater increments of brain docosahexaenoic acid. *Neurosci Lett* 2002 ; 335 : 129-33.
 43. WIJENDRAN V, HUANG MC, DIAU GY, BOEHM G, NATHANIELSZ PW, BRENNAN JT. Efficacy of dietary arachidonic acid provided as triglyceride or phospholipid as substrates for brain arachidonic acid accretion in baboon neonates. *Pediatr Res* 2002 ; 51 : 265-72.
 44. CHALON S, VANCASSEL S, ZIMMER L, GUILLOTEAU D, DURAND G. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function : focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids* 2001b ; 36 : 937-44.
 45. TAKEUCHI T, FUKUMOTO Y, HARADA E. Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents, EEG and learning ability in rat. *Behav Brain Res* 2002 ; 131 : 193-203.
 46. KODAS E, PAGE G, ZIMMER L, *et al.* Neither the density nor function of striatal dopamine transporters were influenced by chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in rodents. *Neurosci Lett* 2002a ; 321 : 95-9.
 47. KODAS E, VANCASSEL S, LEJEUNE B, GUILLOTEAU D, CHALON S. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats : critical role of developmental stage. *J Lipid Res* 2002b ; 43 : 1209-19.
 48. DE LA PRESA OS, INNIS SM. Diverse, region-specific effects of addition of arachidonic and docosahexaenoic acids to formula with low or adequate linoleic and alpha-linolenic acids on piglet brain monoaminergic neurotransmitters. *Pediatr Res* 2000 ; 48 : 125-30.
 49. FARKAS E, DEWILDE MC, KILIAAN AJ, MEIJER J, KEIJSER JN, LUITEN PG. Dietary long chain PUFAs differentially affect hippocampal muscarinic 1 and serotonergic 1A receptors in experimental cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 2002 ; 954 : 32-41.
 50. TSUKADA H, KAKIUCHI T, FUKUMOTO D, NISHIYAMA S, KOGA K. Docosahexaenoic acid (DHA) improves the age-related impairment of the coupling mechanism between neuronal activation and functional cerebral blood flow response : a PET study in conscious monkeys. *Brain Res* 2000 ; 862 : 180-86.
 51. HAMILTON L, GREINER R, SALEM N, KIM HY. n-3 fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids* 2000 ; 35 : 863-9.
 52. GRANDGIRARD A, BOURRE JM, JULLIARD F, *et al.* Incorporation of trans long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in rat brain structures and retina. *Lipids* 1994 ; 29 : 251-8.
 53. BRETILLON L, CHARDIGNY JM, SEBADIO JL, POUILLAIN D, NOEL JP, VATELE JM. Oxidative metabolism of [1-14C] mono-trans isomers of linoleic and alpha-linolenic acids in the rat. *Biochim Biophys Acta* 1998 ; 1390 : 207-14.
 54. ACAR N, CHARDIGNY JM, BERDEAUX O, ALMANZA S, SEBADIO JL. Modification of the monoaminergic neurotransmitters in frontal cortex and hippocampus by dietary trans alpha-linolenic acid in piglets. *Neurosci Lett* 2002a ; 331 : 198-202.
 55. UAUY R, HOFFMAN DR, PEIRANO P, BIRCH DG, BIRCH EE. Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids* 2001 ; 36 : 885-95.
 56. ACAR N, CHARDIGNY JM, BONHOMME B, ALMANZA S, DOLY M, SEBADIO JL. Long-term intake of trans (n-3) polyunsaturated fatty acids reduces the b-wave amplitude of electroretinograms in rats. *J Nutr* 2002b ; 132 : 3151-4.
 57. CARRIE I, CLEMENT M, DE JAVEL D, FRANCES H, BOURRE JM. Learning deficits in first generation OF1 mice deficient in (n-3) polyunsaturated fatty acids do not result from visual alteration. *Neurosci Lett* 1999 ; 266 : 69-72.
 58. CATALAN J, MORIGUCHI T, SLOTNICK B, MURTHY M, GREINER RS, SALEM N. Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats. *Behav Neurosci* 2002 ; 116 : 1022-31.
 59. BOURRE JM, DURAND G, ERRE JP, ARAN JM. Changes in auditory brainstem responses in alpha-linolenic acid deficiency as a function of age in rats. *Audiology* 1999 ; 38 : 13-8.
 60. HAUBNER LY, STOCKARD JE, SASTE MD, *et al.* Maternal dietary docosahexaenoic acid content affects the rat pup auditory system. *Brain Res Bull* 2002 ; 58 : 1-5.
 61. FRANCES H, DRAI P, SMIRNOVA M, CARRIE I, DEBRAY M, BOURRE JM. Nutritional (n-3) polyunsaturated fatty acids influence the behavioral responses to positive events in mice. *Neurosci Lett* 2000 ; 285 : 223-7.
 62. BOURRE JM, DUMONT O. Dietary oleic acid not used during brain development and in adult in rat, in contrast with sciatic nerve. *Neurosci Lett* 2003a ; 336 : 180-4.
 63. BOURRE JM, DUMONT O, DURAND G. Effet-dose de l'acide oléique alimentaire. Cet acide est-il conditionnellement essentiel ? *OCL* 2000 ; 7 : 524-30.
 64. BOURRE JM, DUMONT OL, CLEMENT ME, DURAND GA. Endogenous synthesis cannot compensate for absence of dietary oleic acid in rats. *J Nutr* 1997a ; 127 : 488-93.
 65. PILITSIS JG, DIAZ FG, WELLWOOD JM, *et al.* Quantification of free fatty acids in human cerebrospinal fluid. *Neurochem Res* 2001 ; 26 : 1265-70.
 66. HUITRON-RESENDIZ S, GOMBART L, CRAVATT BF, HENRIKSEN SJ. Effect of oleamide on sleep and its relationship to blood pressure, body temperature, and locomotor activity in rats. *Exp Neurol* 2001 ; 172 : 235-43.
 67. YANG JY, ABE K, XU NJ, MATSUKI N, WU CF. Oleamide attenuates apoptotic death in cultured rat cerebellar granule neurons. *Neurosci Lett* 2002 ; 328 : 165-9.
 68. MEDINA JM, TABERNERO A. Astrocyte-synthesized oleic acid behaves as a neurotrophic factor for neurons. *J Physiol Paris* 2002 ; 96 : 265-71.
 69. MAGRET V, ELKHALIL L, NAZIH-SANDERSON, *et al.* Entry of polyunsaturated fatty acids into the brain : evidence that high-density lipoprotein-induced methylation of phosphatidylethanolamine and phospholipase A2 are involved. *Biochem J* 1996 ; 316 : 805-11.
 70. BOURRE JM, DINH L, BOITHIAS C, DUMONT O, PICIOTTI M, CUNNANE S. Possible role of the choroid plexus in the supply of brain tissue with polyunsaturated fatty acids. *Neurosci Lett* 1997b ; 224 : 1-4.
 71. WILLIARD DE, HARMON SD, KADUCE TL, SPECTOR AA. Comparison of 20-, 22-, and 24-carbon n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid utilization in differentiated rat brain astrocytes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002 ; 67 : 99-104.
 72. MOORE SA. Polyunsaturated fatty acid synthesis and release by brain-derived cells in vitro. *J Mol Neurosci* 2001 ; 16 : 195-200.
 73. INNIS SM, DYER RA. Brain astrocyte synthesis of docosahexaenoic acid from n-3 fatty acids is limited at the elongation of docosapentaenoic acid. *J Lipid Res* 2002 ; 43 : 1529-36.
 74. SPECTOR AA. Plasma free fatty acid and lipoproteins as sources of polyunsaturated fatty acid for the brain. *J Mol Neurosci* 2001 ; 16 : 159-65.
 75. LAGARDE M, BERNOUD N, BROSSARD N, *et al.* Lysophosphatidylcholine as a preferred carrier form of docosahexaenoic acid to the brain. *J Mol Neurosci* 2001 ; 16 : 201-4.
 76. POUJES-BALLIHAUT C, LANGELIER B, HOULLIER F, *et al.* Comparative bioavailability of dietary alpha-linolenic and docosahexaenoic acids in the growing rat. *Lipids* 2001 ; 36 : 793-800.
 77. EDMOND J. Essential polyunsaturated fatty acids and the barrier to the brain : the components of a model for transport. *J Mol Neurosci* 2001 ; 16 : 181-93.
 78. XIMENES S, LAVIALLE F, GENDROT G, GUESNET P, ALESSANDRI JM, LAVIALLE M. Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* 2002 ; 81 : 1328-37.
 79. ZIYLAN ZY, BERNARD GC, LEFAUCONNIER JM, DURAND GA, BOURRE JM. Effect of dietary n-3 fatty acid deficiency on blood-to-brain transfer of sucrose, alpha-aminoisobutyric acid and phenylalanine in the rat. *Neurosci Lett* 1992 ; 137 : 9-13.
 80. KITAJIKA K, PUSKAS LG, ZVARA A, *et al.* The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in brain :

- modulation of rat brain gene expression by dietary n-3 fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 2619-24.
81. BOURRE JM, PICIOTTI M. Delta-6 desaturation of alpha-linolenic acid in brain and liver during development and aging in the mouse. *Neurosci Lett* 1992 ; 141 : 65-8.
 82. SU HM, HUANG MC, SAAD NM, NATHANIELSZ PW, BRENNAN JT. Fetal baboons convert 18 : 3n-3 to 22 : 6n-3 *in vivo*. A stable isotope tracer study. *J Lipid Res* 2001 ; 42 : 581-6.
 83. COMBE N, BOUÉ C. Apports alimentaires en acides linoléique et alpha-linolénique d'une population d'Aquitaine. *OCL* 2001 ; 8 : 118-21.
 84. INNIS SM, ELIAS SL. Intakes of essential n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids among pregnant Canadian women. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77 : 473-8.
 85. XIANG M, ALFVEN G, BLENNOW M, TRYGG M, ZETTERSTROM R. Long-chain polyunsaturated fatty acids in human milk and brain growth during early infancy. *Acta Paediatr* 2000 ; 89 : 142-7.
 86. LEGRAND P, BOURRE JM, DESCOMPS B, DURAND C, RENAUD S. Lipides. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. *Tec et doc Lavoisier*, 2000 : 63-82.
 87. BILLEAUD C, BOUGLED, SARDA P, *et al*. Effects of preterm infant formula supplementation with alpha-linolenic acid with a linoleate/alpha-linolenate ratio of 6 : a multicentric study. *Eur J Clin Nutr* 1997 ; 51 : 520-6.
 88. MARTIN A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. *Tec et doc Lavoisier* 2000.
 89. HEIRD WC. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breast-feeding mothers. *Pediatr Clin North Am* 2001 ; 48 : 173-88.
 90. FRANCOIS CA, CONNOR SL, BOLEWICZ LC, CONNOR WE. Supplementing lactating women with flaxseed oil does not increase docosahexaenoic acid in their milk. *Am J Clin Nutr* 2003 ; 77 : 226-33.
 91. AGOSTONI C, MARANGONI F, GIOVANNINI M, GALLI C, RIVA E. Prolonged breast-feeding (six months or more) and milk fat content at six months are associated with higher developmental scores at one year of age within a breast-fed population. *Adv Exp Med Biol* 2001 ; 501 : 137-41.
 92. HELLAND IB, SMITH L, SAAREM K, SAUGSTAD OD, DREVON CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 39-44.
 93. JUMPSEN J, LIEN EL, GOH YK, CLANDININ MT. Small changes of dietary (n-6) and (n-3)/fatty acid content ration alter phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine fatty acid composition during development of neuronal and glial cells in rats. *J Nutr* 1997 ; 127 : 724-31.
 94. GUESNET P, PUGO-GUNSAM P, MAURAGE C, *et al*. Blood lipid concentrations of docosahexaenoic and arachidonic acids at birth determine their relative postnatal changes in term infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 70 : 292-8.
 95. BABIN F, RODRIGUEZ A, SARDA P, VANDEPUTTE B, MENDY F, DESCOMPS B. Alpha linolenic acid in cholesterol esters : a marker of alpha-linolenic acid intake in newborns. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54 : 840-3.
 96. CUNNANE S. New developments in alpha-linolenate metabolism with emphasis on the importance of beta-oxidation and carbon recycling. *World Rev Nutr Diet* 2001 ; 88 : 178-83.
 97. BOURRE JM, BONNEIL M, DUMONT O, PICIOTTI M, NALBONE G, LAFONT H. High dietary fish oil alters the brain polyunsaturated fatty acid composition. *Biochim Biophys Acta* 1988 ; 960 : 458-61.
 98. ANDO K, NAGATA K, YOSHIDA R, KIKUGAWA K, SUZUKI M. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on lipid peroxidation of rat organs. *Lipids* 2000 ; 35 : 401-7.
 99. CLEMENT M, BOURRE JM. Graded dietary levels of RRR-gamma-tocopherol induce a marked increase in the concentrations of alpha- and gamma-tocopherol in nervous tissues, heart, liver and muscle of vitamin-E-deficient rats. *Biochim Biophys Acta* 1997 ; 1334 : 173-81.
 100. CHANMUGAM P, BOUDREAU M, BOUTTE T, *et al*. Incorporation of different types of n-3 fatty acids into tissue lipids of poultry. *Poult Sci* 1992 ; 71 : 516-21.
 101. SPECHT-OVERHOLT S, ROMANS JR, MARCHELLO MJ, *et al*. Fatty acid composition of commercially manufactured omega-3 enriched pork products, haddock, and mackerel. *J Anim Sci* 1997 ; 75 : 2335-43.
 102. SIMOPOULOS AP. New products from the agri-food industry : the return of n-3 fatty acids into the food supply. *Lipids* 1999 ; 34 : S297-S301.
 103. MANDELL IB, BUCHANAN-SMITH JG, HOLUB BJ. Enrichment of beef with omega 3 fatty acids. *World Rev Nutr Diet* 1998 ; 83 : 144-59.
 104. BAUCCELLS MD, CRESPO N, BARROETA AC, LOPEZ-FERRER S, GRASHORN MA. Incorporation of different polyunsaturated fatty acids into eggs. *Poult Sci* 2000 ; 79 : 51-9.
 105. SURAI PF, MACPHERSON A, SPEAKE BK, SPARKS NH. Designer egg evaluation in a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2000 ; 54 : 298-305.
 106. SCOLLAN ND, CHOI NJ, KURT E, FISHER AV, ENSER M, WOOD JD. Manipulating the fatty acid composition of muscle and adipose tissue in beef cattle. *Br J Nutr* 2001 ; 85 : 115-24.
 107. GALOBART J, BARROETA AC, CORTINAS L, BAUCCELLS MD, CODONY R. Accumulation of alpha-tocopherol in eggs enriched with omega3 and omega6 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci* 2002 ; 81 : 1873-6.
 108. HOWE PR, DOWNING JA, GRENYER BF, GRIGONIS-DEANE EM, BRYDEN WL. Tuna fishmeal as a source of DHA for n-3 PUFA enrichment of pork, chicken, and eggs. *Lipids* 2002 ; 37 : 1067-76.
 109. WEILL P, SCHMITT B, CHESNEAU G, DANIEL N, SAFRAOU F, LEGRAND P. Effects of introducing linseed in livestock diet on blood fatty acid composition of consumers of animal products. *Ann Nutr Metab* 2002 ; 46 : 182-91.
 110. BOURRE JM. Diététique du cerveau : la nouvelle donne. Editions Odile Jacob 2003b.
 111. MENDY F. 93^{ème} congrès de l'AOCS (Montréal, 5-8 mai 2002) : l'essentiel du programme nutrition. *OCL* 2002 ; 9 : 283-9.