

## Acides gras poly-insaturés et fonctions cognitives

### Polyunsaturated fatty acids and cognitive functions

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 8, Numéro 4, 317-20, Juillet - Août 2001, Dossier : "Aliments fonctionnels et lipides"

**Auteur(s)** : Sylvie CHALON, Inserm U316, Laboratoire de biophysique médicale et pharmaceutique, UFR des sciences pharmaceutiques, Université François-Rabelais, 31, avenue Monge, 37200 Tours, France.

**Résumé** : L'influence des AGPI sur les fonctions cognitives peut être abordé par le biais de tests comportementaux réalisés chez des animaux soumis à des régimes alimentaires à teneurs variables et contrôlées en AGPI n-6 et n-3. Plusieurs études montrent que la déficience en AGPI n-3 induit une diminution des capacités d'apprentissage tandis que la supplémentation en DHA améliore ces fonctions. Cependant, il est difficile de distinguer entre des effets directs sur l'apprentissage et/ou sur des paramètres de performances tels que les fonctions visuelles, la motivation, l'attention, la réactivité aux stimuli. Les mécanismes impliqués dans ces effets sont encore mal élucidés. Les AGPI peuvent agir sur les fonctions cognitives via des effets sur les propriétés physiques des membranes cérébrales, entraînant des conséquences sur les protéines incluses dans ces membranes telles que les récepteurs et les transporteurs. Les AGPI peuvent aussi agir directement sur le génome. Par ailleurs, les effets des AGPI peuvent passer par les systèmes de signalisation cellulaire, puisqu'ils sont des précurseurs des eicosanoïdes. De plus, on dispose de plus en plus d'arguments en faveur de l'influence des AGPI sur les processus de neurotransmission, notamment dopaminergique, sérotoninergique et cholinergique. Chez l'homme, il est plus difficile d'évaluer l'influence des AGPI sur les fonctions cognitives que chez l'animal. Cependant, des données concernant l'évaluation mentale au cours de la période de développement et les relations entre le statut en AGPI et les désordres neuropsychiatriques sont en faveur d'un réel impact des AGPI sur le fonctionnement cérébral. Ce champ d'investigation illustre parfaitement le rôle potentiel des facteurs environnementaux sur la santé mentale.

**Mots-clés** : comportement, DHA, neurotransmission monoaminergique.

**Summary** : The role of essential fatty acids in cerebral function can be approached using animal models receiving controlled dietary supply of n-3 and n-6 PUFAs. Several findings showed that a n-3 PUFA deficiency reduced the learning abilities whereas DHA supply improved these functions. However, it is difficult to distinguish between direct effects on learning and effects on performance factors such as visual competence, motivation, attention, or sensory threshold. The mechanisms involved in these effects are still partly unknown. PUFAs can act on cognitive functions through effects on the physical properties of cerebral membranes, with possible consequences on anchored proteins (receptors, transporters). They can also directly act on gene functions. In addition, effects of PUFAs can be mediated through a role on cell signalling, as they are eicosanoid precursors. Globally, more and more evidences are in agreement with influence of the PUFA status on neurotransmission processes, especially

dopaminergic, serotonergic and cholinergic. In humans, it is more difficult to evaluate the real impact of PUFAs on cognitive functions. However, data obtained on the mental evaluation during developmental period and relationships between PUFA status and neuropsychiatric disorders are in favour of effects of PUFAs on cerebral functions. This field of research illustrates the potential role of environmental factors on the mental health.

**Keywords :** behaviour, DHA, monoaminergic neurotransmission.

## ARTICLE

Le contenu lipidique du système nerveux central (SNC) des mammifères est très riche en acides gras poly-insaturés (AGPI) des séries n-6 et n-3, notamment l'acide arachidonique (AA, 20:4 n-6) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, 22:6 n-3). Ces AGPI à longues chaînes dérivent de leurs précurseurs, respectivement l'acide linoléique (18:2 n-6) et l'acide alpha-linolénique (18:3 n-3), qui proviennent exclusivement de l'alimentation. Ils subissent dans l'organisme des séries de désaturations, d'élongations et de beta-oxydations, les enzymes nécessaires à ces transformations étant communes aux familles n-6 et n-3. L'aspect « indispensable » des AGPI a été mis en évidence il y a de nombreuses années, chez des rats soumis à un régime lipido-prive [1]. Plus tard, les recherches se sont orientées vers le rôle de ces AGPI dans le fonctionnement cérébral.

Au niveau du système nerveux central, le rôle physiologique des AGPI est complexe. Sur le plan biochimique, ils sont des composants majeurs des membranes neuronales et sont des précurseurs des écosanoïdes. Leur taux dans l'organisme influence non seulement la composition lipidique du cerveau [2], mais également des fonctions aussi complexes que la vision [3], la neurotransmission [4] et le comportement [5]. La source des AGPI n-6 et n-3 étant exclusivement exogène, leur rôle dans ces différentes fonctions montre l'importance majeure que peuvent avoir des facteurs environnementaux sur la santé.

L'influence globale des AGPI sur les fonctions cognitives peut être abordée par le biais de tests comportementaux réalisés chez des animaux, en particulier des rongeurs, soumis à des régimes alimentaires à teneurs variables et contrôlées en AGPI n-6 et n-3. De nombreux résultats, parfois contradictoires, ont été obtenus, mais les mécanismes reliant les apports en AGPI et les différents aspects du fonctionnement cérébral restent à élucider [5, 6]. Chez l'homme, la situation est encore plus complexe puisque les manipulations alimentaires telles que celles utilisées chez les animaux sont évidemment exclues. On dispose cependant de résultats qui concernent, d'une part, les apports en AGPI au cours de la période de développement (gestation, lait maternel, laits artificiels) et d'autre part, la teneur en AGPI retrouvée dans le sang et/ou les tissus cérébraux de sujets atteints de désordres neurologiques ou psychiatriques. L'ensemble de ces données est en faveur d'un rôle des AGPI sur les fonctions cognitives.

Chez l'animal, les capacités cognitives peuvent être abordées via des tests comportementaux variés. La difficulté majeure réside dans l'interprétation de ces tests, qui devrait permettre de relier une réponse comportementale à une fonction cérébrale précise ; or, cette réponse est le plus souvent multiparamétrique. Les études concernant l'influence des AGPI sur le comportement sont nombreuses et apportent un grand nombre d'arguments en faveur d'effets d'une déficience mais aussi d'une surcharge en AGPI n-3 sur la réponse aux tests. Cependant, il est impossible de discriminer entre un effet spécifique de la teneur en AGPI n-3 et de celui de la teneur en AGPI n-6, à cause de la balance

physiologique qui existe entre ces deux familles. Ainsi, une déficience chronique en AGPI n-3 induit une diminution des taux de DHA au niveau du SNC et de la rétine, associée à une augmentation des taux d'AGPI n-6 [7, 8]. Ces modifications sont accompagnées de déficits des fonctions visuelles, retrouvées aussi bien chez le rongeur que chez le primate [9]. Un certain nombre d'études comportementales indiquent que la déficience en AGPI n-3 induit une réduction des capacités d'apprentissage, mais il est difficile de distinguer entre un effet direct sur ces capacités et des effets passant par des modifications des capacités sensorielles, motrices, ou émotionnelles [5, 6]. Par exemple, des rats soumis depuis la période fœtale à un déficit en acide alpha-linolénique présentent, d'une part, une diminution des capacités d'apprentissage évaluées par un test de discrimination visuelle et, d'autre part, un déficit de l'extinction dans ce même test [10, 11]. L'expérience consiste en un apprentissage des conditions lumineuses (lumière forte - lumière faible) qui correspondent, lorsque l'animal appuie sur un levier, à une récompense sous forme de nourriture. Lorsque l'apprentissage est acquis, on réalise un test « d'extinction » qui consiste à modifier les conditions dans lesquelles l'animal est récompensé (par exemple, l'apparition d'une lumière forte n'est plus associée à la mise à disposition de nourriture). Les anomalies de réponse au test observées chez les animaux déficients en AGPI n-3 peuvent être liées à une diminution spécifique des capacités d'apprentissage, mais aussi à des facteurs tels que la vision, la motivation, l'attention, l'émotion, la réactivité aux stimuli, ainsi qu'il l'a déjà été suggéré [6]. Par ailleurs, on dispose de résultats divergents concernant les effets de cette même déficience en acide alpha-linolénique sur les performances au test d'orientation spatiale de la piscine de Morris. La plupart des études décrivent une réduction de ces performances [12-15], qui n'est pas retrouvée dans d'autres conditions expérimentales [16, 17]. Dans ce test, il est également difficile de discriminer entre les capacités d'apprentissage, la motivation et la vitesse de nage - bien que la déficience en AGPI n-3 ne semble pas générer d'atteinte motrice [18].

Il y a deux manières d'aborder les relations entre acides gras essentiels et fonctions cognitives et comportementales : induire une déficience alimentaire, ou compléter un régime normal avec des concentrations variables d'AGPI, et étudier les conséquences comportementales [19]. Ainsi, un régime supplémenté en AGPI n-3 semble améliorer les performances dans le test de discrimination visuelle [11] et dans le test de la piscine de Morris [13] déjà évoqués. Au vu de l'ensemble des résultats obtenus en cas de déficience et en cas de surcharge, on peut proposer l'existence d'une valeur « idéale » d'apport en AGPI n-3 ou de rapport AGPI n-6/n-3 pour des capacités cognitives optimales [20].

S'il semble donc y avoir un effet des apports alimentaires en AGPI sur les fonctions cognitives, les mécanismes sous-tendant ces effets sont encore loin d'être élucidés. Ils sont probablement très complexes et semblent aller du niveau moléculaire et cellulaire à un niveau fonctionnel plus global.

Le premier facteur influencé par les apports en AGPI est la composition biochimique des membranes cellulaires et plus particulièrement neuronales, le DHA étant l'un des composants majeurs de ces membranes. Il est bien connu que la déficience chronique en acide alpha-linolénique induit une diminution des taux membranaires d'AGPI n-3 à longues chaînes, notamment le DHA, associée à une augmentation des taux d'AGPI n-6, en particulier le 22:5 n-6 [8, 10, 13]. Ce phénomène compensateur assure le maintien du niveau total du taux d'AGPI des familles n-6 et n-3, permettant ainsi la constance de l'index d'insaturation membranaire. Inclus dans les phospholipides, les AGPI à longues chaînes peuvent influencer les propriétés physiques de la membrane telles que la fluidité, la perméabilité, la flexibilité [19]. Ces propriétés peuvent agir sur le fonctionnement des protéines incluses dans la membrane telles que les enzymes [8, 21]. De plus, le fonctionnement des récepteurs et des

transporteurs membranaires peut également être affecté par leur environnement lipidique. Ainsi, nous avons montré qu'une déficience chronique en acide alpha-linolénique chez le rat induit dans le cortex frontal une diminution du nombre des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et une augmentation des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2</sub> [4, 22]. Plusieurs hypothèses - non exclusives - peuvent rendre compte de telles observations dont les mécanismes précis ne sont pas encore élucidés. L'environnement lipidique de ces récepteurs pourrait affecter leur conformation et/ou leur taux d'expression à la membrane, modifiant ainsi leur liaison avec le ligand utilisé pour les mesurer. Les modifications de l'expression protéique des récepteurs peuvent aussi révéler des phénomènes compensateurs d'hyper ou d'hyposensibilité. En effet, la déficience chronique en acide alpha-linolénique chez le rat induit un déficit du pool vésiculaire (de stockage) de la dopamine, notamment dans le cortex frontal [23-25]. Ce déficit peut être à l'origine d'anomalies du métabolisme dopaminergique auxquelles l'organisme peut répondre par des variations du nombre de récepteurs. Par ailleurs, on ne peut exclure un effet direct des AGPI au niveau du génome [26] qui modulerait l'expression des récepteurs.

En plus du rôle des AGPI lié à leur implication structurale dans les membranes, un rôle dans la signalisation cellulaire peut être évoqué, puisqu'ils constituent une source de seconds messagers. Ces seconds messagers sont les éicosanoïdes, famille de composés à 20 carbones à laquelle appartiennent les prostaglandines, les thromboxanes, les leucotriènes. Ils sont issus principalement de l'acide arachidonique (20:4 n-6), mais peuvent aussi être synthétisés à partir de l'acide dihomogammalinoléique (20:3 n-6) et éicosapentaénoïque (20:5 n-3). Les éicosanoïdes ont des rôles divers dans le fonctionnement cérébral, par exemple dans la libération des neurotransmetteurs, et peuvent être impliqués dans les phénomènes pathologiques tels que l'ischémie [27]. Les effets des AGPI via la signalisation cellulaire sont supportés par différentes données. Par exemple, la supplémentation en AGPI n-3 (pouvant en conséquence réduire la production d'éicosanoïdes provenant des AGPI n-6) semble avoir des effets neuroprotecteurs après des lésions ischémiques et excitotoxiques [28, 29]. Par ailleurs, les éicosanoïdes peuvent être impliqués dans les phénomènes de plasticité neuronale [30]. L'ensemble de ces données indique que les AGPI pourraient jouer un rôle sur le fonctionnement cérébral via des effets sur la signalisation cellulaire, mais les mécanismes précis de ces effets restent à élucider.

On dispose, en revanche, de données récentes plus complètes concernant les effets des AGPI sur certains processus neurochimiques, avec de probables conséquences cognitives et comportementales. Nous avons ainsi montré que des apports déséquilibrés en AGPI n-3 (déficience chronique en acide alpha-linolénique, surcharge chronique en AGPI n-3 à longues chaînes) induisent des modifications de plusieurs paramètres de la neurotransmission dopaminergique. La déficience chronique en acide alpha-linolénique (plusieurs générations) chez le rat induit des anomalies du métabolisme dopaminergique et de certaines cibles moléculaires de la dopamine (récepteurs, transporteurs) dans deux régions cérébrales spécifiques, le cortex frontal et le noyau accumbens, où sont localisées respectivement les terminaisons méso-corticales et méso-limbiques des neurones dopaminergiques. Les anomalies métaboliques principales de la dopamine sont : une diminution de la libération de dopamine basale associée à une augmentation de la libération des métabolites dans le cortex frontal [23], une augmentation de la libération de dopamine basale associée à une diminution de la libération des métabolites dans le noyau accumbens [31], une diminution du pool de réserve de la dopamine (contenu dans les vésicules de stockage) dans les deux régions [23, 24, 31]. Les anomalies des cibles moléculaires de la dopamine concernent, d'une part, les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (diminution dans le cortex frontal, augmentation dans le noyau accumbens) et, d'autre part, le transporteur vésiculaire des monoamines (diminution dans les deux zones cérébrales) [23, 24, 31]. Différents mécanismes peuvent sous-tendre

l'ensemble de ces résultats qui nous ont permis de proposer l'existence d'un hypo-fonctionnement du système méso-cortical associé à un hyper-fonctionnement du système méso-limbique chez les animaux déficients en AGPI n-3 [32, 33]. Étant donné le rôle joué par les systèmes dopaminergiques méso-cortical et méso-limbique dans les processus comportementaux [34], les anomalies neurochimiques que nous avons mises en évidence peuvent expliquer la réactivité comportementale accrue et les difficultés d'apprentissage décrites dans ce type de déficience [5, 8, 18]. Les relations entre AGPI et fonctions dopaminergiques semblent de plus être « bi-directionnelles », puisque les effets d'un agent capable d'induire chez l'animal une déplétion en dopamine endogène associée à des déficits comportementaux peuvent être partiellement inversés par un apport nutritionnel en acides alpha-linolénique et linoléique [35].

Bien que les données directes soient encore très réduites, d'autres systèmes de neurotransmission pourraient être affectés par les apports en AGPI, en particulier le système cholinergique. En effet, il a été montré, dans le modèle du rat « spontanément hypertendu », une diminution des taux cérébraux de choline et d'acétylcholine associée à une réduction des capacités d'apprentissage [36]. Or, une supplémentation en DHA chez ces animaux restaure la réponse au test comportemental et induit une augmentation des taux de choline et d'acétylcholine dans le cortex et l'hippocampe, impliqués notamment dans les processus de mémorisation [37]. D'autres études montrent que l'apport de DHA est capable d'améliorer les capacités d'apprentissages liées à la mémoire de référence [38].

L'ensemble des travaux réalisés chez l'animal apporte donc un grand nombre d'arguments en faveur du rôle des AGPI sur les fonctions cérébrales, les mécanismes précis de ces effets n'étant que partiellement élucidés. Ces données constituent un support qui doit permettre de mieux comprendre les relations entre la nutrition et la santé mentale chez l'homme.

L'une des caractéristiques du tissu nerveux étant sa grande richesse en lipides, il est logique de penser que les apports nutritionnels en acides gras essentiels au cours de la période péri-natale chez l'homme ont un rôle déterminant dans le développement cérébral. Ce développement n'étant pas homogène au cours du temps dans les différentes structures nerveuses, les effets des AGPI pourront donc varier en fonction du stade auquel ils sont apportés [39]. Dans l'espèce humaine, le dernier trimestre de la gestation et les premiers mois de la vie représentent une période de maturation rapide des photorécepteurs et de synaptogenèse. La quantité d'AGPI disponible durant cette période est donc primordiale ; elle provient de la mère ou du lait artificiel. La composition lipidique du lait de femme est directement liée à son alimentation ; elle est, de ce fait, très variable qualitativement (rapport des précurseurs n-6/n-3 compris entre 5 et 47) [40] et comporte, en plus des précurseurs, des AGPI à longues chaînes. Les laits artificiels contiennent les précurseurs n-6 et n-3 (rapport recommandé acide linoléique/alpha-linolénique compris entre 5 et 10) et, éventuellement, des AGPI à longues chaînes (acides arachidonique et docosahexaénoïque), ce qui présente un grand intérêt pour les nouveau-nés prématurés dont les systèmes enzymatiques ne fonctionnent pas encore de manière optimale [41]. Plusieurs études décrivent une diminution du taux de DHA au niveau périphérique (érythrocytes) et/ou central (cortex) pouvant être accompagnée de déficits de la fonction rétinienne et de l'acuité visuelle chez des nouveau-nés prématurés ou à terme nourris avec des laits artificiels dépourvus d'AGPI à longues chaînes, par rapport à des enfants nourris au lait maternel [41].

L'évaluation des effets des AGPI sur les fonctions cognitives chez l'humain est fondée sur différentes échelles (échelle de Bayley, test de Brunet-Lezine) qui prennent en compte plusieurs aspects du développement de l'enfant (perception, attention, mémoire, apprentissage, émotion, psychomotricité, etc.). Ces études sont peu nombreuses, difficiles à comparer entre elles à cause de conditions expérimentales non standardisées et, parfois, difficiles à interpréter, notamment à cause de la complexité à contrôler de manière précise les apports alimentaires. Un travail récent portant sur une large population indique que les enfants nourris au sein pourraient présenter une maturation plus rapide de la fonction visuelle et des capacités motrices ainsi que moins de problèmes émotionnels et comportementaux que des enfants nourris au lait artificiel [42]. Cependant, les auteurs soulignent les biais de cette étude pouvant provenir notamment de facteurs socioculturels (sexe, poids à la naissance, âge de l'enfant au moment de l'examen ; âge, nombre d'enfants, nationalité, nutrition, niveau d'étude, activité professionnelle, tabagisme des parents).

Ainsi, les apports nutritionnels en AGPI apparaissent comme des facteurs environnementaux capables d'influencer le fonctionnement cérébral, avec des conséquences sur le plan comportemental et cognitif. Les études réalisées chez l'animal permettent de travailler sur des « modèles intégrés » soumis à des régimes contrôlés pouvant aller de la déficience totale à la surcharge majeure en AGPI. Elles ont permis de comprendre certains mécanismes sous-tendant les effets des AGPI sur la fonction cérébrale, mais beaucoup d'autres restent à élucider. Le point principal semble être qu'un déséquilibre en AGPI est capable d'affecter des fonctions cérébrales corticales et limbiques telles que l'attention, la motivation, la réactivité aux stimuli de l'environnement. Chez l'humain, il est extrêmement difficile d'étudier des groupes recevant une alimentation strictement homogène et contrôlée. Cependant, l'analyse de la composition lipidique au niveau périphérique (plasma, surtout érythrocytes) peut être considérée comme le reflet indirect de la composition en AGPI du tissu nerveux résultant des apports alimentaires. Ainsi, il semble que des déficits périphériques en AGPI pourraient être associés à certains déficits cognitifs au cours de la période de développement. De plus, l'existence de relations entre statut en AGPI et fonctionnement cérébral est renforcée par des études de plus en plus nombreuses [32, 43], réalisées chez des sujets souffrant de maladies neuropsychiatriques et chez lesquels un déficit en AGPI est retrouvé et/ou un apport en AGPI améliore les signes cliniques.

## REFERENCES

1. BURR GO, BURR MM (1929). A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from the diet. *J Biol Chem*, 82 : 345-67.
2. MOHRHAUER H, HOLMAN RT (1963). Alteration of the fatty acid composition of brain lipids by varying levels of dietary essential fatty acids. *J Neurochem*, 10 : 523-30.
3. NEURINGER M (1993). The relationship of fatty acid composition to function in the retina and visual system. In : DOBBING J, eds. *Lipids, learning and the brain: fats in infant formula. Report of the 103rd Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus, OH: Ross Laboratories, 134-58.
4. DELION S, CHALON S, HERAULT J, GUILLOTEAU D, BESNARD JC, DURAND G (1994). Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr*, 124 : 2466-76.

5. WAINWRIGHT P (1992). Do essential fatty acids play a role in brain and behavioral development? *Neurosci Behav Rev*, 16 : 193-205.
6. REISBICK S, NEURINGER M (1997). Omega-3 fatty acid deficiency and behaviour: a critical review and directions for future research. In : YEHUDA S, MOSTOFSKY DI, eds. *Handbook of essential fatty acid biology: biochemistry, physiology, and behavioral neurobiology*. Totowa, NJ : Humana Press Inc, 397-425.
7. GALLI C, TRZECIAK JB, PAOLETTI R (1971). Effects of dietary fatty acids on the fatty acid composition of brain ethanolamine phosphoglyceride: reciprocal replacement of (n-6) and (n-3) polyunsaturated fatty acids. *Biochim Biophys Acta*, 248 : 449-54.
8. BOURRE JM, FRANCOIS M, YOUYOU A, DUMONT O, PICIOTTI M, PASCAL G, DURAND G (1989). 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*, 119 : 1880-92.
9. CONNOR WE, NEURINGER M, REISBICK S (1992). Essential fatty acids: the importance of (n-3) fatty acids in the retina and brain. *Nutr Rev*, 50 : 21-29.
10. YAMAMOTO N, SAITOH M, MORIUCHI A, NOMURA M, OKUYAMA H (1987). Effect of dietary alpha-linolenate/linoleate balance on brain lipid compositions and learning ability of rats. *J Lipid Res*, 28 : 144-51.
11. YAMAMOTO N, HASHIMOTO A, TAKEMOTO Y, OKUYAMA H, NOMURA M, KITAJIMA R, TOGASHI T, TAMAI Y (1988). Effect of the dietary alpha-linolenate/linoleate balance on lipid composition and learning ability of rats. II. Discrimination process, extinction process, and glycolipid compositions. *J Lipid Res*, 29 : 1013-21.
12. COSCINA DV, YEHUDA S, DIXON LM, KISCH SJ, LEPROHON-GREENWOOD CE (1986). Learning is improved by a soybean oil diet in rats. *Life Sci*, 38 : 1789-94.
13. YONEKUBO A, HONDA S, OKANO M, YAMAMOTO Y (1993). Effects of dietary safflower oil or soybean oil on the milk composition of the maternal rat, and tissue fatty acid composition and learning ability of postnatal rats. *Biosci Biotech Biochem*, 57 : 253-9.
14. NAKASHIMA Y, YUASA S, HUKAMIZU Y, OKUYAMA H, OHHARA T, KAMEYAMA T, NABESHIMA T (1993). Effect of a high linoleate and a high alpha-linolenate diet on general behavior and drug sensitivity in mice. *J Lipid Res*, 34 : 239-47.
15. FRANCES H, COUDEREAU JP, SANDOUK P, CLEMENT M, MONIER C, BOURRE JM (1996). Influence of a dietary alpha-linolenic acid deficiency on learning in the Morris water maze and on the effects of morphine. *Eur J Pharmacol*, 298 : 217-225.
16. WAINWRIGHT PE, HUANG YS, BULMAN-FLEMING B, MILLS DE, REDDEN P, McCUTCHEON D (1991). The role of n-3 essential fatty acids in brain and behavioural development: a cross-fostering study in the mouse. *Lipids*, 26 : 37-45.

17. WAINWRIGHT PE, HUANG YS, COSCINA DV, LEVESQUE S, McCUTCHEON D (1994). Brain and behavioral effects of dietary n-3 deficiency in mice: a three generational study. *Dev Psychobiol*, 27 : 467-87.
18. FRANCES H, MONIER C, BOURRE JM (1995). Effects of dietary alpha-linolenic acid deficiency on neuromuscular and cognitive functions in mice. *Life Sci*, 57 : 1935-47.
19. YEHUDA S (1987). Nutrients, brain biochemistry, and behavior: a possible role for the neuronal membranes. *Int J Neurosci*, 35 : 21-36.
20. YEHUDA S, CARASSO RL (1993). Modulation of learning, pain thresholds, and thermoregulation in the rat by preparations of free purified alpha-linolenic and linoleic acids: determination of the optimal oméga3-to-oméga6 ratio. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90 : 10345-9.
21. FOOT M, CRUZ TF, CLANDININ MT (1983). Effect of dietary lipid on synaptosomal acetylcholinesterase activity. *Biochem J*, 211 : 507-9.
22. DELION S, CHALON S, GUILLOTEAU D, BESNARD JC, DURAND G (1996). alpha-linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem*, 66 : 1582-91.
23. ZIMMER L, HEMBERT S, DURAND G, BRETON P, GUILLOTEAU D, BESNARD JC, CHALON S (1998). Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neurosci Lett*, 240 : 177-81.
24. ZIMMER L, BRETON P, DURAND G, GUILLOTEAU D, BESNARD JC, CHALON S (1999). Prominent role of n-3 polyunsaturated fatty acids in cortical dopamine metabolism. *Nutritional Neuroscience*, 2 : 257-65.
25. ZIMMER L, DELPAL S, GUILLOTEAU D, AIOUN J, DURAND G, CHALON S (2000). Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett*, 284 : 25-8.
26. SESSLER AM, NTAMBI JM (1998). Polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *J Nutr*, 128 : 923-6.
27. WAINWRIGHT PE (1997). Essential fatty acids and behavior: is there a role for the eicosanoids? In : YEHUDA S, MOSTOFSKY DI, eds. *Handbook of essential fatty acid biology: biochemistry, physiology, and behavioral neurobiology*. Totowa, NJ : Humana Press Inc, 299-341.
28. RELTON JK, STRIJBOS PJ, COOPER AL, ROTHWELL NJ (1993). Dietary n-3 fatty acid inhibits ischaemic and excitotoxic brain damage in the rat. *Brain Res Bull*, 32 : 223-6.
29. OKADA M, AMAMOTO T, TOMONAGA M, KAWACHI A, YAZAWA K, MINE K, FUJIWARA M (1996). The chronic administration of docosahexaenoic acid reduces the spatial cognitive deficit following transient forebrain ischemia in rats. *Neuroscience*, 71 : 17-25.
30. DAVIS GW, MURPHEY RK (1994). Long-term regulation of short-term transmitter release properties: retrograde signalling and synaptic development. *Trends Neurosci*, 17 : 9-13.
31. ZIMMER L, DELION-VANCASSEL S, DURAND G, GUILLOTEAU D, BODARD S, BESNARD JC, CHALON S



(2000). Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res*, 41 : 32-40.

32. CHALON S (2000). Acides gras poly-insaturés n-3, neurotransmission et fonctions cognitives. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 7 : 68-73.

33. ZIMMER L, VANCASSEL S, CANTAGREL S, BRETON P, DELAMANCHE S, GUILLOTEAU D, DURAND G, CHALON S (2001). Dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* (sous presse).

34. LE MOAL M, SIMON R (1991). Mesocorticolimbic dopaminergic networks: functional and regulatory roles. *Physiol Rev*, 71 : 155-234.

35. YEHUDA S, RABINOVITZ S, MOSTOFKY DI (1999). Treatment with a polyunsaturated fatty acid prevents deleterious effects of Ro4-1284. *Eur J Pharmacol*, 365 : 27-34.

36. TOGASHI H, KIMURA S, MATSUMOTO M, YOSHIOKA M, MINAMI M, SAITO H (1996). Cholinergic changes in the hippocampus of stroke-prone hypertensive rats. *Stroke*, 27: 20-5.

37. MINAMI M, KIMURA S, ENDO T, HAMAUE N, HIRAFUJI M, TOGASHI H, MATSUMOTO M, *et al.* Dietary docosahexaenoic acid increases cerebral acetylcholine levels and improves passive avoidance performance in of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 58 : 1123-9.

38. GAMOH S, HASHIMOTO M, SUGIOKA K, SHAHDAT HOSSAIN M, HATA N, MISAWA Y, MASUMURA S (1999). Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience*, 93 : 237-41.

39. CLANDININ MT, JUMPSSEN J (1997). Fatty acid metabolism in brain in relation to development, membrane structure, and signalling. In : YEHUDA S, MOSTOFKY DI, eds. *Handbook of essential fatty acid biology: biochemistry, physiology, and behavioral neurobiology*. Totowa, NJ : Humana Press Inc, 15-65.

40. GUESNET P, ANTOINE JM, ROCHETTE de LEMPDES JB, GALENT A, DURAND G (1993). Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: changes during the course of lactation and regional differences. *Eur J Clin Nutr*, 47 : 700-10.

41. BIRCH EE, BIRCH D, UAUY R (1997). Visual function and the essentiality of alpha-linolenic acid and docosahexaenoic acid in human infants. In : YEHUDA S, MOSTOFKY DI, eds. *Handbook of essential fatty acid biology: biochemistry, physiology, and behavioral neurobiology*. Totowa, NJ : Humana Press Inc, 183-99.

42. ANDERSEN JW, JOHNSTONE BM, REMLEY DT (1999). Breast feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 70 : 525-35.

43. MAIDMENT ID (2000). Are fish oils an effective therapy in mental illness - an analysis of the data. *Acta Psychiatr Scand*, 102 : 3-11.