

DHA et système nerveux : Etat des lieux

Serge Martinod

Arcanatura LLC University of Connecticut TIP 1084 Shennecosset Road Groton, CT 06340 USA

Un grand nombre de pathologies sont complexes et multifactorielles et méritent une prise en charge multidisciplinaire associant entre autres les médicaments traditionnels et les produits de santé naturels. Ces derniers incluent les vitamines et minéraux, les plantes médicinales, les remèdes homéopathiques, les probiotiques et autres produits comme les acides aminés et les acides gras essentiels. Si leur utilisation a longtemps été basée sur la tradition, les techniques scientifiques de pointe permettent maintenant de justifier par des faits scientifiques et médicaux leur inclusion dans les traitements.

Le but de cette revue est de résumer les faits qui justifient l'utilisation de DHA en neurologie pour permettre au praticien une prise de décision médicale mieux informée.

1 Rappel biochimique

Les lipides sont des constituants fondamentaux des structures membranaires et jouent des rôles importants dans l'organisme puisqu'ils constituent aussi une source d'énergie et sont des précurseurs de molécules régulant les fonctions cellulaires. Les lipides renferment souvent des acides gras qui sont des molécules constituées d'une chaîne hydrocarbonée contenant un groupement méthyle (CH₃) à l'une des extrémités et un groupement carboxyle à l'autre.

L'Acide Docosahexaénoïque (DHA) est un acide gras polyinsaturés du groupe Omega 3. Les graisses alimentaires peuvent être subdivisées en acides gras saturés généralement

solides à température ordinaire et les acides gras insaturés liquides à température ambiante. Les acides gras insaturés comportent eux-mêmes les acides gras mono-insaturés comme par exemple l'acide oléique et les acides gras polyinsaturés constitués eux-mêmes de 2 groupes essentiels les oméga 3 et les oméga 6 (figure 1).

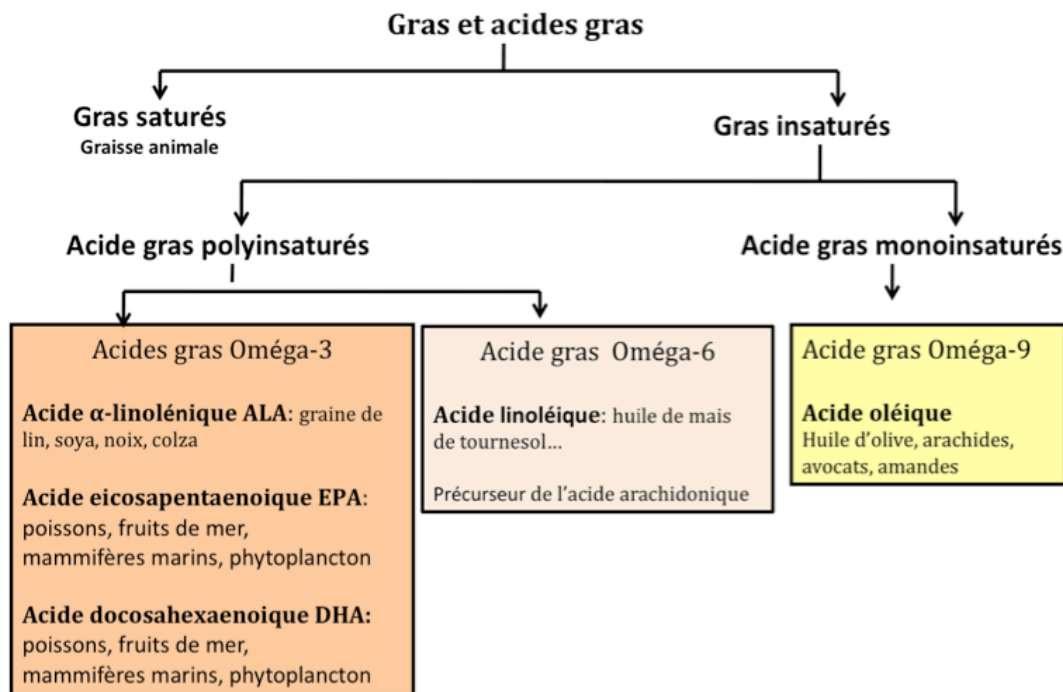


Figure 1 : Acides gras saturés et insaturés

Deux acides gras polyinsaturés, l'acide linoléique (LA) et l'acide alpha linoléique (ALA) ne peuvent pas être synthétisés par les mammifères en raison de l'absence de 2 désaturases $\Delta 12$ et $\Delta 15$ qui sont spécifiques aux plantes et doivent donc être apportées par l'alimentation. Comme l'indique la figure 2 les mêmes enzymes désaturases $\Delta 5$ et $\Delta 6$ et élongases sont impliquées dans la désaturation et l'élongation des oméga 3 et des oméga 6 et donc l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) peuvent entrer en compétition avec l'acide arachidonique (AA).

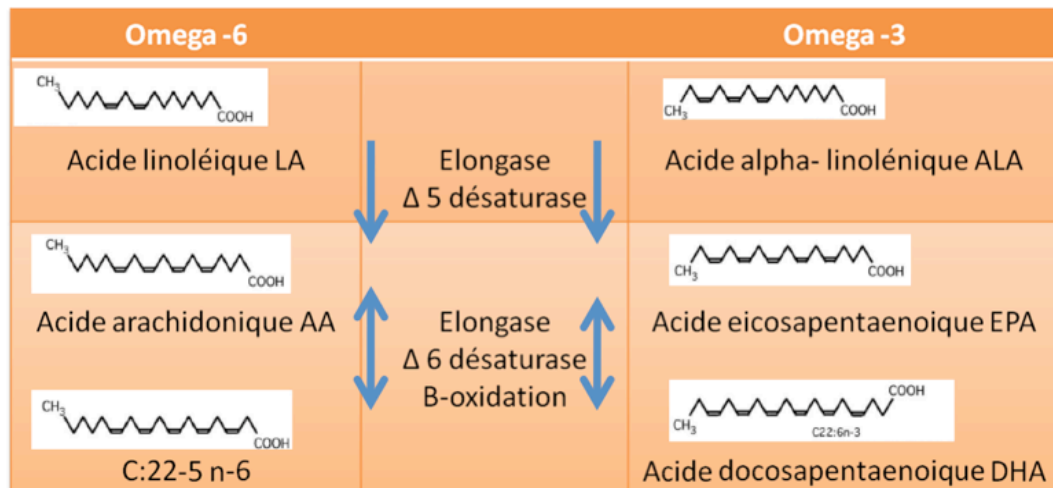


Figure 2 : Métabolisme des acides gras insaturés

La conversion des acides gras indispensables comme ALA en leurs homologues à longues chaînes comme EPA et DHA s'effectue lentement avec un taux de conversion faible (figure 3).

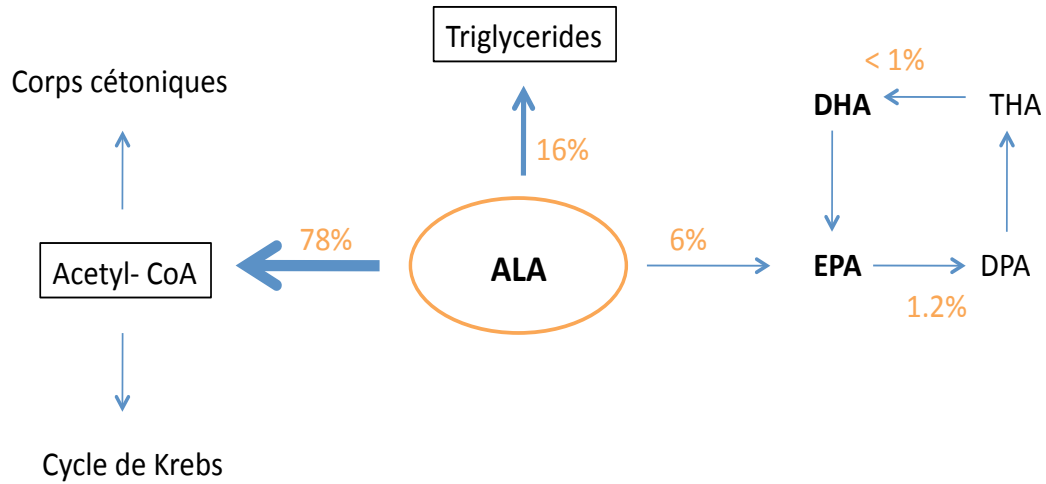


Figure 3

Ce taux de conversion lent et l'importance physiologique de certains acides gras polyinsaturés à longues chaînes comme le DHA et l'EPA dans de nombreux processus physiologiques rendent indispensable leur consommation directe dans l'alimentation. La grande capacité des plantes marines en particulier les algues unicellulaires du phytoplancton à désaturer et à allonger ALA pour former de l'EPA et surtout du DHA et le transfert de ceux-ci aux poissons par la chaîne alimentaire explique la richesse du phytoplancton et des poissons en EPA et DHA. D'ordinaire, les huiles de poissons gras contiennent davantage d'EPA que de DHA, et les huiles dérivées du phytoplancton plus de DHA. Or l'organisme peut aisément rétro-converter le DHA en EPA lorsque cela est nécessaire, alors que l'opération réciproque est beaucoup plus difficile.

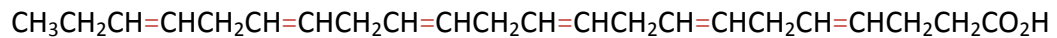


Figure 4 : formule chimique du DHA

Le système nerveux central possède la plus grande concentration en lipides après le tissu adipeux, soit 30 % du poids sec du cerveau. Les acides gras polyinsaturés oméga 6 (surtout l'acide arachidonique) et oméga 3 sont en fait des constituants structuraux majeurs du système nerveux central incorporés dans des aminophospholipides membranaires. Pour les oméga 3, le DHA contrairement à EPA et à ALA est l'un des constituants fondamentaux des cellules nerveuses et rétinienne, caractéristique conservée tout au long de l'évolution (figure 5). Le DHA représente 15 à 20 % du cortex cérébral. Au niveau subcellulaire les taux les plus élevés se trouvent dans les membranes des synapses.

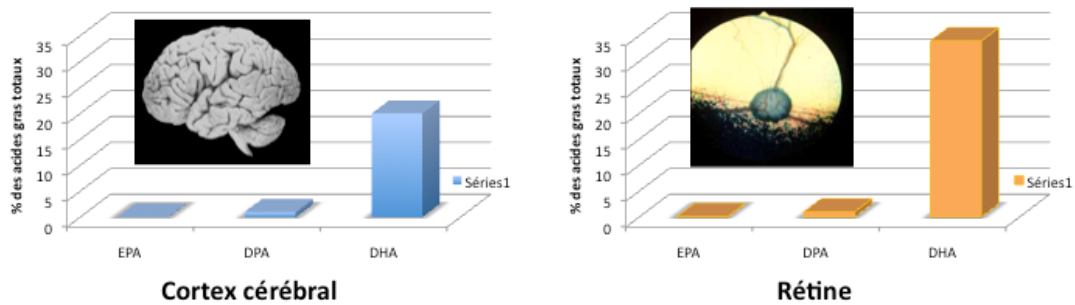


Figure 5 : Teneur en DHA, DPA et EPA dans le cortex cérébral et la rétine

Le DHA est principalement incorporé dans les phosphatidylsérines et les phosphatidylethanolamines dans les membranes des neurones et des photorécepteurs (figure 6).



Figure 6 : Le DHA composant fondamental des phospholipides membranaires des cellules nerveuses

2 Source de DHA pour le système nerveux central

Les neurones ne disposent pas des désaturases nécessaire à la synthèse du DHA à partir de ALA ou EPA. Leur approvisionnement dépend donc de l'apport de DHA par l'alimentation et de la synthèse à partir des précurseurs par le foie, l'endothélium cérébral ou les astrocytes (figure 7). La synthèse reste assez marginale et donc l'apport alimentaire est très important.

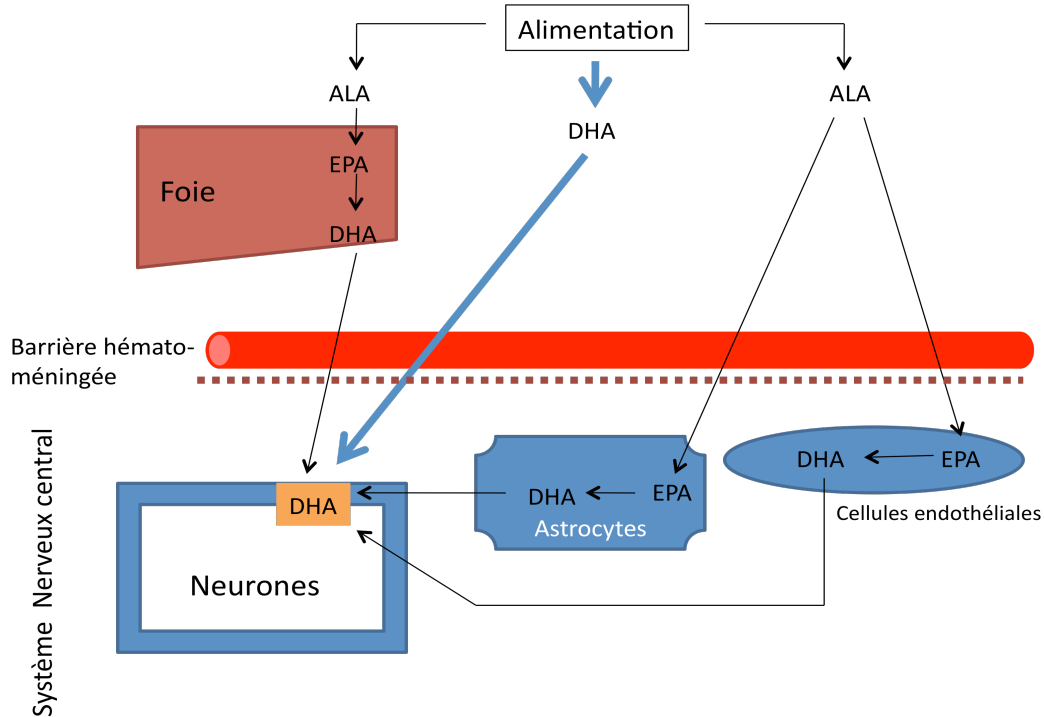


Figure 7 : Source de DHA pour le système nerveux central

3 Mode d'action du DHA

Les mécanismes d'action du DHA au niveau du cerveau et de la rétine peuvent se classer en 3 catégories:

a. Rôle structural

Le premier rôle du DHA est celui de composant structural. Le DHA est important pour l'intégrité, la fluidité, la perméabilité et l'activité fonctionnelle des neurones. Il module l'activité d'un grand nombre d'enzymes (comme la protéine kinase), de transporteurs, de récepteurs et de canaux impliqués dans la signalisation inter et intra cellulaire.

b. Précurseurs de médiateurs lipidiques bioactifs

Le DHA est aussi le précurseur de molécules biologiquement actives aux propriétés spécifiques comme la neuroprotectine D1 (NPD1) et les neuroprostanes (à action neuroprotectrice). La NPD1 est synthétisée à partir du DHA après que celui-ci ait été libéré par des phospholipides A2 (figure 8). Le NPD1 dont la biosynthèse est activée par les neurotrophines (BDNF, FGF-2 et PEDF) est un inhibiteur efficace de la mort cellulaire et de l'inflammation (Niemoller and Bazan 2009).

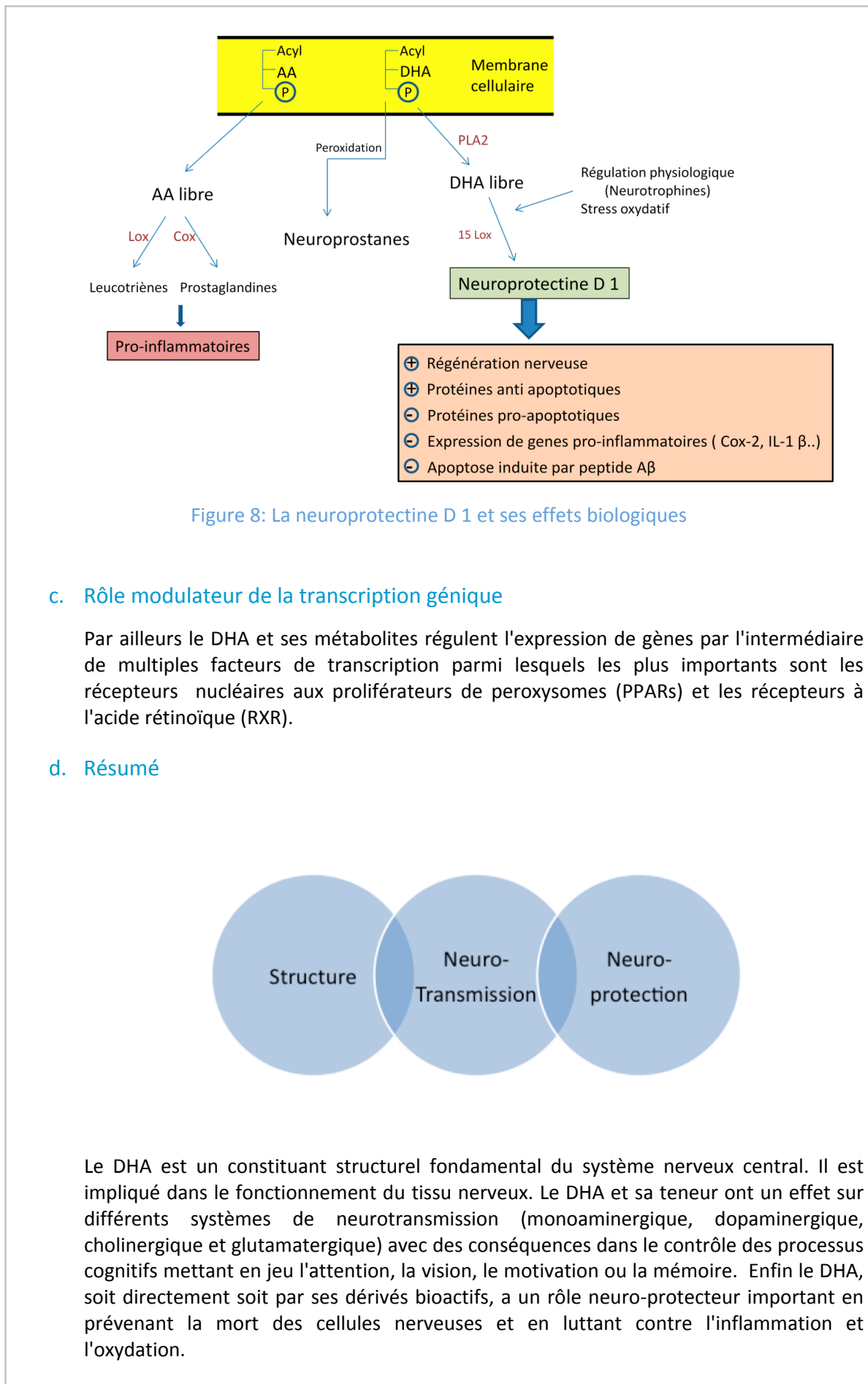
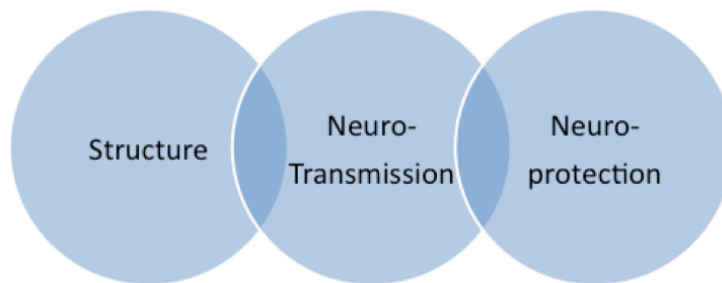


Figure 8: La neuroprotectine D 1 et ses effets biologiques

c. Rôle modulateur de la transcription génique

Par ailleurs le DHA et ses métabolites régulent l'expression de gènes par l'intermédiaire de multiples facteurs de transcription parmi lesquels les plus importants sont les récepteurs nucléaires aux proliférateurs de peroxyosomes (PPARs) et les récepteurs à l'acide rétinoïque (RXR).

d. Résumé



Le DHA est un constituant structurel fondamental du système nerveux central. Il est impliqué dans le fonctionnement du tissu nerveux. Le DHA et sa teneur ont un effet sur différents systèmes de neurotransmission (monoaminergique, dopaminergique, cholinergique et glutamatergique) avec des conséquences dans le contrôle des processus cognitifs mettant en jeu l'attention, la vision, la motivation ou la mémoire. Enfin le DHA, soit directement soit par ses dérivés bioactifs, a un rôle neuro-protecteur important en prévenant la mort des cellules nerveuses et en luttant contre l'inflammation et l'oxydation.

4 Implication du DHA dans le développement et maturation du cerveau chez le jeune animal

Le DHA exerce un rôle fondamental dans la physiologie des tissus nerveux. Un apport approprié en DHA devrait donc avoir une importance particulière dans le développement neurosensoriel du jeune animal pendant la phase de croissance du cerveau.

a. Chez l'animal de laboratoire

Les modèles animaux de carence totale ou chronique développés chez les rongeurs et les primates ont amplement démontré que la chute de la teneur en DHA dans les membranes du système nerveux central s'accompagne d'importantes perturbations fonctionnelles affectant la vision et les capacités d'apprentissage (Mc Cann and Ames 2005). Chez ces animaux il a été observé une diminution de la fonction visuelle liée à une altération de l'acuité visuelle, de la réponse électrique de la rétine (electrorétinogramme) et des potentiels évoqués visuels. Le déficit induit aussi une altération de la capacité d'apprentissage en relation avec des troubles de l'attention et de la mémoire. Par exemple des rats mettent plus de temps à localiser une plateforme immergée leur servant de refuge dans le test de la piscine de Morris qui met en jeu les facultés de mémorisation spatiale. Les animaux déficients présentent également des perturbations du processus d'habituation, du comportement exploratoire et de l'apprentissage olfactif (Federova et al 2009). Les évidences continuent de s'accumuler pour prouver qu'il existe une fenêtre critique pour le développement du système de neurotransmission car une diminution même modeste de la teneur en DHA du cerveau se traduit par une altération des systèmes dopaminergique et sérotonergique qui n'est pas réversible après le sevrage chez le rat. Une fenêtre similaire existe probablement chez l'homme et les animaux domestiques.

b. Chez l'homme

Quelques cas de déficiences alimentaires ou métaboliques (défaut de biosynthèse) en oméga 3 ont été constatés chez l'homme notamment chez les nouveaux-nés qui présentaient un retard dans le développement de leur acuité visuelle après avoir reçu un lait pauvre en oméga 3 (Guesnet et al 2005). Il existe un défaut de l'acuité visuelle et de la maturité cognitive et comportementale chez les nourrissons nés prématurément qui reçoivent des préparations pour prématurés non supplémentées en DHA. Ce défaut n'est pas présent chez ceux qui reçoivent du lait de femme ou une préparation lactée supplémentée en DHA (Vidailhet 2007).

Des études épidémiologiques ont aussi établi un lien entre un taux maternel bas pour le DHA et un développement cérébral insuffisant de l'enfant (Innis 2008). Le taux de DHA dans le plasma prélevé dans le cordon ombilical à la naissance est corrélé à la capacité à faire certains mouvements à l'âge de 7 ans (Bakker et al 2009).

La période périnatale de développement correspond à la phase la plus active d'incorporation du DHA dans les structures du système nerveux central. Pour le cerveau humain cette période de croissance s'étend dans les 3 derniers mois de la vie fœtale jusqu'à l'âge de 18 mois. Durant cette période la taille du cerveau augmente 10 fois. L'apport en DHA est déterminant pour le développement fonctionnel du cerveau notamment au niveau de la migration neuronale, de la myélinisation, de la croissance neuritique et de la synaptogénèse.

La source principale de DHA du fœtus provient du passage transplacentaire et la couverture des besoins pendant les premiers mois de la vie est assurée par le lait

maternel. La nutrition de la mère est donc très importante. La dose journalière recommandée chez la mère est comprise entre 200 et 400 mg DHA (Innis 2008, Carlson 2009).

c. Chez les animaux domestiques

o Le porc

Une étude chez les porcelets nourris avec des aliments lactés au premier jour de leur vie montre qu'une alimentation pauvre en oméga 3 et oméga 6 pendant les 18 premiers jours suffit pour abaisser la teneur membranaire en AA et DHA, et diminue le taux tissulaire de dopamine et de sérotonine dans le cortex frontal (De La Pressa Owens and Innis 1999). Des expériences sur la réversibilité de la déficience montrent qu'il est possible par une réalimentation équilibrée de rétablir la composition membranaire en DHA à condition qu'elle soit fournie avant l'âge du sevrage. Ce rattrapage ne permet cependant pas de récupérer la réponse dopaminergique (Kodas et al 2002). L'alimentation de truies pendant la gestation et la lactation influence le contenu en DHA du cerveau et du plasma chez les porcelets à la naissance (Gunnarsson et al 2009). L'apport d'huile de poisson chez le porcelet âgé de 7 semaines pendant 8 semaines s'est traduit par une augmentation de la teneur en DHA dans les lobes frontal, pariétal et occipital du cerveau mais pas dans le lobe temporal (Dullemeijer et al 2008). Le cerveau du porcelet est donc réceptif à un apport supplémentaire en DHA après la période de croissance maximale du cerveau.

L'apport complémentaire de DHA chez des porcelets à la naissance et pendant 49 jours modifie la composition en acides aminés des tissus nerveux et la concentration en ammoniac du cerveau et du sang (Li et al 2009) Ces résultats montrent que le DHA joue un rôle important dans la croissance du tissu nerveux chez le nouveau né et qu'il peut agir de manière complexe sur plusieurs processus biologiques.

o Le chien et les carnivores domestiques

Chez le chien, les aspects macroscopique et histologique du développement cérébral observés après la naissance sont similaires à ceux observés chez l'homme entre les semaines 28 et 40 de la gestation. La demande en DHA durant le développement du cerveau chez le chien sera donc similaire à celle des humains pendant la grossesse et les premiers mois de la vie (Arant and Gooch 1982). A l'âge de 6 semaines la masse cérébrale est développée à 70 % environ.

L'information chez le chien est limitée mais une étude a révélé qu'un aliment supplémenté avec du DHA donné aux chiennes pendant la gestation et la lactation et aux chiots après le sevrage a permis une amélioration de la réponse électrique de la rétine mesurée à l'aide d'un électrorétinogramme à la douzième semaine après la naissance (Heinemann et al 2005). Dans cette étude l'inclusion d'une faible dose de DHA s'est révélée supérieure à une forte dose de ALA. De plus la nutrition de chienne avec un aliment riche en ALA n'a pas eu d'effet sur le taux de DHA dans le lait (Bauer et al 2006). Il faut donc fournir le DHA directement pour avoir un effet sur le développement du système nerveux des chiots. Des résultats similaires ont été obtenus chez les jeunes chats (Pawlosky et al 1997).

Des chiots nés de chiennes nourries avec un aliment riche en DHA pendant la gestation et la lactation ont montré des taux sanguins de DHA plus élevés que les placebos et une capacité à l'apprentissage significativement améliorée 10 à 16 semaines après la naissance (Kelley et al 2005). De plus la mémoire de chiot nourris avec un aliment enrichi en DHA à partir de 3 semaines après la naissance était meilleure que celle de contrôle à l'âge de 8 à 16 semaines (Reynolds et al 2006).

Conclusion : L'ensemble de ces observations et résultats est un argument fort pour l'utilisation de DHA en complément alimentaire chez la chienne et la chatte en gestation et lactation ainsi que chez le chiot et le chaton au moins jusqu'à 16 semaines et de préférence jusqu'à l'âge de 6 mois surtout si les mères n'ont pas été traitées. La dose recommandée est de 7 à 8 mg/kg par jour. Un meilleur développement cérébral ne peut que renforcer la qualité du lien affectif entre l'homme et l'animal.

5 DHA et la sphère oculaire

Comme elle est embryologiquement dérivée du tube neural la rétine est considérée comme une extension périphérique du système nerveux central. Dans la rétine les cellules photoréceptrices renferment jusqu'à 50 % de leurs acides gras insaturés oméga 3 presque exclusivement sous la forme de DHA. Le DHA est concentré au niveau des segments externes des photorécepteurs au sein des replis membranaires renfermant la rhodopsine. Cette incorporation du DHA confère aux membranes des cellules une fluidité et une flexibilité optimales indispensables à leur bon fonctionnement et facilite les phénomènes de transduction visuelle.

Les photorécepteurs sont constamment exposés à la lumière ainsi qu'à des teneurs élevées en oxygène, stimuli souvent dommageables et connus pour être des facteurs déclenchant des phénomènes d'apoptose impliqués dans la physiopathologie de la plupart des dégénérescences rétinienne. Le DHA et ses dérivés bioactifs comme le NPD1 sont des inhibiteurs efficaces de la mort cellulaire et de l'inflammation. Plus nous consommons de DHA et plus nous diminuons le risque de développer une dégénérescence maculaire liée à l'âge (Sedon et al 2006). Enfin la consommation de DHA permet de diminuer le risque de développer un glaucome (Cruzot-Garcher and Bron, 2008).

6 DHA et sénescence cérébrale : le syndrome de dysfonctionnement cognitif (confusionnel)

En vieillissant les chiens développent fréquemment le syndrome de dysfonctionnement cognitif. Le tableau clinique est dominé par la désorientation, l'altération des cycles veille/sommeil, la malpropreté et la perte des habilités sociales. Les changements de comportement ainsi que la physiopathologie sont similaires à ceux observés chez l'homme dans la maladie d'Alzheimer (Studzinski et al 2005, Head 2001). On observe dans les deux cas une perte de la fluidité membranaire des neurones, une altération de la neurotransmission, des dépôts amyloïdes (peptide A β), et des phénomènes oxydatifs ces deux derniers favorisant la dégénérescence et la mort cellulaire.

La teneur en DHA dans le cerveau diminue avec l'âge. Comparée à des témoins la teneur en DHA est identique dans le sang pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer mais la teneur en DHA au niveau de l'hippocampe (une région impliquée dans la mémoire) est inférieure. Quatre modèles différents de maladie d'Alzheimer chez le rat ont montré de façon consistante que le DHA peut protéger contre cette maladie (Boudrault et al 2009).

D'autres études chez les rongeurs ont aussi démontré que la perte de mémoire liée à l'âge peut être améliorée par un apport supplémentaire de DHA (Carrie et al 2002). Plusieurs études épidémiologiques ont établi que l'apport alimentaire de DHA constitue un moyen de protection contre la maladie d'Alzheimer (Cunnane et al 2009).

Les mécanismes d'action peuvent être résumés de la manière suivante :

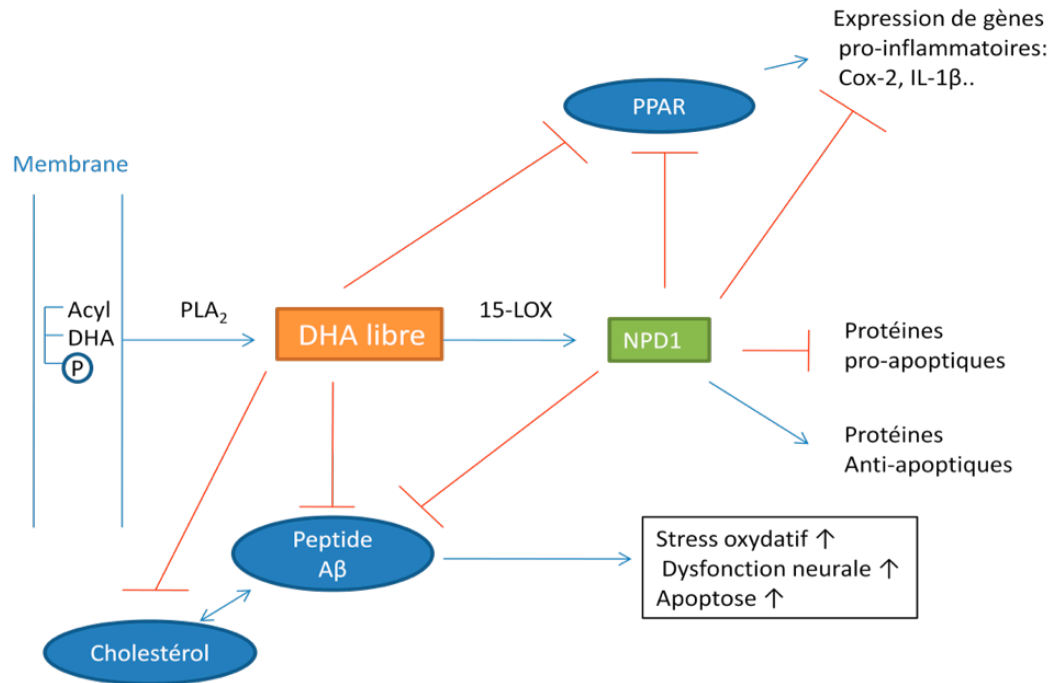


Figure 9 : rôle du DHA dans le dysfonctionnement cognitif

Propriétés anti-inflammatoires - L'inflammation joue un rôle crucial dans le développement et la progression de la maladie d'Alzheimer. L'accumulation de peptide Aβ s'accompagne d'une réponse inflammatoire résultant de l'activation des cellules gliales et du recrutement des astrocytes induisant l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires. Le DHA et ses dérivés lipidiques bioactifs comme les résolvines, neuroprotectine D1 (NPD1) et marésines sont des modulateurs importants de l'inflammation et donc contribuent à la protection contre la neuro-dégénérescence.

Peptide Aβ - De nombreuses études *in vitro* et chez l'animal de laboratoire suggèrent un rôle du DHA et de NPD1 sur le peptide Aβ : les teneurs en peptide Aβ sont moins élevées dans les cellules ou les animaux traités au DHA.

Stress oxydatif - Le tissu nerveux est très sujet au stress oxydatif. Dans la maladie d'Alzheimer l'accumulation de peptide Aβ est associée avec une augmentation de la production des radicaux libres. Le DHA a une activité anti-oxydante. Chez le chien âgé des anti-oxydants ont réduit la perte de mémoire associée au dysfonctionnement cognitif (Milgram et al 2002).

Taux de cholestérol - Des taux élevés de cholestérol ont été associés à la maladie d'Alzheimer : le DHA abaisse le taux de cholestérol au niveau du cerveau.

Membrane cellulaire - L'état physique et structural de la membrane des neurones dépend de la quantité de DHA qui affecte des paramètres comme la fluidité et la neurotransmission.

Neuro-protection - Le DHA et ses dérivés comme le NPD1 s'opposent à l'apoptose dans le cerveau (Lukiw and Bazan 2008). De plus de DHA augmente la concentration en phosphatidylserine qui inhibe la capsase 3 ce qui entraîne une augmentation de la survie de la cellule.

En conclusion, même en l'absence de résultats chez le chien la revue des données scientifiques et médicales fournit de forts arguments pour l'utilisation du DHA en consommation directe comme moyen de protection contre le dysfonctionnement cognitif. La question des apports minimaux et suffisants reste posée, mais une dose de 7 à 8 mg / kg par jour chez le chien âgé devrait suffire pour une prévention des maladies neurodégénératives.

7 Conclusion

La médecine factuelle permet une prise de décision mieux informée par le praticien. Dans la cadre de l'utilisation des oméga 3 en santé animale la revue de la littérature supporte l'utilisation de DHA pour le développement des fonctions visuelles et cérébrales chez le jeune animal. La dose journalière recommandée sera de 7 à 8 mg/ kg chez la mère gestante et en lactation et chez le jeune animal pendant les premier mois de la vie.

En médecine gériatrique le DHA pourra aussi être utilisé pour le prévention du syndrome de dysfonctionnement cognitif à une dose journalière identique pendant le dernier tiers de la vie de l'animal.

Ces utilisations du DHA permettront une optimisation de la relation entre l'homme et l'animal.

Bibliographie

Arant, B.S. and Gooch, M. 1982. Developmental changes in the mongrel canine brain during postnatal life. *Early Human Development*. 7, 179-194.

Bakker, E.C., Hornstra, G., Blanco, C.E., Vles, J.S.H. 2009. Relationship between long-chain polyunsaturated fatty acids at birth and motor function at 7 years of age. *European J. Clin. Nutr.* 63, 499-504.

Bauer, J.E., Heinemann, M.K., Lees, G.E., Walron, M.K. 2006. Docosahexaenoic acid accumulates in plasma of canine puppies raised on α -linolenic acid-rich milk during sucking but not when fed α -linolenic acid-rich diet after weaning. *J. Nutr.* 136, 2087S-2089S.

Boudrault, C., Bazinet, R.P., Ma, D.W.L. 2009. Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease. *J. Nutr. Biochem.* 20, 1-10.

Carlson, S.E., 2009. Docosahexaenoic acid supplementation in pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 678S-684S.

Carrie, I., Smirnova, M., Clement, M., Frances, H., Bourre, J.M. 2002. 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.* 5, 43-52.

Creuzot- Garcher, C. and Bron, A. 2008 Place de la micronutrition dans la prise en charge du glaucome. *J. Fr. Ophtalmol.* 31, 2S65-2S68.

Cunnane, S.C., Plourde, M., Pifferi, F., Begin, M., Feart, C., Barbeger-Gateau, P. 2009. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Progress in Lipid Research*, 48, 239-256.

De La Pressa Owens, S. and innis, S.M. 1999. Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and alpha-linolenic deficient diet in formula fed piglets. *J. Nutr.* 129, 2088-2093.

Dullemeijer, C., Zock, P.L., Coronel, R., Dan Ruijter, H.D., Katan, M.B., Brummer, R.J., Kok, F.J., Beakman, J., brouwer, I.A. 2008. Differences in fatty acid composition between cerebral brain lobes in juvenile pigs after fish oil feeding. *British J. of Nutrition.* 100, 794-800.

Fedorova, I., Hussein, N., Baumann, M. H., Di Martinod, C., Salem, N. 2009. An n-3 fatty acid deficiency impairs rat spatial learning in the Barnes maze. *Behavioral Neuroscience*, 123, 196-205.

Guesnet, P., Alessandri, J.M., Vancassel, S., Denis, I., Lavielle, M. 2005. Omega 3 fatty acids and functions of the central nervous system. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 19, 131-134.

Gunnarsson, S., Pickova, J., Högberg, A., Neil, M., Wichman, A., Wigren, T., Uvnas- Moberg, K., Rydmer, L. 2009. Influence of sow dietary fatty acid composition on the behaviour of the piglets. *Livestock Science*, 123, 306-313.

Head, E. 2001. Brain aging and the dog: parallels with human brain aging and Alzheimer's disease. *Vet. Ther.* 2, 247-260.

- Heinemann, K.M., Waldron, M.K., Bigley, K.E., Lees, G.E., Baure, J.E. 2005** Long chain (n-3) polyunsaturated fatty acids are more efficient than α -linolenic acid in improving electroretinogram responses of puppies exposed during gestation, lactation and weaning. *J. Nutr.* 135, 1960-1966.
- Innis, S.M. 2008.** Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Research*, 1237, 35-43.
- Kodas, E., Vancassel, S., Lejeune, B., Guilloteau, D., Chalon, S. 2002.** Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of development stage. *J. Lipid Res.* 43, 1209-1219.
- Kelley, R., Lepine, A. and Morgan, D.2005.** Improving trainability of puppies through nutrition. Proc. 50th Congresso Nazionale Multisala SCIVAC Rimini Italy June 2005.
- Li, P., Kim, S.W., Li, X., Datta, S., Pond, W.G., Wu, G. 2009.** Dietary supplementation with cholesterol and docosahexaenoic acid affects concentration of amino acids in tissues of young pigs. *Amino Acids*, 37, 709-716.
- Lukiw, W.J. and Bazan, N.C. 2008.** Docosahexaenoic acid and the aging brain. *J. Nutr.*, 138, 2510-1514.
- McCann, J.C. and Ames, B.N. 2005.** Is docosahexaenoic acid a n-3 long chain polyunsaturated fatty acid required for development of normal brain? An overview of evidence from cognitive and behavioral tests in humans and animals. *Am. J. Clin.Nutr.* 82, 281-295.
- Milgram, H.W., Zicker, S.C., Head, E., Muggengurg, B.A., Murphey, H., Ikeda-Douglas, C.J., Cotman, C.W. 2002.** Dietary enrichment counteracts age-associated cognitive dysfunction in canine. *Neurobiology of Aging*, 23, 737-745.
- Niemoller TD, Bazan NG.** Docosahexaenoic acid neurolipidomics. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* (2009), doi:10.1016/j.prostaglandins.2009.09.005
- Pawlosky, R.J., Denkins, Y., Ward, G., 1997.** Retinal and brain accretion on long-chain polyunsaturated fatty acids in developing felines: the effects of corn-based maternal diets. *Am. J. Clin Nutr.* 65, 465-472.
- Reynolds, A.J., Waldron, M., Wilsson, Y., Dunlap, A., Bailey, K. 2006.** Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on mental stability, problem-solving ability, and learned pattern retention in young, growing dogs. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 28 (supplement): 74.
- Seddon, J.M., George, S., Rosner, B. 2006.** Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake and association with age related macular degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 124: 995-1001.
- Studzinski, C.M., Araujo, J.A., Milgram, N.W. 2005.** The canine model of human cognitive aging and dementia: pharmacological validity of the model for assessment of human cognitive enhancing drugs. *Progress on Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 29, 489-498.
- Vidailhet, M. 2007.** Omega-3 une situation de carence chez le jeune enfant? *Archives de Pédiatrie.* 14, 116-123.