

Université de Montréal

**Rôle de l'apport prénatal en acides gras oméga-3
sur le développement à long terme des fonctions visuelles
chez les enfants Inuits**

Par

Caroline Jacques

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
En vue de l'obtention du grade de
Maître ès Sciences
En Nutrition

Décembre, 2009

© Caroline Jacques, 2009

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Rôle de l'apport prénatal en acides gras oméga-3
sur le développement à long terme des fonctions visuelles
chez les enfants Inuits

Présenté par :

Caroline Jacques

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Victor Gavino
président – rapporteur

Dr Emile Levy
directeur de recherche

Dr Dave Saint-Amour
codirecteur

Dr Franco Lepore
membre du jury

RÉSUMÉ

La consommation de poisson et de mammifères marins représente une source importante d'acides gras oméga-3 connus pour leurs effets bénéfiques sur le développement des fonctions cérébrales et notamment, sur le développement du système visuel. Afin de tester l'hypothèse selon laquelle l'exposition prénatale aux acides gras oméga-3 a des effets bénéfiques à long terme, nous avons examiné les fonctions visuelles chez des enfants Inuits d'âge scolaire exposés à de grandes quantités d'oméga-3 durant la période de gestation. Des enfants Inuits ($n = 136$; moyenne d'âge = 11.3 ans) du nord du Québec (Nunavik) ont participé à cette étude. Un protocole de potentiels évoqués visuels (PEVs) utilisant des stimuli en couleur et en mouvement a été employé afin d'appréhender les réponses parvo- et magnocellulaires respectivement. Les concentrations d'acide docosahexaénoïque (ADH) ont été mesurées à la naissance à partir du sang de cordon ombilical et au moment du testing, reflétant ainsi les expositions pré- et post-natales. Les relations entre les niveaux sanguins d'ADH et les PEVs ont été examinées à l'aide d'analyses de régression multiples, en tenant compte des contaminants environnementaux et d'autres variables potentiellement confondantes. Aucune association significative n'a été trouvée en ce qui concerne les stimuli de mouvement. Cependant, après ajustement pour les covariables, les concentrations d'ADH à la naissance étaient associées à une latence plus courte des composantes N1 et P1 des PEVs couleur. Notre étude démontre, pour la première fois, des effets bénéfiques de l'exposition prénatale à l'ADH sur le système parvocellulaire à l'âge scolaire.

Mots-clés : Acides Gras, AEP, ADH, Potentiels Évoqués Visuels, Développement, Neurotoxicité, Nunavik, Poisson, Parvocellulaire, Cerveau.

ABSTRACT

Fish and sea mammals consumption is an important source of omega-3 fatty acids, known for their beneficial effects on human brain development. Several lines of evidence indicate that omega-3 fatty acids are beneficial especially for the development of the visual system. However, the long-term effect of prenatal exposure to omega-3 fatty acids on human visual development is unknown. This question was addressed using visual evoked potentials (PEVs) to study a cohort of school-age Inuit children (n = 136; mean age = 11.3 years old) from Arctic Quebec (Nunavik) who received high levels of omega-3 intake during gestation. PEV protocols using color and motion-onset stimuli were used to assess the parvocellular and magnocellular responses, respectively. Concentrations of the omega-3 fatty acid DHA were measured at birth in the umbilical cord and at the time of testing, reflecting pre- and post-natal exposure, respectively. Relations between omega-3 and VEPs were assessed by multivariate regression analyses, taking into account environmental contaminants and other potential confounding variables. No significant associations were found with motion-onset VEPs. However, after adjustment for covariables, cord blood concentrations of DHA were associated with a shorter latency of the N1 and P1 components of the color VEPs. Our study suggests beneficial effects of DHA on the visual parvocellular system at school age. This is the first study supporting the long-lasting beneficial effects of prenatal exposure to DHA.

Key words : Fatty Acids, DHA, EPA, Visual Evoked Potentials, Development, Neurotoxicity, Nunavik, Fish, Parvocellular, Brain.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	iii
ABSTRACT.....	v
TABLE DES MATIÈRES.....	vi
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	x
REMERCIEMENTS.....	xi
AVANT-PROPOS.....	xiii
CHAPITRE I : INTRODUCTION.....	1
1. Les contaminants environnementaux	3
1.1. Méthylmercure.....	3
1.2. Biphényles Polychlorés.....	4
1.3. Plomb.....	5
2. Acide docosahexaénoïque et acide eicosapentaénoïque	6
2.1. Généralités.....	6
2.2. Bénéfices relatifs à la santé.....	7
2.3. Transfert mère-enfant.....	10
2.4. Impact sur le développement du système visuel.....	10
3. Le système visuel.....	11
3.1. Pourquoi s'intéresser au système visuel?.....	11
3.2. Les principaux systèmes visuels : parvocellulaire et magnocellulaire.....	12
4. Les potentiels évoqués visuels.....	14
5. PEVs et systèmes P et M.....	14
5.1. PEVs chromatiques.....	15
5.2. PEVs de mouvement.....	16
CHAPITRE II : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	18
1. Objectifs.....	19
2. Hypothèses.....	20

CHAPITRE III : ARTICLE.....	21
CHAPITRE IV : DISCUSSION.....	47
Références.....	52

LISTE DES TABLEAUX

Table 1: Descriptive statistics of n-3 PUFAs and potentials confounding variables.	41
Table 2 : Descriptive statistics of color and motion VEPs.....	42
Table 3: Intercorrelations between DHA, EPA, mercury, PCB 153 and lead concentrations sampled from cord blood and child blood.	43
Table 4: Pearson correlations and regression coefficients for effects of ADH and AEP at birth and at testing time	44

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les voies visuelles dorsale et ventrale.....	12
Figure 2 : Courbes moyennes de réponses aux PEVs en couleur en fonction de l'âge.....	16
Figure 3 : Courbes moyennes de réponses aux PEVs en mouvement en fonction de l'âge.....	17
Figure 4 : Color and motion-onset VEP grand mean average from valid subjects.....	46

LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ADH : Acide docosahexaénoïque

AEP : Acide eicosapentaénoïque

BPCs : Biphényles polychlorés

DHA : Docosahexaenoic acid

EPA : Eicosapentaenoic acid

M : Magnocellulaire/Magnocellular

MCVs : Maladies cardio-vasculaires

MeHg : Méthylmercure

N1 : Première composante négative/First negative component

N2 : Seconde composante négative/Second negative component

N-3 : Oméga-3

N75 : Composante négative apparaissant 75 ms après le stimulus

N150 : Composante négative apparaissant 150 ms après le stimulus

P : Parvocellulaire/Parvocellular

P1 : Première composante positive/First positive component

P100 : Composante positive apparaissant 100 ms après le stimulus

PEVs : Potentiels évoqués visuels

PUFAs : Polyunsaturated fatty acids

VEPs : Visual evoked potentials

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

En particulier, j'aimerais remercier :

Ma famille et mes amis, qui, malgré la distance, ont été présents et importants pour moi tout au long de ce mémoire.

Olivier, sans qui je ne serais pas arrivée jusqu'ici et n'aurais sans doute jamais vécu cette expérience.

Le Dr. Levy, mon directeur de recherche, pour avoir accepté la tâche difficile et parfois frustrante d'être directeur d'un mémoire en codirection. Merci pour avoir su lâcher du lest lorsque ma vie sentimentale fut bouleversée et pour avoir su reprendre les rennes ensuite. Merci aussi pour votre gentillesse et la place que vous m'avez faite au sein de votre équipe.

Les membres du laboratoire du Dr. Levy : Merci à Danièle, Carole et Zola, pour leur gentillesse et leur disponibilité, mais aussi merci à Geneviève, Louis-Philippe, François et tous les autres pour leur accueil et leur intégration.

L'équipe de Québec, pour m'avoir permis de prendre part à leur projet, et pour avoir été présents de façon active durant toute la durée de ce mémoire.

Les membres du laboratoire du Dr. Saint-Amour, que j'ai fréquentés chaque jour et qui m'ont permis non seulement de travailler dans une atmosphère sereine et détendue mais, qui plus est, m'ont aussi écoutée, comprise et soutenue. Merci pour nos discussions et pour tous les bons moments passés en votre compagnie.

Judith pour avoir partagé avec moi son amitié, ses conseils judicieux et son grand sens de la raison lorsque j'en manquais.

Audrey-Anne en qui j'ai trouvé, sous l'aspect d'une simple collègue, une véritable amie. Et viva l'Italia!

Je voudrais à présent adresser un énoooooorme merci à mon codirecteur, le Dr. Saint-Amour, pour sa patience, sa générosité, sa présence quotidienne et son extraordinaire implication dans le cadre de ce mémoire. Et par-dessus tout ... Merci à Dave!

Finalement, merci à Manuel, un rayon de soleil qui est venu éclairer et réchauffer ma vie durant les derniers mois de ce mémoire. Merci pour ta gentillesse, ta maturité, tes encouragements et ton soutien.

Avant-propos

Un des plus gros défis de ce mémoire de maîtrise fut de me familiariser avec de nouveaux champs de connaissances ne faisant pas partie de ma formation de base. En effet, en tant que psychologue clinicienne d'orientation comportementale et cognitive, je n'avais eu qu'une brève formation sur les neurosciences au cours de mes études et avais à peine entendu parler du concept d'électrophysiologie. Aussi, si j'ai entamé, en septembre 2006, une maîtrise en nutrition, c'est parce que cette discipline m'intéressait fortement depuis de nombreuses années mais n'ayant pas de baccalauréat dans ce domaine, ce fut également un défi à relever. Sans compter que, pour ce faire, j'ai quitté ma Belgique natale, laissant derrière moi parents, amis, habitudes et repères.

Le second défi de ce mémoire fut de me familiariser avec une base de données de plus de 7000 variables ainsi qu'avec de nouveaux logiciels d'analyse pour le traitement de ces données. J'ai également suivi un cours de statistiques, non obligatoire dans ma formation afin de consolider mes bases dans ce domaine et de mieux comprendre la pertinence des analyses que j'allais effectuer.

Néanmoins, ce fut pour moi une très belle expérience qui, je l'espère, va contribuer à l'amélioration des connaissances tant dans le domaine de la nutrition que de l'électrophysiologie visuelle. J'espère, par ce biais, avoir pu apporter une petite pierre à l'édifice de la conscience nutritionnelle.

CHAPITRE I :
INTRODUCTION

La consommation régulière de poisson et de mammifères marins représente une source importante d'acides gras oméga-3. D'un autre côté, elle nous expose à des contaminants environnementaux susceptibles de compromettre le développement neurologique. Les acides gras oméga-3 sont connus pour leurs effets bénéfiques sur le développement des fonctions cérébrales et notamment, sur le développement du système visuel (Wainwright, 1992). Cependant, les effets à long terme de l'exposition prénatale aux oméga-3 sur le développement visuel chez l'humain restent inconnus. Le but de mon travail de maîtrise consiste donc à tenter de pallier à cela en utilisant la technique des potentiels évoqués visuels (PEVs) chez des enfants Inuits d'âge scolaire exposés à de grandes quantités d'oméga-3 durant la période de gestation.

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un projet d'envergure internationale se déroulant au Nunavik et portant sur la santé des enfants Inuits. Ces enfants, dont l'alimentation est basée en grande partie sur la consommation de poisson et de mammifères marins, constituent une population unique pour étudier les effets des oméga-3 ainsi que ceux des contaminants environnementaux. Ce projet, qui est toujours en cours, a déjà donné lieu à une base de données extrêmement riche comportant des milliers de variables en attente de plus amples analyses statistiques et interprétations scientifiques. Le but de ma recherche fut de mettre en lumière, à partir de cette base de données, un éventuel effet bénéfique des oméga-3 sur le traitement de l'information visuelle chez des enfants Inuits d'âge scolaire.

1. Les contaminants environnementaux

Il s'agit ici de faire un bref survol des différents contaminants environnementaux inclus dans cette étude car présents en quantités non négligeables dans le poisson, bien que ceux-ci ne constituent pas la variable d'intérêt de cette étude, mais y sont inclus à titre de covariables, considérant leur pouvoir potentiel d'interférer avec les effets bénéfiques des oméga-3.

1.1. Méthylmercure

Le mercure peut être transporté dans l'atmosphère sur des milliers de kilomètres et pénétrer dans les écosystèmes avec les retombées de poussières, la pluie et la neige. Le mercure inorganique libéré dans l'eau douce ou l'eau de mer peut y subir des transformations chimiques qui conduisent à la formation de méthylmercure (MeHg) et de diméthylmercure. La première de ces formes de mercure organique est la plus préoccupante du point de vue environnemental puisqu'elle peut s'accumuler dans la chaîne alimentaire au point d'atteindre des concentrations toxiques pour les poissons et les animaux sauvages. À cause de cette bioaccumulation, la présence dans l'eau d'une quantité même infime de mercure peut entraîner des effets nocifs pour les organismes aquatiques et leurs prédateurs, et donc, pour l'être humain (PNUE, 2003).

Dans les populations humaines, la toxicité du méthylmercure a été reconnue il y a plusieurs dizaines d'années suite à des expositions accidentelles. Des études du Japon dans les années 1950 et de l'Irak dans les années 1970 ont montré que l'exposition prénatale à de très hautes doses de MeHg peuvent mener à un retard mental, des anomalies motrices et de l'ataxie (Harada, 1995; Marsh, Myers, Clarkson, Amin-Zaki,

& Tikriti, 1977). Plus récemment, trois études prospectives de cohortes ont examiné la relation entre la neurotoxicité et l'exposition au mercure provenant d'une diète marine chez des populations côtières. Dans les îles Faroe (Grandjean, et al., 1997) ainsi qu'en Nouvelle Zélande (Crump, Kjellstrom, Shipp, Silvers, & Stewart, 1998), des déficits d'attention, de mémoire, de performance intellectuelle et d'habiletés motrices ont été associés avec les niveaux sanguins de mercure. Par contre ces déficits n'ont pas été observés dans une étude pourtant similaire se déroulant aux îles Seychelles (Myers, et al., 1995).

Outre les déficits cognitifs associés aux concentrations sanguines de mercure, celles-ci ont été mises en relation avec des altérations des fonctions sensorielles, et en particulier de la vision. Ces altérations concernent notamment une constriction du champ visuel ainsi qu'une vision anormale des couleurs (Chang & Verity, 1995; Korogi, et al., 1997; Lebel, et al., 1996; Merigan, Maurissen, Weiss, Eskin, & Lapham, 1983; Saint-Amour, et al., 2006).

1.2. Biphényles polychlorés

C'est dans les années 1960 et 1970 que l'on a observé, chez des enfants nés de femmes japonaises et thaïlandaises fortement exposées aux biphényles polychlorés (BPCs), que l'exposition aiguë à ces pesticides provoquait de l'érythème ainsi que des déficits intellectuels durant l'enfance (Chen, Guo, Hsu, & Rogan, 1992). Dans des études de cohortes menées dans des populations à diète marine et dans la population générale, l'exposition prénatale aux BPCs a été associée à des anomalies du développement psychomoteur (Gladen, et al., 1988; Rogan & Gladen, 1991), du fonctionnement intellectuel (Jacobson & Jacobson, 1996; Jacobson, Jacobson, & Humphrey, 1990;

Patandin, et al., 1999), de la mémoire visuelle (Darvill, Lonky, Reihman, Stewart, & Pagano, 2000; Jacobson & Jacobson, 2003; Jacobson, et al., 1990) et de l'attention (Jacobson & Jacobson, 2003). Les effets potentiels de l'exposition aux BPCs sur les fonctions visuelles ont cependant été peu étudiés. Seul un travail, dans une population adulte, a rapporté une altération de la discrimination des couleurs ainsi qu'une constriction du champ visuel en relation à une exposition postnatale aux BPCs (Kilburn, 2000).

À notre connaissance, aucune étude n'a rapporté d'effets néfastes de l'exposition aux BPCs sur les composantes précoces des PEVs chez l'enfant, bien que l'exposition prénatale aux BPCs ait été reliée à des latences plus longues et à des amplitudes réduites du composant visuel P300 (Chen & Hsu, 1994; Vreugdenhil, Van Zanten, Brocaar, Mulder, & Weisglas-Kuperus, 2004) et de la P100 (Saint-Amour et al., 2006).

1.3. Plomb

Le plomb est un métal lourd que l'on retrouve en quantités non négligeables dans le poisson et les crustacés (Llobet, Falco, Casas, Teixido, & Domingo, 2003). Bien que certaines études aient conclu que les risques liés à l'ingestion alimentaire de plomb sont faibles, comme par exemple en Allemagne et au Brésil (Favaro, et al., 1997; Wilhelm, Wittsiepe, Schrey, Feldmann, & Idel, 2003), de fortes concentrations de plomb ont été reliées à des problèmes chez l'humain incluant des dysfonctions du système nerveux chez le fœtus et l'enfant et, chez l'adulte, à des effets hémotoxiques, des dysfonctions reproductives, des altérations du tractus gastro-intestinal (colique saturnique), des néphropathies, ainsi qu'à la maladie d'Alzheimer. Il est également bien connu que l'empoisonnement au plomb peut mener à de l'anémie, du fait de l'inhibition de

l'activité des enzymes reliées à la synthèse de l'hème provoquée par l'exposition à ce métal (Halliwell, Turoczy, & Stagnitti, 2000; Houston & Johnson, 1999; Kurasaki, Hartoto, Saito, Suzuki-Kurasaki, & Iwakuma, 2000; Kwong, Friello, & Semba, 2004). Le plomb est également considéré comme un facteur de risque d'hypertension chez les femmes (Houston & Johnson, 1999) et du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant (Needleman, et al., 1979).

La technologie agricole, la pollution industrielle, les sources géologiques (Dabeka, McKenzie, & Pepper, 2002; Gallicchio, Scherer, & Sexton, 2002), ainsi que les procédés de fabrication sont les sources les plus remarquables de contamination de la nourriture par les métaux (Dudka & Miller, 1999; Rahlenbeck, Burberg, & Zimmermann, 1999).

2. Acide docosahexaénoïque et acide eicosapentaénoïque

2.1. Généralités

Les acides gras sont des chaînes poly-carbonées étalant un nombre pair d'atomes de carbone et révélant un groupe méthyle à une extrémité et un carboxyle à l'autre extrémité. Ils se distinguent par la longueur et l'insaturation de leur chaîne carbonée. Si la chaîne carbonée ne contient aucun double lien, on parle d'un acide gras saturé; avec un seul double lien, de mono-insaturé; et enfin, on parle d'acide gras poly-insaturé si celui-ci contient deux doubles liaisons et plus. Tout comme les oméga-6, les oméga-3 sont des acides gras poly-insaturés à longue chaîne. Parmi ceux-ci, on retrouve l'acide eicosapentaénoïque (AEP) et l'acide docosahexaénoïque (ADH), deux des principaux oméga-3, présents principalement dans le poisson, les fruits de mer et les mammifères

marins (Dewailly, 2002). Bien qu'ils puissent être synthétisés dans le foie à partir de leur acide gras précurseur, l'acide α -linoléinique, cette conversion est limitée chez l'humain. Dès lors, l'apport exogène en AEP et en ADH devient essentiel (Ruxton, Reed, Simpson, & Millington, 2007).

2.2. Bénéfices relatifs à la santé

Les maladies cardio-vasculaires (MCVs) constituent une des principales causes de décès dans le monde occidental. La faible incidence de ces maladies dans les populations consommant beaucoup de produits de la mer a poussé certains chercheurs à se demander en quoi cette diète pouvait diminuer le risque de MCVs (Dyerberg, Bang, & Hjerne, 1975). À l'heure actuelle, les études vantant les mérites des oméga-3 vis-à-vis de la santé cardio-vasculaire ne manquent pas (Albert, et al., 2002; Daviglius, et al., 1997; Field, Johnson, & Schley, 2002; Harris, 1989; Holub, 1988; Hu, et al., 2002; Kromhout, Bosschieter, & de Lezenne Coulander, 1985). Bien qu'un récent article de revue publié par Hooper et ses collaborateurs (2006) ne démontre pas d'effet significatif, plusieurs études cellulaires, animales et humaines ont permis de définir certains mécanismes par lesquels les oméga-3 exerceraient leurs propriétés bénéfiques sur le système cardio-vasculaire. Parmi ceux-ci, on retrouve les effets suivants : anti-arythmique, anti-thrombotique, anti-athérosclérotique, anti-inflammatoire, amélioration de la fonction endothéliale et diminution de la pression artérielle et de la concentration de triglycérides (Din, Newby, & Flapan, 2004). Des études épidémiologiques ont également démontré une moindre prévalence de la mauvaise tolérance au glucose et du diabète de type 2 dans des populations consommant une grande quantité d'oméga-3 d'origine marine (Adler, Boyko, Schraer, & Murphy, 1994; Kromann & Green, 1980;

Mouratoff, Carroll, & Scott, 1969; Schraer, et al., 1999). Aussi, les oméga-3 semblent diminuer les complications cardiovasculaires chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Les bénéfices incluent un moindre risque d'arrêt cardiaque, une diminution de la mortalité cardio-vasculaire, en particulier de la mort subite, des niveaux réduits de triglycérides, une augmentation des taux de lipoprotéines de haute densité, une amélioration de la fonction endothéliale, un effet antiagrégant plaquettaire et une diminution de la pression artérielle (Nettleton & Katz, 2005). Il semble également de plus en plus évident, suite à des études chez l'humain et chez l'animal, que les oméga-3 ont un effet immuno-modulateur (Calder, 1996; Fernandes, Troyer, & Jolly, 1998). Ceci a incité certains chercheurs à investiguer l'utilité des oméga-3 dans le traitement de différentes conditions inflammatoires. Outre les maladies cardio-vasculaires et le diabète, on retrouve par exemple l'arthrite rhumatoïde (Cleland, James, & Proudman, 2003; Fortin, et al., 1995; Kremer, et al., 1990), les affections inflammatoires de l'intestin (Aslan & Triadafilopoulos, 1992; Lorenz, et al., 1989; Middleton, Naylor, Woolner, & Hunter, 2002), la sclérose en plaques (Bernsohn & Stephanides, 1967), les migraines (Wagner & Nootbaar-Wagner, 1997), le psoriasis (Ruxton, et al., 2007) ainsi que le lupus érythémateux (sorte d'urticaire) (Leiba, Amital, Gershwin, & Shoenfeld, 2001), l'asthme (Woods, Thien, & Abramson, 2002; Yokoyama, et al., 2000) et autres maladies respiratoires (Knapp, 1994) ou encore la mucoviscidose (Beckles Willson, Elliott, & Everard, 2002; Freedman, et al., 1999). Certaines études mentionnent également que les oméga-3 inhibent, chez l'animal et in vitro du moins, la croissance de certains types de cancers (Cave, 1991; Fernandez, Gallus, & La Vecchia, 2006). Cependant, les bénéfices chez l'humain semblent moins clairs. En effet, deux revues importantes et récentes de la littérature ne semblent montrer aucune association entre les

oméga-3 et l'incidence des cancers chez l'humain (Hooper, et al., 2006; MacLean, et al., 2006) mais ils sembleraient tout de même moduler la cachexie chez les patients cancéreux, de par un effet sur la synthèse des cytokines (Levy & Turkish, 2002). Les oméga-3 sembleraient jouer un rôle positif dans d'autres conditions encore, parmi lesquelles on retrouve les problèmes liés à l'alcoolisme (Hibbeln & Salem, 1995; Pawlosky & Salem, 1995), les maladies rénales (De Caterina, et al., 1993) ou le paludisme (Fevang, Saav, & Hostmark, 1995).

Finalement, étant donné que le cerveau humain renferme une quantité importante d'acides gras poly-insaturés, et notamment d'ADH, il n'est pas étonnant que des effets bénéfiques provenant des oméga-3 aient été mis en lien avec les fonctions cérébrales. Des recherches récentes soulignent l'importance du rôle des oméga-3 dans le fonctionnement du système nerveux central et dans le traitement de divers troubles psychiatriques. On y retrouve notamment : la maladie d'Alzheimer (Barberger-Gateau, et al., 2002), le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (Burgess, Stevens, Zhang, & Peck, 2000; Richardson & Puri, 2002; Spahis, et al., 2008), l'autisme (Vancassel, et al., 2001), la schizophrénie (Assies, et al., 2001; Laugharne, Mellor, & Peet, 1996), l'hostilité (Hamazaki, et al., 2001), l'anxiété (Mamalakis, Kafatos, Tornaritis, & Alevizos, 1998), le trouble bipolaire (Rapoport & Bosetti, 2002; Stoll, Locke, Marangell, & Severus, 1999), la dépression majeure (Hibbeln & Salem, 1995; Logan, 2003) ou post-partum (Hibbeln & Salem, 1995) et le taux de suicides (Hibbeln & Salem, 1995).

2.3. Transfert mère-enfant

Durant la grossesse, les acides gras oméga-3 sont transférés à la circulation du sang fœtale via le placenta pour peu que les réserves en oméga-3 de la mère et ses apports alimentaires soient suffisants (Decsi & Koletzko, 2005; Dutta-Roy, 2000; Elias & Innis, 2001; Helland, et al., 2006; Innis, 2005; Ruyle, Connor, Anderson, & Lowensohn, 1990; van Houwelingen, et al., 1995). Cependant, la diète maternelle ne serait pas le seul déterminant du statut des acides gras dans le sang de cordon. En effet, le transfert placentaire des acides gras implique un phénomène de diffusion ainsi que des protéines de liaison membranaires et, de ce fait, des facteurs génétiques ou autres peuvent donc intervenir dans ce processus. Cependant, les ingestats maternels en acides gras essentiels durant la grossesse a un effet important sur la composition des lipides sanguins chez l'enfant à la naissance (Innis, 2005).

2.4. Impact des oméga-3 sur le développement du système visuel

Selon Barker (2006), plusieurs maladies se manifestant chez l'individu mature telles que le diabète de type 2, les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux ou encore l'hypertension, puiseraient en fait leur origine d'une dénutrition durant la vie fœtal et la petite enfance. Dans le même ordre d'idées, une acquisition adéquate des acides gras essentiels en périodes pré- et péri-natales est particulièrement importante afin d'assurer une croissance fœtale et néo-natale optimale ainsi qu'un développement fonctionnel complet du cerveau et de la rétine (Innis, 1991; Stevens, et al., 1995; R. Uauy, et al., 1996; Wainwright, 1992).

Nous savons par exemple qu'une déficience en oméga-3, et plus spécifiquement en ADH, durant le développement, endommage les capacités mnésiques et d'apprentissage et altère les fonctions visuelles (Innis, 2000). Plusieurs études ont également montré qu'une supplémentation en oméga-3 durant les premiers mois de la vie peut améliorer l'acuité visuelle chez les enfants prématurés (Birch, Birch, Hoffman, & Uauy, 1992; Carlson & Werkman, 1996; Carlson, Werkman, Rhodes, & Tolley, 1993; Carlson, Werkman, & Tolley, 1996; Faldella, et al., 1996; Hoffman, et al., 2004; Innis, 2000; Morale, et al., 2005; O'Connor, et al., 2001; R. D. Uauy, Birch, Birch, Tyson, & Hoffman, 1990; Werkman & Carlson, 1996). Bien que peu nombreuses, les études de supplémentation des mères durant la grossesse ont également rapporté des résultats encourageants (Jacobson, et al., 2008; Judge, Harel, & Lammi-Keefe, 2007; Malcolm, McCulloch, Montgomery, Shepherd, & Weaver, 2003). Cependant, chez les enfants nés à terme et ayant reçu une formule enrichie en ADH ou du lait maternel versus une formule non enrichie, les études montrent des résultats moins consistants. En effet, seulement la moitié de ces études montrent une amélioration de l'acuité visuelle développementale grâce à l'ADH par rapport au groupe contrôle (Gibson & Makrides, 1999; Hoffman, et al., 2004; Morale, et al., 2005; O'Connor, et al., 2001).

3. Le système visuel

3.1. Pourquoi s'intéresser au système visuel?

Outre le fait qu'un tiers de notre cerveau environ est dédié au traitement des informations visuelles et qu'il s'agit du système sensoriel le plus connu et le plus étudié, on sait que ce système est sensible aux effets des oméga-3. De plus, l'ADH est présent en grande quantité dans le cerveau et sa concentration est également très importante au

niveau de la rétine (Fliesler & Anderson, 1983; Innis, 2003; McNamara & Carlson, 2006; SanGiovanni & Chew, 2005; SanGiovanni, Parra-Cabrera, Colditz, Berkey, & Dwyer, 2000).

3.2. Les principaux systèmes visuels : parvocellulaire et magnocellulaire

On a découvert jusqu'à ce jour près d'une trentaine d'aires corticales différentes qui contribuent à la perception visuelle. Les aires primaires (V1) et secondaires (V2) sont entourées de nombreuses autres aires visuelles tertiaires ou associatives : V3, V4, V5 (ou MT), PO, etc. Un schéma général émerge toutefois de cette complexité selon lequel il existerait deux grands systèmes corticaux de traitement de l'information visuelle : une voie ventrale qui s'étendrait vers le lobe temporal, et une voie dorsale qui se projette vers le lobe pariétal (Figure 1).

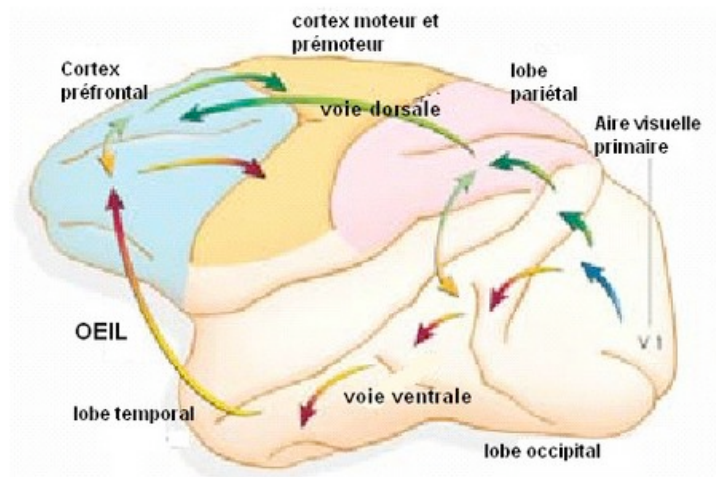


Figure 1 : Les voies visuelles dorsale et ventrale.

La voie ventrale aurait pour mission fondamentale de permettre la perception consciente, la reconnaissance et l'identification des objets en traitant certaines propriétés visuelles comme la forme ou la couleur. La voie dorsale, en revanche, aurait pour mission fondamentale d'assurer le contrôle visuo-moteur sur les objets en traitant les propriétés critiques pour leur saisie, comme leur position spatiale ou leur mouvement. On utilise le terme magnocellulaire (M) pour désigner la voie ventrale et celui de parvocellulaire (P) pour parler de la voie dorsale (Livingstone & Hubel, 1988; Livingstone & Hubel, 1987). Les deux sous-systèmes, P et M sont donc anatomiquement différenciés et spécialisés dans le traitement de différentes classes d'information (Kulikowski & Tolhurst, 1973; Merigan & Maunsell, 1993). Plus précisément, la voie M possède de larges cellules d'afférence et d'efférence à conduction axonale rapide. Ces cellules ont des larges champs récepteurs et sont sensibles aux hautes fréquences temporelles, à des fréquences spatiales basses et intermédiaires et l'augmentation de la luminance révèle une grande sensibilité aux contrastes. Le système P, quant à lui, est caractérisé par de petites cellules possédant une conduction axonale plus lente. Elles ont un champ récepteur plus petit qui répond de façon préférentielle aux hautes fréquences spatiales et à la couleur. Ces cellules manifestent une plus faible sensibilité à la fréquence temporelle ainsi qu'à la variation de luminance (Hammarrenger, et al., 2003; Livingstone & Hubel, 1988). Si DeYoe & Van Essen (1988) tendent à montrer une ségrégation relativement stricte de ces deux systèmes, d'autres études suggèrent un certain degré de chevauchement entre eux (Allison, Melzer, Ding, Bonds, & Casagrande, 2000; Derrington & Lennie, 1984; Kaplan & Shapley, 1982; Norton, Casagrande, Irvin, Sesma, & Petry, 1988; Rudvin, Valberg, & Kilavik, 2000).

4. Les potentiels évoqués visuels

Les potentiels évoqués visuels (PEVs) représentent l'activité électrique de larges populations de neurones dans le cortex visuel. Ils testent la fonction (conduction) des voies visuelles de la rétine jusqu'au cortex occipital. C'est une mesure électrophysiologique qui requiert l'observation passive d'un stimulus et est enregistrée à l'aide d'électrodes placés sur le cuir chevelu (Bodis-Wollner, 1979; Kuba, 2006). On obtient comme réponse une onde représentant le potentiel électrique généré par le cortex visuel (DeBoer, Scott, & Nelson, 2007). À partir de cette onde (de polarité positive ou négative), on mesure l'amplitude (grandeur de l'onde) et la latence (temps de culmination de l'onde après l'apparition du stimulus). Les PEVs sont une technique d'examen non invasive, objective et peu dispendieuse, procurant de l'information sur les changements fonctionnels précoces liés au système visuel (Kuba, 2006).

5. PEVs et systèmes P et M

Au départ, les PEVs se limitaient presque exclusivement à des flashes ou des damiers (à renversement de phase) en noir et blanc mais leur usage a ensuite été étendu à d'autres sortes de stimuli dans le but de tester séparément les voies M et P du système visuel. En effet, ce genre de PEVs donne comme réponse une onde avec une première composante négative après 75 ms (N75), une composante positive après 100 ms (P100) environ et une deuxième composante négative aux alentours de 150 ms (N150). Si la N75 est préférentiellement reliée à une activité P et la P100 plutôt à une activation du système M, la contribution relative de ces deux systèmes sur ces composantes se chevauche inévitablement (Elleberg, Hammarrenger, Lepore, Roy, & Guillemot, 2001; Hammarrenger, et al., 2003).

La voie P étant plus pertinente pour l'analyse des couleurs et la détection des formes (Schiller, Logothetis, & Charles, 1990) et la voie M étant plus appropriée pour analyser le mouvement (Kuba, 2006), nous avons utilisé dans notre étude, deux sortes de stimuli, à savoir, des stimuli chromatiques et des stimuli donnant une impression de mouvement, et ce, dans le but de tester respectivement les voies visuelles P et M.

5.1. PEVs chromatiques

Contrairement aux stimuli achromatiques, dont la principale composante serait la P100, les réponses typiques aux stimuli chromatiques ne démontrent pas une seule composante principale à une latence fixe mais bien une composante positive principale chez les très jeunes sujets, ainsi qu'une, et plus tard (vers 5 ans) deux composantes négatives. La première de ces composantes négatives apparaît après 100 à 150 ms approximativement mais toujours avant la déflexion positive majeure, alors que la seconde composante négative apparaît après environ 250 ms et toujours avant la composante positive principale. Ces deux composantes sont visibles durant l'adolescence mais à la fin de la période de l'adolescence ainsi que chez les sujets adultes, une réponse typique consiste en une première grande onde négative, parfois une petite composante positive, et pas de seconde composante négative (Figure 2) (Madrid & Crognale, 2000).

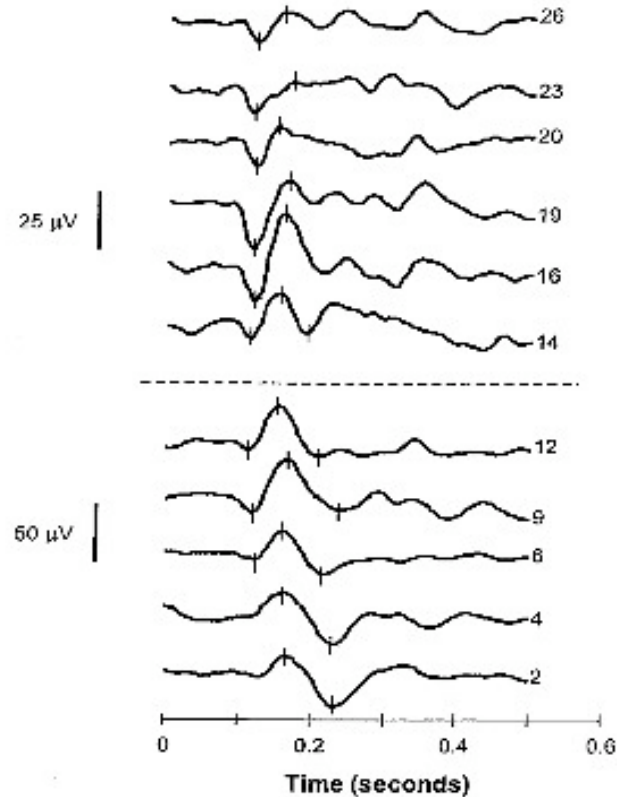


Figure 2 : Courbes moyennes de réponses aux PEVs en couleur en fonction de l'âge (n = 38) (Madrid & Crognale, 2000).

5.2. PEVs de mouvement

Bach & Ullrich (1994) ont enregistré des PEVs à partir de stimuli dont les mouvements apparaissent et disparaissent (*motion onset/offset*). Ils ont observé une composante positive aux alentours de 110 ms (P1) ainsi qu'une composante négative vers 180 ms (N2). En ce qui concerne la maturation des réponses aux stimuli en mouvement, Langrova, Kuba, Kremlacek, Kubova, & Vit (2006) ont montré une diminution du temps de latence de la première composante positive jusqu'à environ 18 ans et une prolongation systématique à partir de 20 ans. Cependant le paramètre le plus sensible à l'âge reste la latence de la N2. Celle-ci diminue clairement jusqu'à l'âge de 18 ans pour se prolonger systématiquement ensuite (Figure 3).

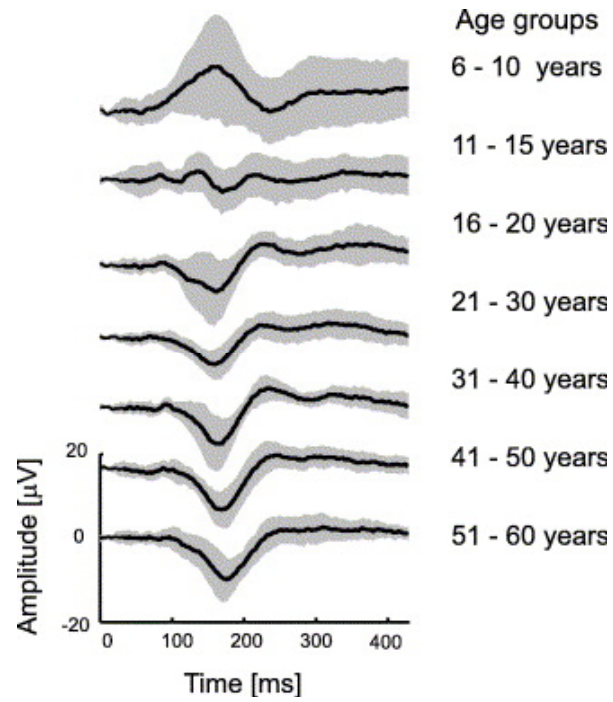


Figure 3 : Courbes moyennes de réponses aux PEVs de mouvement en fonction de l'âge (n total =70) (Langrova, et al., 2006).

CHAPITRE II :
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

1. Objectifs

Tel que décrit dans l'introduction, les études antérieures portant sur l'impact de l'exposition aux oméga-3 sur les fonctions visuelles évaluent principalement ces dernières au cours des premiers mois de la vie. Le **premier objectif** de cette étude consiste donc à évaluer l'effet à **long terme** de l'exposition aux oméga-3 sur les fonctions visuelles chez des enfants Inuits d'âge scolaire, c'est-à-dire lorsque le système visuel est mature. Comme nous l'avons vu, ces enfants sont exposés à de grandes quantités d'oméga-3 postnatales de par leur alimentation marine mais également prénatales via l'alimentation de leur mère, ce qui en fait une population de choix dans le cadre de cette étude.

Aussi, les études de supplémentation en oméga-3 ayant, d'une façon générale, rapporté des résultats plus encourageants chez les enfants nés prématurément par rapport aux enfants nés à terme, il semblerait que l'apport en oméga-3 n'ait pas le même effet selon le stade de développemental, ouvrant ainsi la porte à la notion de « période critique ». Dès lors, notre **second objectif** consiste à distinguer les bénéfices liés à l'apport **prénatal** en oméga-3, de ceux liés à l'apport postnatal.

Aussi, les études antérieures ayant démontré des effets bénéfiques des oméga-3, chez les enfants prématurés notamment, ont mesuré l'acuité visuelle, qui est un des critères de "bonne vision" faisant référence au pouvoir de discrimination le plus fin au contraste maximal entre un test et son fond. La voie P étant dédiée au traitement des informations visuelles relatives à l'identification des objets, dont la forme, l'acuité visuelle, telle qu'on la mesure, est essentiellement liée à la voie P. De plus, des études ont démontré qu'en utilisant des stimuli spécifiques, il est possible d'activer

préférentiellement l'un des deux systèmes soit P ou M, le système P étant activé notamment par des stimuli chromatiques.

Dès lors, notre **troisième objectif** consistera à tester la voie visuelle **parvocellulaire**, responsable en grande partie de l'acuité visuelle, et ce, à l'aide de la technique des PEVs et de stimuli en couleur. Nous testerons également la voie M dans un but de contrôle et d'exhaustivité.

2. Hypothèses

Partant de là, trois hypothèses se posent :

Première hypothèse : les oméga-3, et principalement l'ADH, ont un impact positif sur le développement des fonctions visuelles et ces bénéfices vont se manifester une fois le système visuel mature.

Seconde hypothèse : l'apport prénatal en oméga-3 a une influence plus importante que l'apport postnatal sur le développement à long terme du système visuel.

Troisième hypothèse : l'exposition aux oméga-3 va engendrer une meilleure transmission de l'information visuelle parvocellulaire, se reflétant par des temps de latence plus courts et des amplitudes plus marquées chez les enfants les plus fortement exposés aux oméga-3 via la mère et/ou via leur propre alimentation, et cet effet sera toujours présent malgré la présence des différents contaminants environnementaux également présents dans le poisson.

CHAPITRE III :

ARTICLE

(Prochainement soumis à Journal of Pediatrics)

Long-term Effects of Prenatal Omega-3 Fatty Acid Intake on Visual Function in School-Age Children

Caroline Jacques MSc^{a,b}, Emile Levy MD PhD^{a,b}, Gina Muckle PhD^{c,f}, Sandra W. Jacobson PhD^d, Célyne Bastien PhD^{c,e}, Éric Dewailly MD PhD^f, Pierre Ayotte PhD^f, Joseph L. Jacobson PhD^d and Dave Saint-Amour PhD^{a,g}

^a Centre de recherche, Hôpital Sainte-Justine, 3175, Chemin de la Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5. ^b Département de nutrition, Université de Montréal, Pavillon Liliane-de-Stewart, 2405, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, 2405, H3T 1A8. ^c École de psychologie, Université Laval, Québec, Canada, G1K 7P4. ^d Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University School of Medicine, 2751 E. Jefferson, Suite 460, Detroit, Michigan, MI 48207, United States. ^e Laboratoire de neurosciences comportementales humaines, Centre de recherche Université Laval Robert-Giffard (CRULRG), Beauport, Québec, Canada. ^f Unité de Recherche en Santé Publique, Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUL), 945 rue Wolfe, Ste-Foy, Québec, Canada, G1V 5B3. ^g Département d'ophtalmologie, CHU Sainte-Justine, 3175, Côte Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5.

Corresponding author: Dave Saint-Amour, PhD. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, 3175, Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5.

ABSTRACT

Findings from several studies indicate that supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs) during infancy is beneficial for early development of the visual system. However, little is known about the long-term effect of n-3 PUFA intake during gestation on visual development. We examined the long-term effects in 136 school-age Inuit children exposed to high levels of n-3 PUFAs during gestation using visual evoked potentials (VEPs). VEP protocols using color and motion stimuli were used to assess parvo- and magnocellular responses. Concentrations of the two major n-3 PUFAs (DHA and EPA) were measured in umbilical cord and child blood samples, reflecting pre- and postnatal exposure, respectively. No associations were found with current n-3 PUFA body burden or with motion-onset VEPs. However, after adjustment for confounders, cord blood concentrations of DHA were associated with shorter latencies of the N1 and P1 components of the color VEPs. This study is the first to demonstrate beneficial effects of DHA intake during gestation on visual system function at school age. The data suggest that DHA is particularly important for the early development and long-term function of the parvocellular pathway, which plays a major role in visual processing of stimulus detail and chromatic analysis.

Keywords: Infant nutrition, Omega-3 polyunsaturated fatty acids, Docosahexaenoic acid, Visual system, Development, Neurotoxicity, Nunavik, Fish.

1. Introduction

Lipids influence neuronal function by modifying characteristics of the membrane, gene expression and eicosanoïd synthesis, all of which play a critical role in metabolism, growth, and differentiation of cells (1). Considerable accumulation of long-chain polyunsaturated fatty acids occurs in neural and retinal membranes during the third trimester of gestation and continues throughout the first postnatal year (2). Adequate intake of essential fatty acids during the pre- and postnatal periods is particularly important for optimal foetal and neonatal growth and the development of the brain and retinal function (3). Eicosapentaenoic acid (EPA, 20 :5n-3) and docosahexaenoic acid (DHA, 22 :6n-3) are two of the most important omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs). Although they can be synthesized in the liver from their precursor, the α -linolenic acid (ALA, 18 :3n-3), only small amounts can be produced in humans. Thus, intake of large quantities from dietary sources is needed, particularly from fish, seafood, and sea mammals (4). DHA is the principal n-3 PUFA found in the brain and is also highly concentrated in the photoreceptor outer segment membranes of the retina (5). It plays an important role in sensory, perceptual, cognitive and motor function (6). In animals, inadequate DHA intake during early visual development decreases DHA concentrations in the brain and retina, which results in impairment in neurogenesis, neurotransmitter metabolism and visual function (7). Inadequate intake of EPA, the second most important n-3 PUFA, has been found to be associated with poorer motor function and mood disorders, but its importance for visual and brain development is less well understood (8).

Previous studies on the effects of dietary n-3 PUFAs on the visual system have focused on postnatal supplementation in term and preterm infants. Beneficial effects on vision have most clearly been demonstrated for preterm infants receiving supplementation during the first months of life (9). Furthermore, only visual acuity, measured either behaviorally or, more often, electrophysiologically using visual evoked potentials (VEPs), has been tested in these studies. Since VEPs reflect the maturation and the functional integrity of the visual system, damage along visual pathways leads to abnormal VEP latency and/or amplitude. The visual system is comprised of the parvocellular and the magnocellular pathways, which carry different types of information (10). The magnocellular pathway is optimally sensitive to low-to-medium spatial frequencies, low achromatic contrasts and high temporal frequencies. The parvocellular pathway, which mediates visual acuity, is optimally sensitive to medium-to-high spatial frequencies, high contrast and low temporal frequency. As a consequence, the magnocellular pathway is more sensitive to motion analysis; whereas the parvocellular pathway plays a major role in processing stimulus detail and chromatic analysis (11).

This study was designed to assess the benefits associated with prenatal intake of n-3 PUFAs in Inuit children living in Nunavik (Northern Québec, Canada). Because fish and marine mammals represent an important part of the Inuit diet, n-3 PUFA intake is substantially greater than in Southern Canada or the U.S. (12). However, this community is also exposed to high levels of several environmental contaminants (13), including methylmercury, polychlorinated biphenyls (PCBs) and lead, which were controlled statistically in this study in order to isolate the beneficial effects of DHA and

EPA. Using two different VEP paradigms, we measured parvo- and magnocellular brain responses in school-age children to test the hypothesis that the beneficial effects of perinatal n-3 PUFA intake reported during infancy would continue to be evident in childhood. More specifically, we expected to find strong associations between n-3 PUFAs and the parvocellular responses considering that this system mediates visual acuity function, which has been shown to be improved by increased perinatal n-3 PUFA intake.

2. Methods

2.1. Participants

The sample for this VEP study consisted of 171 Inuit children and their mothers who had previously participated in the Nunavik Cord Blood Monitoring Program (14) and were recruited to participate in a larger study of the effects of environmental contaminants on cognitive development (13). Information on demographic background, smoking, alcohol and drug use during pregnancy, and other maternal characteristics was obtained by maternal interview at time of testing. The following inclusion criteria were used: children aged between 10 and 13 years, no known ophthalmic, neurological or developmental disorder, no medication, birth weight $\geq 2500\text{g}$ and gestation duration ≥ 37 weeks. Although the gestation duration was slightly lower than 37 weeks for four children (two children were born between 35 and 37 weeks), their VEP responses did not differ significantly from the others (all $P_s > 0.10$).

2.2 Procedures

Visual screening assessments for color and acuity were performed using the Ishihara Test for Color Blindness[®] and the Snellen E-chart. Visual acuity was considered normal when scores ranged from 20/20 to 20/30. Visual function was also assessed using the Functional Acuity Contrast Test (F.A.C.T.[®]), which provides a fine measurement of near visual contrast sensitivity function. This test assesses orientation discrimination of high quality sine-gratings (1.7 degrees of visual angle) at five spatial frequencies (1.5, 3, 6, 12, and 18 cycles/degree) and nine contrast levels distributed in five rows of increasing contrast. The contrast step between each grating is 0.15 log units. In each row the contrast diminishes from left to right and the child is required to indicate whether the gratings are upright, to the left, or to the right.

Adequate electrophysiological data were obtained for 134 of the 171 tested children. Inadequate data were due to technical/computer problems (n=1), lack of cooperation to assess visual acuity (n=6), insufficient signal-to-noise ratio (n=5) and abnormal visual acuity ($\leq 20/40$) (in one or both eyes (n=25)). Of the 134 children, 70 were tested for motion-onset VEP. The research procedures were approved by the Sainte-Justine Hospital, Laval University, and Wayne State University ethics committees. A written informed consent was obtained from a parent of each participant; an oral assent, from each child. The child was given breakfast and lunch, and at the end of the visit, a small gift, and the mother received remuneration for her time.

2.3. Visual evoked potentials

Visual stimuli were generated with Matlab and presented with Presentation

(Neurbehavioral system Inc.). Children viewed the stimuli binocularly from a distance of 57 cm in a dimly lit room ($24^\circ \times 24^\circ$ of visual field). They were instructed to fixate a small red dot located in the center of the screen (VP171b LCD ViewSonic monitor). Whenever the reflection of the stimulus was not centered over the pupil, the examiner interrupted the electrophysiological recordings to readjust the child's head. Data were recorded with an INSTEP system[®]. The electro-oculogram (EOG) was recorded from the outer canthus of each eye (horizontal EOG) and above and below the right eye (vertical EOG). VEPs were recorded from Oz, T5, and T6 derivations according to the international 10–20 system using Ag–AgCl electrodes. The reference and the ground electrodes were located on the linked ear lobes and the forehead, respectively. Impedance was kept below 5 k Ω . The EEG signal was amplified and band-pass filtered at 0.1–100 Hz (sampling rate, 1000 Hz). One hundred trials were recorded for each condition (see below). VEPs were time-locked to the stimulus and averaged. Trials in which the response was greater than 75 μ V at any recording site were rejected before averaging in order to eliminate ocular and muscular artifacts.

Parvocellular-related responses were recorded using an equiluminant color VEP protocol. Chromatic-contrast gratings (95% contrast, 1 cycle/degree) were generated by superimposing in a counter-phase manner red-black and green-black gratings of identical luminance. At the beginning of the study, a psychophysical experiment was conducted on six Inuit children to assess equiluminance for the color VEP protocol using heterochromatic flicker photometry. This method is based on the observation that, although the chromatic system is generally too slow to follow fast temporal changes, the luminance system can detect fast changing luminance differences between red and

green. Therefore, if the perception of the flicker is minimized, the luminance difference is minimized as well. Mean values obtained in this experiment were used to generate the color stimuli that were used for the entire sample. The equiluminant gratings were presented in a reversal mode (2 reversals/sec) that typically produces a dominant negative component around 100 ms after stimulus onset followed by a positive component (15). Magnocellular-related VEP responses were recorded using a motion-onset paradigm that is optimal for eliciting robust VEP response with low inter-subject variability (16). Achromatic motion-onset detection was elicited by the presentation of initial stationary concentric gratings for a period of 1120 ms followed by an abrupt onset (160 ms) of radial motion alternating at random intervals between expanding and contraction motion. In adults, such an onset/offset duty-cycle (13%, i.e., 160/160+1120) produces a typical P100/N180 complex where the N180 is the dominant motion-related component (17). In children, however, the negative component is manifest only after 200 ms (18). Spatial frequency was decreased (1–0.2 cycle/degree), and motion velocity was increased (5–25 deg/s) towards the periphery to account for different motion sensitivities in the centre versus the periphery of the visual field (19). The temporal frequency (5cycles/sec) was thus kept constant over the whole stimulus field. Sinusoidal modulation of luminance and low contrast stimuli (10%) were used to eliminate high spatial frequencies and selectively target the magnocellular processing (20).

2.4. Biological samples

Umbilical cord and child blood samples were analysed for concentrations of n-3 PUFAs (DHA and EPA), as well as mercury (Hg), PCBs, lead (Pb) and selenium (Se). A blood sample (30 mL) obtained from the umbilical cord was used as an indicator of prenatal

exposure; a venous blood sample (20 mL) obtained from each participant was used to document body burden at time of testing. Contaminant analyses were performed at the Québec Laboratoire de Toxicologie INSPQ, which is accredited by the Canadian Association for Environmental Analytical Laboratories. Fatty acid compositions of plasma phospholipids were performed at the University of Guelph Lipid Analytical Laboratory (B.J. Holub) using capillary gas-liquid chromatography. A 200- μ L aliquot of plasma was extracted after the addition of chloroform:methanol (2:1, vol/vol), in the presence of a known amount of internal standard (diheptadecanoyl phospholipid). Total phospholipids were isolated from the lipid extract with thin-layer chromatography using heptane:isopropyl ether:acetic acid (60:40:3, by vol) as the developing solvent. After transmethylation with BF_3 /methanol, the fatty acid profile was determined with capillary gas-liquid chromatography. Concentrations of DHA and EPA were expressed as percentages of the total area of all fatty acid peaks from C14:0 to C24:1 (percent weight). The 14 most prevalent PCB congeners (IUPAC nos. 28, 52, 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187) were measured in purified plasma extracts using high-resolution gas chromatography (Hewlett-Packard HP5890A) with two capillary columns (Hewlett-Packard Ultra I and Ultra II) and dual Ni-63 electron capture detectors. For the present study, PCB congener 153, expressed on a lipid basis, is used as a marker of total PCB exposure since it is very highly correlated with the other PCB congeners that comprise the PCB mixture to which this population is exposed. Total mercury concentrations were determined in blood samples using cold vapor atomic absorption spectrometry (Pharmacia Model 120). Blood lead concentrations were measured by graphite furnace atomic absorption with Zeeman background correction (Perkin-Elmer model ZL4100), and blood selenium levels were assessed by inductively

coupled plasma-mass spectrometry (PE Elan 6000; Perkin-Elmer). The detection limits were 1.0 nmol/L for blood mercury, 0.02 µg/L for all PCB congeners in plasma, 50 nmol/L for blood lead, and 0.1 µmol/L for blood selenium. A value equal to half the limit of detection of the analytical method was entered in the database whenever a substance was not detected.

2.5. Statistical analyses

Because PCB 153, mercury, lead and selenium concentrations followed log normal distributions, all analyses were conducted with natural log-transformed values for these variables. Hierarchical multiple regression analyses were conducted to assess the relation between each DHA and EPA variable and each VEP measure when controlling for confounders. The control variables assessed in this study are listed in Table 1. Selection of confounders was determined using a hybrid strategy combining significance test and change-in-estimate procedures: 1) among the set of control variables, each variable related to the VEP measure in question at $p < 0.20$ was selected; 2) the n-3 PUFA variable was entered in the first step of the regression analysis, each potential confounder meeting the $p < 0.20$ criterion was then entered hierarchically starting with the one showing the highest correlation with outcome, continuing with the one showing the next highest correlation with outcome, etc.; 3) a confounder was retained in the model if its inclusion changed the association (standardized β coefficient) between the n-3 PUFA variable and the outcome at step of entry by at least 10%. The 0.20 alpha level and 10% change value criteria were based on the work of Greenland and associates (21, 22). All statistical analyses were performed using SPSS 16.0.

3. Results

3.1. Descriptive statistics

Descriptive data for the n-3 PUFAs and control variables are shown in Table 1. It is of interest that the mean concentration of cord blood DHA in Nunavik is similar to those reported by Otto et al. (23) in four European countries and Ecuador but about three times higher than in Southern Quebec (24). The following potential confounding variables were examined: child's gender, age at time of testing, time of day when testing occurred (AM or PM), parity, socioeconomic status, mother's education, plane transportation (if plane travel was required or not), breastfeeding duration, and mother's cigarette smoking, alcohol consumption and marijuana use during pregnancy (see Table 1). When the 134 children with valid VEP data were compared with the 37 whose data were discarded, no differences were seen in terms of the n-3 PUFAs and contaminants data collected at birth or at time of testing or any of the other control variables that were assessed (all $P_s > 0.10$).

Grand mean average VEPs for color and motion are presented in Figure 1. As expected (e.g., Madrid & Crognale, 2000), the color VEPs recorded from Oz elicited a major negative wave at approximately 104 ms (N1), followed by a major positive wave at approximately 139 ms (P1). The amplitude of the N1-to-P1 averaged 10.3 μv . For motion VEPs, the major component recorded at electrode sites T5 and T6 was the N2. Mean latency was 237 ms with an amplitude of -7.0 μv . Although these values are slightly different than those found in adults, for whom latency is typically shorter and amplitude lower, similar results have been observed in children (Langrova et al., 2006), suggesting that motion-onset VEP is not yet mature at school age.

3.2. Intercorrelations between n-3 PUFA and contaminants

The intercorrelations among DHA, EPA, PCB 153, mercury and lead concentrations measured in cord and child blood are presented in Table 3. Cord DHA concentrations were moderately associated with child DHA and cord EPA concentrations, weakly associated with mercury, PCB 153 and child EPA concentrations, and unrelated to lead. Similarly, child DHA concentrations were moderately associated with cord and child EPA concentrations, weakly related to child mercury and PCB 153, and unrelated to child lead.

3.2. Multiple regression analyses

Table 4 shows Pearson correlation and regression coefficients relating the n-3 PUFAs to the VEPs. Raw regression coefficients are presented before and after adjustment for covariates; standardised regression coefficients, after adjustment. After adjustment for potential confounders, no significant relation was found between n-3 PUFAs and motion-onset VEPs. However, as predicted, cord blood concentrations of DHA were associated with shorter latencies of the early N1 ($\beta = -0.28, p < 0.01$) and P1 ($\beta = -0.22, p < 0.05$) components of the color VEPs. No potential confounders were associated with either of these effects. Pearson correlations were also calculated among cord blood DHA concentrations, Snellen visual acuity and contrast sensitivity as assessed by the F.A.C.T. to explore the hypothesis that beneficial effect of DHA on VEPs was also present at a behavioral level. DHA was not associated with visual acuity or any of the five F.A.C.T. score ($P_s > 0.10$). Furthermore, multiple regression analyses did not reveal, after control for potential confounders, any significant association between F.A.C.T. and cord blood DHA concentrations (all $P_s > 0.10$).

4. Discussion

This study is the first to assess the impact of prenatal exposure to n-3 PUFAs on color and motion VEPs in school-age children. In a previous study of infants from this same population, Jacobson et al. (25) reported that cord blood DHA concentration was associated with better visual acuity measured behaviorally using the Teller Acuity Card test. The results of the present study confirm and extend these findings by showing that DHA exposure during pregnancy is also beneficial for visual processing well after infancy and suggest that this effect is specific to parvocellular function, which is known to mediate visual acuity. These effects were specific to DHA and not related to mercury, lead, or PCBs, which co-occur with exposure to DHA and EPA. This finding is of scientific and public health importance in that it demonstrates a beneficial role of n-3 PUFA exposure during pregnancy on visual processing in childhood. This effect appears subtle and sub-clinical since it was not significantly related to our behavioral measurements of visual acuity.

No significant association was found between cord DHA and motion-onset VEPs. This latter finding needs to be interpreted with caution, as the sample for the motion onset protocol was smaller, which presumably reduced the statistical power to detect effects on this outcome. However, given that the magnitude of the association between cord DHA and the motion onset N2 was close to zero, it seems unlikely that a meaningful effect would have emerged in this domain in a larger sample.

These data add to the growing body of evidence that increased levels of DHA during fetal development and early life are associated with more optimal perceptual and

cognitive function, particularly vision (26). Most of the studies in this field have focused on postnatal n-3 PUFAs supplementation during the first months of life, providing evidence that such supplementation can enhance infant visual acuity (27). However, these results have been observed primarily in preterm infants, and the picture is much less clear in healthy term infants. (28). Of particular interest is a recent study which showed that beneficial effects on visual acuity continue to be evident through 4 years of age in breast-fed or DHA-supplemented healthy term children, compared to children receiving n-3 PUFAs-free formula (29).

The finding that the beneficial effects on parvocellular function were seen in relation to cord but not child blood DHA concentration suggests that DHA intake during the prenatal period plays a critical role in the early development of the visual system, whose beneficial effects continue to be detectable well into school age. The maternal-to-fetal transfer of DHA during gestation is heavily influenced by maternal circulating and dietary intake of DHA (30). Because placental fatty acid transfer involves diffusion as well as membrane and systolic fatty acid binding proteins, genetic factors presumably also affect fetal supply, but maternal intake of essential fatty acids during pregnancy is clearly a critical factor. Jacobson et al. (25) found a strong correlation between the DHA concentrations in maternal and cord plasma phospholipids of Inuit newborns. Mean cord plasma DHA concentration was significantly higher than maternal plasma DHA concentration, indicating that the mother transmits a significant proportion of her DHA to the fetus.

Maternal DHA supplementation from fish oil during pregnancy has been shown to affect the offspring visual development. In a study by Judge et al (31), infants who

were supplemented during gestation performed significantly better on visual acuity at 4 months postpartum as measured with the Teller Acuity Card test. In an earlier study, the effects of maternal DHA supplementation on healthy term infants were assessed using VEPs (Malcolm et al., (32). One hundred women were supplemented with either fish oil capsules rich in DHA or placebo from Week 15 of pregnancy until delivery. There was no significant difference in any of the VEP measures between supplementation groups, possibly due to the low levels of DHA in the blended fish oil supplements, which were about seven times lower than those used by Judge et al (31). Nonetheless, it is of particular interest that, regardless of the supplementation, DHA status of the infant at birth was associated with shorter P100 peak latencies as tested with pattern-reversal VEPs at 12.5 and 16.5 months post-conceptual age (32).

In conclusion, this study provides new evidence for the importance of *in utero* DHA for development of the visual system, in particular for parvocellular function. To our knowledge, this is the first study to demonstrate that the beneficial effects of prenatal DHA on visual function continue to be evident at school age. Given this evidence of such a long-term effect, it becomes important to investigate potential beneficial effects of prenatal intake of n-3 PUFAs on development in other domains of perceptual and cognitive function, from infancy through adulthood.

Acknowledgements

We are grateful to the Nunavik population for their participation in this study and to the medical and health care professionals from the health centers and the nursing stations involved for their assistance. We acknowledge the long time support of the Nunavik Nutrition and Health Committee, the Public Health Director of the Nunavik Regional

Board of Health and Social Services, the Municipal Councils of Puvirnituk, Inukjuak, Kuujuaq and Kuujuarapik, Inuit Tapiriit Kanatami, Pauktuutit Inuit Women's Association, and Nunalituqait Ikaluqatigiitut Association and of the professionals from the Centre de Toxicologie du Québec. We appreciate the contributions of Renee Sun, Alacie Puv, Line Roy, and Brenda Tuttle to participant recruitment and data collection; and Jocelyne Gagnon and Neil Dodge, for assembling the data set. This research was supported by the National Institute of Environmental Health and Sciences/U.S. National Institutes of Health (R01 ES07902 to J.L.J.), Indian and Northern Affairs Canada--Northern Contaminants Program (G.M.), the Joseph Young, Sr, grant from the State of Michigan (S.W.J.) and the Nunavik Regional Board of Health and Social Services.

FIGURE LEGEND

Figure 1: Color and motion-onset VEP grand mean average from valid subjects for 134 and 70 children, respectively. Circles on the head plots show the localisation of electrodes on the scalp for the VEPs.

References

1. Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr* 1999;19:63-90.
2. McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75(4-5):329-49.
3. Wainwright PE. Do essential fatty acids play a role in brain and behavioral development? *Neurosci Biobehav Rev* 1992;16(2):193-205.
4. Dewailly. Les effets bénéfiques sur la santé des acides gras oméga-3. In: INAF. Université de Laval; 2002.
5. Fliesler SJ, Anderson RE. Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res* 1983;22(2):79-131.
6. Fewtrell MS. Long-chain polyunsaturated fatty acids in early life: effects on multiple health outcomes. A critical review of current status, gaps and knowledge. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2006;57:203-14; discussion 15-21.
7. Anderson GJ, Neuringer M, Lin DS, Connor WE. Can prenatal N-3 fatty acid deficiency be completely reversed after birth? Effects on retinal and brain biochemistry and visual function in rhesus monkeys. *Pediatr Res* 2005;58(5):865-72.
8. Kidd PM. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev* 2007;12(3):207-27.
9. SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000;105(6):1292-8.
10. Shapley R. Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. *Annu Rev Psychol* 1990;41:635-58.
11. Livingstone, Hubel DH. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *J Neurosci* 1987;7(11):3416-68.
12. Dewailly E, Blanchet C, Lemieux S, Sauve L, Gingras S, Ayotte P, et al. n-3 Fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik. *Am J Clin Nutr* 2001;74(4):464-73.
13. Muckle G, Ayotte P, Dewailly E, Jacobson SW, Jacobson JL. Determinants of polychlorinated biphenyls and methylmercury exposure in inuit women of childbearing age. *Environ Health Perspect* 2001;109(9):957-63.
14. Muckle G, Dewailly E, Ayotte P. Prenatal exposure of Canadian children to polychlorinated biphenyls and mercury. *Can J Public Health* 1998;89 Suppl 1:S20-5, 2-7.
15. Crognale MA. Development, maturation, and aging of chromatic visual pathways: VEP results. *J Vis* 2002;2(6):438-50.

16. Kuba M. Motion-onset visual evoked potentials and their diagnostic applications: RNDr. Frantisek Skopec, CSc. - Nucleus HK; 2006.
17. Bach M, Ullrich D. Motion adaptation governs the shape of motion-evoked cortical potentials. *Vision Res* 1994;34(12):1541-7.
18. Langrova J, Kuba M, Kremlacek J, Kubova Z, Vit F. Motion-onset VEPs reflect long maturation and early aging of visual motion-processing system. *Vision Res* 2006;46(4):536-44.
19. McKee SP, Nakayama K. The detection of motion in the peripheral visual field. *Vision Res* 1984;24(1):25-32.
20. Kaplan E, Shapley RM. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83(8):2755-7.
21. Greenland S, Rothman KJ. Introduction to stratified analysis. In: Rothman KJ GS, eds., editor. *Modern Epidemiology*. Philadelphia: Lippincot, Williams, & Wilkins; 1998. p. 253-79.
22. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993;138(11):923-36.
23. Otto SJ, Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez-Jaramillo P, et al. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(4):232-42.
24. Lucas M, Dewailly E, Muckle G, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, et al. Gestational age and birth weight in relation to n-3 fatty acids among Inuit (Canada). *Lipids* 2004;39(7):617-26.
25. Jacobson JL, Jacobson SW, Muckle G, Kaplan-Estrin M, Ayotte P, Dewailly E. Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J Pediatr* 2008;152(3):356-64.
26. Innis SM. The role of dietary n-6 and n-3 fatty acids in the developing brain. *Dev Neurosci* 2000;22(5-6):474-80.
27. Birch EE, Birch DG, Hoffman DR, Uauy R. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(11):3242-53.
28. Gibson RA, Makrides M. Polyunsaturated fatty acids and infant visual development: a critical appraisal of randomized clinical trials. *Lipids* 1999;34(2):179-84.
29. Birch EE, Garfield S, Castaneda Y, Hughbanks-Wheaton D, Uauy R, Hoffman D. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Hum Dev* 2007;83(5):279-84.
30. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta* 2005;26 Suppl A:S70-5.
31. Judge MP, Harel O, Lammi-Keefe CJ. A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age. *Lipids* 2007;42(2):117-22.
32. Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(5):F383-90.

Table 1 : Descriptive statistics of n-3 PUFAs and potential confounding variables.

N-3 PUFAs	N	Mean	SD	IQR
DHA – cord (% phospholipids)	131	3.71	1.29	1.12-7.73
DHA – child (% phospholipids)	132	2.30	0.93	0.60-5.51
EPA – cord (% phospholipids)	131	0.45	0.43	0.00-2.89
EPA – child (% phospholipids)	132	0.60	0.50	0.04-2.96
Control variables				
Contaminants				
Mercury – cord (nmol/L)	133	106.68	81.44	9-442
Mercury – child (nmol/L)	133	21.51	25.32	0.2-170.0
PCB 153 – cord (µg/kg of lipids)	132	128.18	97.55	21.61-653.60
PCB 153 – child (µg/kg of lipids)	132	79.08	94.61	6.82-809.52
Lead – cord (µg/dL)	133	4.77	3.32	0.83-19.48
Lead – child (µg/dL)	133	5.39	4.97	0.83-26.52
Nutrients				
Selenium – cord (µmol/L)	123	4.56	2.54	1.93-20
Selenium – child (µmol/L)	133	2.46	1.22	0.86-12
Others				
Gender (% females)	136	52		
Age	117	11.3	0.64	9.80-12.95
Parity	136	2.07	1.83	0-8
Socioeconomic status	136	29.69	12.75	8-66
Breastfeeding (months) ^a	55	13.3	15.95	1-60
Marijuana use during pregnancy (% yes)	117	21.4		
Smoking during pregnancy (% > 10 cigarettes/day) ^b	122	44.3		
Binge drinking during pregnancy (% ≥ 5 standard drinks of alcohol per occasion)	119	29.4		
Testing time (% AM)	136	58.8		
Plane transportation (%yes)	136	44.1		

DHA, EPA, environmental contaminants (PCB, mercury, lead) and selenium concentrations are measured in umbilical cord and child blood samples. DHA and EPA concentrations were expressed in percentage according to plasma phospholipids. DHA = docosahexaenoic acid (22:6 n-3), EPA = eicosapentaenoic acid (20:5 n-3), PCB = polychlorinated biphenyls congener 153, SD = standard deviation, IQR = interquartile range. ^a40% of the children were breastfed. ^b82.8% of the mothers smoked during pregnancy.

Table 2. Descriptive statistics of color and motion-onset VEPs.

Color	N	Mean	SD	IQR
N1 Latency	134	104.2	9.0	80-154
P1 Latency	134	138.9	19.4	101.6-212.9
N1-P1 Amplitude	134	10.3	6.8	0.3-36.4

Motion	N	Mean	SD	IQR
N2 Latency	70	237.5	25.3	179.7-296.9
N2 Amplitude	70	-7.0	3.5	-18.0-0.4

Latencies are expressed in ms and amplitudes in microvolts (μV). SD = standard deviation, IQR = interquartile range.

Table 3. Intercorrelations among DHA, EPA, mercury, PCB 153 and lead concentrations sampled from cord blood and child blood.

	DHA		EPA		Mercury (log)		PCB 153 (log)		Lead (log)	
	Cord	Child	Cord	Child	Cord	Child	Cord	Child	Cord	Child
DHA										
Cord	1	0.38***	0.61***	0.20*	0.20*	0.17*	0.19*	0.20*	0.16	0.14
Child		1	0.30***	0.68***	0.00	0.34***	0.11	0.21*	-0.05	0.02
EPA										
Cord			1	0.15	0.33***	0.33***	0.21*	0.31***	0.16	0.19*
Child				1	0.07	0.30***	0.18*	0.18*	-0.02	0.09
Mercury (log)										
Cord					1	0.51***	0.44***	0.40***	0.31***	0.14
Child						1	0.35***	0.56***	0.19*	0.23**
PCB 153 (log)										
Cord							1	0.48***	0.27**	0.10
Child								1	0.26**	0.29**
Lead (log)										
Cord									1	0.17
Child										1

DHA = docosahexaenoic acid (22:6 n-3), EPA = eicosapentaenoic acid (20:5 n-3), PCB = polychlorinated biphenyl congener IUPAC 153.

* $p \leq 0.05$.

** $p \leq 0.01$.

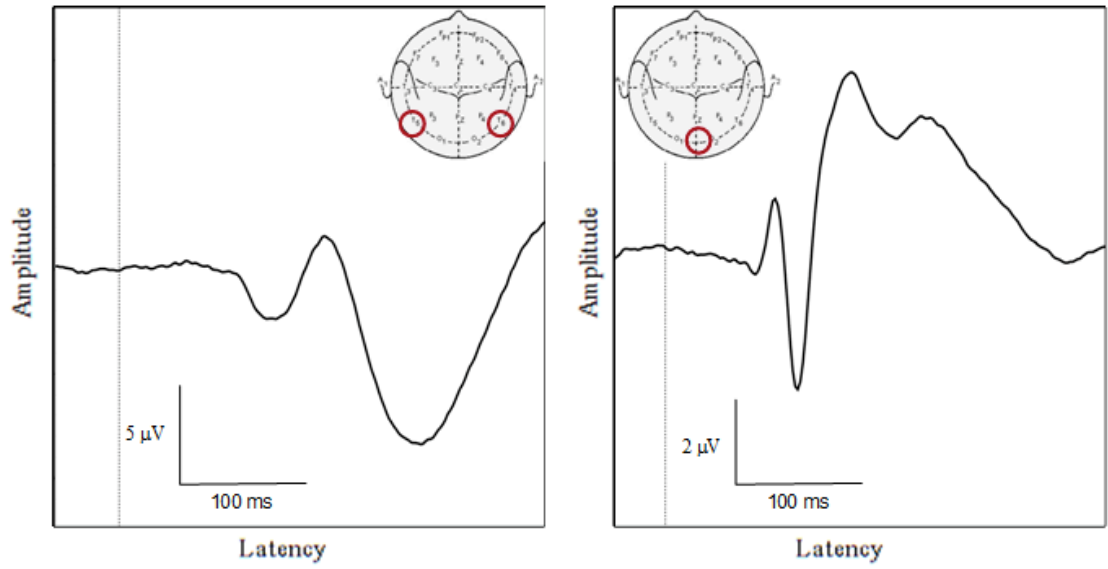
*** $p \leq 0.001$.

Table 4. Relations between DHA and EPA at birth and in childhood and VEP outcomes.

Variables ^b	N	Confounders ^c	b ± (SE) ^a		r	β ^d
			Before	After		
Color VEPs						
N1 latency						
Cord	96	None	-1.5 (0.5)	-1.5 (0.5)	-0.28**	-0.28**
DHA						
Child	96	Cord DHA, cord Se, cord EPA	-1.2 (0.8)	-0.8 (0.8)	-0.15 [†]	-0.1
DHA						
Cord	96	Cord DHA	-1.0 (1.5)	2.6 (1.9)	-0.06	0.18
EPA						
Child	96	Cord DHA, child DHA, cord Se, cord EPA	-0.9 (1.3)	0.2 (1.8)	-0.07	0.02
EPA						
P1 latency						
Cord	97	None	-3.2 (1.4)	-3.2 (1.4)	-0.22*	-0.22*
DHA						
Child	97	Cord DHA, cord Se	-0.5 (2.1)	0.5 (2.0)	-0.02	0.03
DHA						
Cord	97	Cord DHA, cord Se	-4.4 (4.0)	-0.9 (4.7)	-0.11	-0.02
EPA						
Child	97	Cord DHA, cord Se	5.4 (3.6)	5.6 (3.3)	0.16 [†]	0.16 [†]
EPA						
N1-P1 amplitude						
Cord	81	None	-0.8 (0.7)	-0.8 (0.7)	-0.14	-0.14
DHA						
Child	81	Child Se, cigarette	1.4 (0.9)	1.0 (0.9)	0.17 [†]	0.12
DHA						
Cord	81	Child Se, cigarette, cord Se	0.9 (1.8)	1.1 (1.8)	0.05	0.07
EPA						
Child	81	Child Se, cigarette	1.8 (1.5)	1.1 (1.4)	0.14*	0.08
EPA						
Motion VEPs						
N2 latency						
Cord	45	Cigarette, cord Hg, child DHA, child EPA	0.7 (3.3)	-0.8 (3.7)	0.03	-0.04
DHA						
Child	47	Cigarette	7.6 (4.0)	5.9 (4.0)	0.28*	0.21
DHA						
Cord	45	Cigarette, cord Hg, child DHA, child EPA	-3.0 (8.3)	-3.9 (8.6)	-0.55	-0.07
EPA						
Child	47	Cigarette	19.8(9.7)	16.6 (9.6)	0.29*	0.24 [†]
EPA						
N2 amplitude						
Cord	57	Gender, cord lead	0.1 (0.4)	-0.1 (0.4)	0.04	-0.37
DHA						
Child	57	Gender, cord lead, child lead, cord Se	-0.4 (0.6)	0.0 (0.6)	-0.09	0.00
DHA						
Cord	57	Gender, cord lead	-0.0 (1.0)	-0.7 (1.1)	-0.00	-0.09
EPA						
Child	57	Gender	-0.6 (1.5)	-0.3 (1.4)	-0.06	-0.02
EPA						

Raw regression coefficients were measured before and after adjustment for confounders; standardised regression coefficients, after adjustment for confounders. The following control variables were considered for inclusion in the regression models : child's gender, age, time of day when testing occurred (AM or PM), parity, socioeconomic status, mother's education, plane transportation (if travel by plane was required), breastfeeding duration, mother's cigarette smoking, alcohol consumption and marijuana use during pregnancy; the following contaminants and nutrients measured in cord and child blood: PCB = polychlorinated biphenyl congener IUPAC 153, Hg = mercury, lead, Se = selenium, EPA = eicosapentaenoic acid (20:5 n-3) and DHA = docosahexaenoic acid (22:6 n-3). ^a Raw regression coefficient \pm (standard error), ^b Each row presents the findings from one multiple regression analysis. First line shows the dependent variable; subsequent lines (indented) show the n-3 PUFA predictor that was entered in the first step of the regression analysis. ^c Listed in order of entry into the model, ^d Standardized regression coefficient. † $p \leq 0.10$, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$.

Figure 1: Motion-onset (left) and color (right) VEP grand mean average from valid subjects.



CHAPITRE IV :

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons utilisé des stimuli en couleur et en mouvement afin d'évaluer l'impact des oméga-3 sur les systèmes P et M, respectivement. L'exposition au mercure, au plomb et aux BPCs, concomitante à la consommation de poissons et de mammifères marins a été contrôlée. Tenant compte de cela, nous pouvons néanmoins remarquer que les concentrations d'ADH à la naissance sont associées à une plus courte latence des composantes N1 et P1 pour les PEVs chromatiques. Aucune association n'a par contre été notée en ce qui concerne les PEVs de mouvement. Cependant, cette absence d'effet pourrait être due à la relative petite taille de notre échantillon.

En effet, nous avons eu l'occasion de tester 134 enfants avec les stimuli en couleur et seulement 70 pour le mouvement. Afin de tester cette hypothèse, nous avons regardé les corrélations de Pearson effectuées sur seulement 70 enfants pour la couleur également, dont 68 sont les mêmes que ceux testés pour le mouvement. Nous n'avons alors constaté aucune association significative. Dès lors, il pourrait être intéressant de tester plus d'enfants avec des stimuli en mouvement afin de voir si dans de telles conditions, nous n'aurions pas un effet également.

Les études antérieures concernant les effets des acides gras poly-insaturés à longue chaîne sur le système visuel se sont principalement concentrées sur les apports postnataux et, de plus, les effets sur la vision ont été évalués seulement durant les premiers mois, voire, plus rarement, durant la première année de vie (Auestad, et al., 2003; Birch, et al., 2005; Birch, et al., 2000; Hoffman, et al., 2000; Hoffman, et al., 2003; Hoffman, et al., 2004; Jensen, et al., 2005; Jorgensen, et al., 2001; Khedr, et al., 2004; Lauritzen, et al., 2004; Morale, et al., 2005; SanGiovanni, et al., 2000) mais les effets à long terme de ces acides gras sur les fonctions visuelles durant l'enfance n'ont

pas été abordés. Seule une étude a montré des effets bénéfiques des oméga-3 sur l'acuité visuelle chez des enfants jusqu'à 4 ans mais il s'agissait d'un apport postnatal chez des enfants nés à terme et nourris ensuite au sein ou avec des formules enrichies en ADH et comparés à un groupe contrôle recevant une formule sans ADH (Birch, et al., 2007).

Comme mentionné dans l'introduction de ce mémoire, nous savons que durant la grossesse, les oméga-3 sont bien transférés à la circulation du sang fœtale via le placenta (Decsi & Koletzko, 2005; Dutta-Roy, 2000; Elias & Innis, 2001; Helland, et al., 2006; Innis, 2005; Ruyle, et al., 1990; van Houwelingen, et al., 1995). Au Nunavik, les concentrations en ADH dans le sang de cordon sont environ 3 fois plus importantes que dans le sud du Québec (Lucas, et al., 2004) et plus ou moins comparables à celles rapportées par Otto et al. (Otto, et al., 1997) dans 4 pays européens et en Équateur dans le début des années 1990. Jacobson et al. (2008) ont trouvé, chez les enfants Inuits, une corrélation importante entre les concentrations d'ADH dans les phospholipides plasmatiques issus du cordon ombilical et ceux de la mère. De plus, la concentration en ADH du plasma ombilical était significativement plus élevée que la concentration plasmatique chez la mère. D'autre part, ils ont aussi montré que de hautes concentrations d'ADH dans le sang de cordon étaient associées à un meilleur développement cognitif, moteur et visuel au cours de la première année de vie.

Les études de supplémentation des mères durant la grossesse ont également rapporté des résultats encourageants (Jacobson, et al., 2008; Judge, et al., 2007; Malcolm, McCulloch, et al., 2003). Dans une étude sur 30 femmes enceintes, Judge et al. (2007) ont démontré des effets significatifs majeurs en ce qui concerne l'acuité visuelle chez des enfants de 4 mois, lorsque mesurée de façon comportementale à l'aide du test

d'acuité visuelle de Teller. Dans notre cohorte d'enfant Inuits, Jacobson et al. (2008) ont également trouvé un effet positif des oméga-3 lorsque mesuré avec ce même test à 6 mois. Dans l'étude de Malcolm, McCulloch, Montgomery, Shepherd, & Weaver (2003), la supplémentation maternelle en ADH durant la grossesse n'augmente pas la maturation des PEVs chez les enfants nés à terme et en santé. Les résultats montrent que les enfants avec les plus hauts taux d'ADH ont des latences plus courtes de la P100 lors de PEVs à renversements de phases, et ce, à 50 et 66 semaines post-partum par rapport aux enfants ayant des taux plus bas d'ADH. Cependant, la supplémentation des mères ne semblait pas augmenter de façon significative le taux d'ADH dans le sang de cordon, probablement à cause d'une trop faible dose d'ADH présente dans les suppléments d'huile de poisson qu'elles recevaient. Par la présente étude, nous avons élargi ces résultats en démontrant que l'apport prénatal en ADH est bénéfique pour le développement du système visuel bien après la petite enfance.

Dans la même cohorte d'enfants Inuits que celle d'où est tiré notre échantillon, une étude précédente à 5 ans (Saint-Amour, et al., 2006) a montré des résultats peu concluants en ce qui concerne les effets bénéfiques des apports prénataux en oméga-3 sur les composantes précoces des PEVs en utilisant des stimuli achromatiques à renversement de phases. En utilisant ces mêmes stimuli dans une étude de suivi à 11 ans (Ethier et al., prochainement soumis), une tendance ($\beta = 0.148$, $p = 0.084$) dans le sens d'une diminution de l'amplitude de la N75 associée à l'ADH a même été trouvée, composante préférentiellement associée à la voie P, tel que démontré par Hammarrenger et al. (2003). Dans leur étude, ces auteurs ont en effet trouvé que les composantes N75 et P100 des PEVs achromatiques à renversement de phases étaient reliées

respectivement aux systèmes P et M, bien que la contribution respective de chacune de ces deux voies sur ces composantes se chevauche inévitablement (Elleberg, et al., 2001; Hammarrenger, et al., 2003).

De plus en plus d'études récentes tendent aujourd'hui à reconnaître, dans bon nombre de maladies chroniques à l'âge adulte, l'importance de facteurs étiologiques accumulés tout au long de la vie (Ben-Shlomo & Kuh, 2002). Selon Barker (2006), la vie fœtale et embryonnaire serait même particulièrement importante. Bien qu'il existe sans doute plusieurs facteurs qui contribuent à expliquer pourquoi l'apport prénatal serait le plus important pour le bon développement du système visuel à long terme, une de nos hypothèses concerne la notion de « fenêtre développementale », suggérant que la disponibilité de l'ADH est particulièrement importante avant la naissance et ne peut être compensée par la suite.

En conclusion, cette étude fut la première à démontrer un effet bénéfique de l'exposition prénatale aux oméga-3 chez des enfants de 11 ans. Nous avons noté dans notre étude un effet de l'ADH sur la latence des composantes précoces des PEVs chromatiques dans le sens d'une diminution de celle-ci, ce qui suppose un traitement plus rapide de l'information liée à la voie P. Dès lors, sans exclure un potentiel effet bénéfique de l'apport prénatal en ADH sur le système M, nous pouvons conclure que cet acide gras a un rôle important à jouer pour le bon développement de la voie P du système visuel.

Enfin, étant donné les effets significatifs à long terme démontrés dans notre étude, ainsi que l'importance largement reconnue de l'ADH dans le développement visuel et cérébral, d'autres études sur le sujet seraient, bien entendu, fort intéressantes.

Références

- Adler, A. I., Boyko, E. J., Schraer, C. D., & Murphy, N. J. (1994). Lower prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes associated with daily seal oil or salmon consumption among Alaska Natives. *Diabetes Care*, *17*(12), 1498-1501.
- Albert, C. M., Campos, H., Stampfer, M. J., Ridker, P. M., Manson, J. E., Willett, W. C., et al. (2002). Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *N Engl J Med*, *346*(15), 1113-1118.
- Allison, J. D., Melzer, P., Ding, Y., Bonds, A. B., & Casagrande, V. A. (2000). Differential contributions of magnocellular and parvocellular pathways to the contrast response of neurons in bush baby primary visual cortex (V1). *Vis Neurosci*, *17*(1), 71-76.
- Anderson, G. J., Neuringer, M., Lin, D. S., & Connor, W. E. (2005). Can prenatal N-3 fatty acid deficiency be completely reversed after birth? Effects on retinal and brain biochemistry and visual function in rhesus monkeys. *Pediatr Res*, *58*(5), 865-872.
- Aslan, A., & Triadafilopoulos, G. (1992). Fish oil fatty acid supplementation in active ulcerative colitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Gastroenterol*, *87*(4), 432-437.
- Assies, J., Lieveise, R., Vreken, P., Wanders, R. J., Dingemans, P. M., & Linszen, D. H. (2001). Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry*, *49*(6), 510-522.
- Auestad, N., Scott, D. T., Janowsky, J. S., Jacobsen, C., Carroll, R. E., Montalto, M. B., et al. (2003). Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics*, *112*(3 Pt 1), e177-183.
- Bach, M., & Ullrich, D. (1994). Motion adaptation governs the shape of motion-evoked cortical potentials. *Vision Res*, *34*(12), 1541-1547.
- Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., Deschamps, V., Peres, K., Dartigues, J. F., & Renaud, S. (2002). Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*, *325*(7370), 932-933.
- Barker, D. J. (2006). Adult consequences of fetal growth restriction. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, *49*(2), 270-283.
- Beckles Willson, N., Elliott, T. M., & Everard, M. L. (2002). Omega-3 fatty acids (from fish oils) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD002201.
- Ben-Shlomo, Y., & Kuh, D. (2002). A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *International Journal of Epidemiology*, *31*(2), 285-293.
- Bernsohn, J., & Stephanides, L. M. (1967). Aetiology of multiple sclerosis. *Nature*, *215*(5103), 821-823.
- Birch, E. E., Birch, D. G., Hoffman, D. R., & Uauy, R. (1992). Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *33*(11), 3242-3253.
- Birch, E. E., Castaneda, Y. S., Wheaton, D. H., Birch, D. G., Uauy, R. D., & Hoffman, D. R. (2005). Visual maturation of term infants fed long-chain polyunsaturated

- fatty acid-supplemented or control formula for 12 mo. *Am J Clin Nutr*, 81(4), 871-879.
- Birch, E. E., Garfield, S., Castaneda, Y., Hughbanks-Wheaton, D., Uauy, R., & Hoffman, D. (2007). Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Hum Dev*, 83(5), 279-284.
- Birch, E. E., Garfield, S., Hoffman, D. R., Uauy, R., & Birch, D. G. (2000). A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol*, 42(3), 174-181.
- Bodis-Wollner, I. (1979). Visual implications of diagnostic advances in neurology. *J Am Optom Assoc*, 50(1), 89-92.
- Burgess, J. R., Stevens, L., Zhang, W., & Peck, L. (2000). Long-chain polyunsaturated fatty acids in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr*, 71(1 Suppl), 327S-330S.
- Calder, P. C. (1996). Sir David Cuthbertson Medal Lecture. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Proc Nutr Soc*, 55(2), 737-774.
- Carlson, S. E., & Werkman, S. H. (1996). A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until two months. *Lipids*, 31(1), 85-90.
- Carlson, S. E., Werkman, S. H., Rhodes, P. G., & Tolley, E. A. (1993). Visual-acuity development in healthy preterm infants: effect of marine-oil supplementation. *Am J Clin Nutr*, 58(1), 35-42.
- Carlson, S. E., Werkman, S. H., & Tolley, E. A. (1996). Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr*, 63(5), 687-697.
- Cave, W. T., Jr. (1991). Dietary n-3 (omega-3) polyunsaturated fatty acid effects on animal tumorigenesis. *FASEB J*, 5(8), 2160-2166.
- Chang, L. W., & Verity, M. A. (1995). Mercury neurotoxicity: effects and mechanisms. In L. W. Chang & R. S. Dyer (Eds.), *Handbook of neurotoxicology*. (pp. 31-59). New York: Dekker.
- Chen, Guo, Y. L., Hsu, C. C., & Rogan, W. J. (1992). Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA*, 268(22), 3213-3218.
- Chen, & Hsu, C. C. (1994). Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children: a neuropsychological and neurophysiological study. *Dev Med Child Neurol*, 36(4), 312-320.
- Cleland, L. G., James, M. J., & Proudman, S. M. (2003). The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 63(9), 845-853.
- Crognale, M. A. (2002). Development, maturation, and aging of chromatic visual pathways: VEP results. *J Vis*, 2(6), 438-450.
- Crump, K. S., Kjellstrom, T., Shipp, A. M., Silvers, A., & Stewart, A. (1998). Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Anal*, 18(6), 701-713.
- Dabeka, R. W., McKenzie, A. D., & Pepper, K. (2002). Lead contamination of raisins sold in Canada. *Food Addit Contam*, 19(1), 47-54.

- Darvill, T., Lonky, E., Reihman, J., Stewart, P., & Pagano, J. (2000). Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology*, 21(6), 1029-1038.
- Daviglus, M. L., Stamler, J., Orenca, A. J., Dyer, A. R., Liu, K., Greenland, P., et al. (1997). Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med*, 336(15), 1046-1053.
- De Caterina, R., Caprioli, R., Giannessi, D., Sicari, R., Galli, C., Lazzerini, G., et al. (1993). n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease. *Kidney Int*, 44(4), 843-850.
- DeBoer, T., Scott, L. S., & Nelson, C. A. (2007). Methods for acquiring and analyzing infant event-related potentials. *Infant EEG and event-related potentials*. (pp. 5-37). New York NY : Psychology Press.
- Decsi, T., & Koletzko, B. (2005). N-3 fatty acids and pregnancy outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 8(2), 161-166.
- Derrington, A. M., & Lennie, P. (1984). Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol*, 357, 219-240.
- Dewailly (2002). *Les effets bénéfiques sur la santé des acides gras oméga-3*. Paper presented at the INAF.
- Dewailly, E., Blanchet, C., Lemieux, S., Sauve, L., Gingras, S., Ayotte, P., et al. (2001). n-3 Fatty acids and cardiovascular disease risk factors among the Inuit of Nunavik. *Am J Clin Nutr*, 74(4), 464-473.
- DeYoe, E. A., & Van Essen, D. C. (1988). Concurrent processing streams in monkey visual cortex. *Trends Neurosci*, 11(5), 219-226.
- Din, J. N., Newby, D. E., & Flapan, A. D. (2004). Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease--fishing for a natural treatment. *BMJ*, 328(7430), 30-35.
- Dudka, S., & Miller, W. P. (1999). Accumulation of potentially toxic elements in plants and their transfer to human food chain. *J Environ Sci Health B*, 34(4), 681-708.
- Dutta-Roy, A. K. (2000). Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr*, 71(1 Suppl), 315S-322S.
- Dyerberg, J., Bang, H. O., & Hjorne, N. (1975). Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr*, 28(9), 958-966.
- Elias, S. L., & Innis, S. M. (2001). Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length. *Am J Clin Nutr*, 73(4), 807-814.
- Elleberg, D., Hammarrenger, B., Lepore, F., Roy, M. S., & Guillemot, J. P. (2001). Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency: the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. *Spat Vis*, 15(1), 99-111.
- Faldella, G., Govoni, M., Alessandroni, R., Marchiani, E., Salvioli, G. P., Biagi, P. L., et al. (1996). Visual evoked potentials and dietary long chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 75(2), F108-112.
- Favaro, D. I., Hui, M. L., Cozzolino, S. M., Maihara, V. A., Armelin, M. J., Vasconcellos, M. B., et al. (1997). Determination of various nutrients and toxic elements in different Brazilian regional diets by neutron activation analysis. *J Trace Elem Med Biol*, 11(3), 129-136.

- Fernandes, G., Troyer, D. A., & Jolly, C. A. (1998). The effects of dietary lipids on gene expression and apoptosis. *Proc Nutr Soc*, 57(4), 543-550.
- Fernandez, E., Gallus, S., & La Vecchia, C. (2006). Nutrition and cancer risk: an overview. *J Br Menopause Soc*, 12(4), 139-142.
- Fevang, P., Saav, H., & Hostmark, A. T. (1995). Dietary fish oils and long-term malaria protection in mice. *Lipids*, 30(5), 437-441.
- Fewtrell, M. S. (2006). Long-chain polyunsaturated fatty acids in early life: effects on multiple health outcomes. A critical review of current status, gaps and knowledge. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*, 57, 203-214; discussion 215-221.
- Field, C. J., Johnson, I. R., & Schley, P. D. (2002). Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol*, 71(1), 16-32.
- Fliesler, S. J., & Anderson, R. E. (1983). Chemistry and metabolism of lipids in the vertebrate retina. *Prog Lipid Res*, 22(2), 79-131.
- Fortin, P. R., Lew, R. A., Liang, M. H., Wright, E. A., Beckett, L. A., Chalmers, T. C., et al. (1995). Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. *J Clin Epidemiol*, 48(11), 1379-1390.
- Freedman, S. D., Katz, M. H., Parker, E. M., Laposata, M., Urman, M. Y., & Alvarez, J. G. (1999). A membrane lipid imbalance plays a role in the phenotypic expression of cystic fibrosis in *cftr(-/-)* mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(24), 13995-14000.
- Gallicchio, L., Scherer, R. W., & Sexton, M. (2002). Influence of nutrient intake on blood lead levels of young children at risk for lead poisoning. *Environ Health Perspect*, 110(12), A767-772.
- Gibson, R. A., & Makrides, M. (1999). Polyunsaturated fatty acids and infant visual development: a critical appraisal of randomized clinical trials. *Lipids*, 34(2), 179-184.
- Gladen, B. C., Rogan, W. J., Hardy, P., Thullen, J., Tingelstad, J., & Tully, M. (1988). Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr*, 113(6), 991-995.
- Grandjean, P., Weihe, P., White, R. F., Debes, F., Araki, S., Yokoyama, K., et al. (1997). Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, 19(6), 417-428.
- Greenland, S., & Rothman, K. J. (1998). Introduction to stratified analysis. In G. S. Rothman KJ, eds. (Ed.), *Modern Epidemiology* (pp. 253-279). Philadelphia: Lippincot, Williams, & Wilkins.
- Halliwell, D., Turoczy, N., & Stagnitti, F. (2000). Lead concentrations in Eucalyptus sp. in a small coastal town. *Bull Environ Contam Toxicol*, 65(5), 583-590.
- Hamazaki, T., Sawazaki, S., Itomura, M., Nagao, Y., Thienprasert, A., Nagasawa, T., et al. (2001). Effect of docosahexaenoic acid on hostility. *World Rev Nutr Diet*, 88, 47-52.
- Hammarrenger, B., Lepore, F., Lippe, S., Labrosse, M., Guillemot, J. P., & Roy, M. S. (2003). Magnocellular and parvocellular developmental course in infants during the first year of life. *Doc Ophthalmol*, 107(3), 225-233.
- Harada, M. (1995). Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol*, 25(1), 1-24.

- Harris, W. S. (1989). Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res*, 30(6), 785-807.
- Helland, I. B., Saugstad, O. D., Saarem, K., Van Houwelingen, A. C., Nylander, G., & Drevon, C. A. (2006). Supplementation of n-3 fatty acids during pregnancy and lactation reduces maternal plasma lipid levels and provides DHA to the infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19(7), 397-406.
- Hibbeln, J. R., & Salem, N., Jr. (1995). Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr*, 62(1), 1-9.
- Hoffman, D. R., Birch, E. E., Birch, D. G., Uauy, R., Castaneda, Y. S., Lapus, M. G., et al. (2000). Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 31(5), 540-553.
- Hoffman, D. R., Birch, E. E., Castaneda, Y. S., Fawcett, S. L., Wheaton, D. H., Birch, D. G., et al. (2003). Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr*, 142(6), 669-677.
- Hoffman, D. R., Theuer, R. C., Castaneda, Y. S., Wheaton, D. H., Bosworth, R. G., O'Connor, A. R., et al. (2004). Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr*, 134(9), 2307-2313.
- Holub, B. J. (1988). Dietary fish oils containing eicosapentaenoic acid and the prevention of atherosclerosis and thrombosis. *CMAJ*, 139(5), 377-381.
- Hooper, L., Thompson, R. L., Harrison, R. A., Summerbell, C. D., Ness, A. R., Moore, H. J., et al. (2006). Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*, 332(7544), 752-760.
- Houston, D. K., & Johnson, M. A. (1999). Lead as a risk factor for hypertension in women. *Nutr Rev*, 57(9 Pt 1), 277-279.
- Hu, F. B., Bronner, L., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Rexrode, K. M., Albert, C. M., et al. (2002). Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA*, 287(14), 1815-1821.
- Innis, S. M. (1991). Essential fatty acids in growth and development. *Prog Lipid Res*, 30(1), 39-103.
- Innis, S. M. (2000). The role of dietary n-6 and n-3 fatty acids in the developing brain. *Dev Neurosci*, 22(5-6), 474-480.
- Innis, S. M. (2003). Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr*, 143(4 Suppl), S1-8.
- Innis, S. M. (2005). Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta*, 26 Suppl A, S70-75.
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (1996). Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med*, 335(11), 783-789.
- Jacobson, J. L., & Jacobson, S. W. (2003). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *J Pediatr*, 143(6), 780-788.
- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., & Humphrey, H. E. (1990). Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr*, 116(1), 38-45.

- Jacobson, J. L., Jacobson, S. W., Muckle, G., Kaplan-Estrin, M., Ayotte, P., & Dewailly, E. (2008). Beneficial effects of a polyunsaturated fatty acid on infant development: evidence from the inuit of arctic Quebec. *J Pediatr*, *152*(3), 356-364.
- Jensen, C. L., Voigt, R. G., Prager, T. C., Zou, Y. L., Fraley, J. K., Rozelle, J. C., et al. (2005). Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr*, *82*(1), 125-132.
- Jorgensen, M. H., Hernell, O., Hughes, E., & Michaelsen, K. F. (2001). Is there a relation between docosahexaenoic acid concentration in mothers' milk and visual development in term infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, *32*(3), 293-296.
- Judge, M. P., Harel, O., & Lammi-Keefe, C. J. (2007). A docosahexaenoic acid-functional food during pregnancy benefits infant visual acuity at four but not six months of age. *Lipids*, *42*(2), 117-122.
- Jump, D. B., & Clarke, S. D. (1999). Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu Rev Nutr*, *19*, 63-90.
- Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1982). X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. *J Physiol*, *330*, 125-143.
- Kaplan, E., & Shapley, R. M. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *83*(8), 2755-2757.
- Khedr, E. M., Farghaly, W. M., Amry Sel, D., & Osman, A. A. (2004). Neural maturation of breastfed and formula-fed infants. *Acta Paediatr*, *93*(6), 734-738.
- Kidd, P. M. (2007). Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids. *Altern Med Rev*, *12*(3), 207-227.
- Kilburn, K. H. (2000). Visual and neurobehavioral impairment associated with polychlorinated biphenyls. *Neurotoxicology*, *21*(4), 489-499.
- Knapp, H. R. (1994). Omega 3 fatty acids and respiratory disease. *World Rev Nutr Diet*, *76*, 146-148.
- Korogi, Y., Takahashi, M., Hirai, T., Ikushima, I., Kitajima, M., Sugahara, T., et al. (1997). Representation of the visual field in the striate cortex: comparison of MR findings with visual field deficits in organic mercury poisoning (Minamata disease). *AJNR Am J Neuroradiol*, *18*(6), 1127-1130.
- Kremer, J. M., Lawrence, D. A., Jubiz, W., DiGiacomo, R., Rynes, R., Bartholomew, L. E., et al. (1990). Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum*, *33*(6), 810-820.
- Kromann, N., & Green, A. (1980). Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland. Incidence of some chronic diseases 1950-1974. *Acta Med Scand*, *208*(5), 401-406.
- Kromhout, D., Bosschieter, E. B., & de Lezenne Coulander, C. (1985). The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*, *312*(19), 1205-1209.
- Kuba, M. (2006). *Motion-onset visual evoked potentials and their diagnostic applications*: RNDr. Frantisek Skopec, CSc. - Nucleus HK.
- Kulikowski, J. J., & Tolhurst, D. J. (1973). Psychophysical evidence for sustained and transient detectors in human vision. *J Physiol*, *232*(1), 149-162.

- Kurasaki, M., Hartoto, D. I., Saito, T., Suzuki-Kurasaki, M., & Iwakuma, T. (2000). Metals in water in the Central Kalimantan, Indonesia. *Bull Environ Contam Toxicol*, 65(5), 591-597.
- Kwong, W. T., Friello, P., & Semba, R. D. (2004). Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *Sci Total Environ*, 330(1-3), 21-37.
- Langrova, J., Kuba, M., Kremlacek, J., Kubova, Z., & Vit, F. (2006). Motion-onset VEPs reflect long maturation and early aging of visual motion-processing system. *Vision Res*, 46(4), 536-544.
- Laugharne, J. D., Mellor, J. E., & Peet, M. (1996). Fatty acids and schizophrenia. *Lipids*, 31 Suppl, S163-165.
- Lauritzen, L., Jorgensen, M. H., Mikkelsen, T. B., Skovgaard, M., Straarup, E. M., Olsen, S. F., et al. (2004). Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids*, 39(3), 195-206.
- Lebel, J., Mergler, D., Lucotte, M., Amorim, M., Dolbec, J., Miranda, D., et al. (1996). Evidence of early nervous system dysfunction in Amazonian populations exposed to low-levels of methylmercury. *Neurotoxicology*, 17(1), 157-167.
- Leiba, A., Amital, H., Gershwin, M. E., & Shoenfeld, Y. (2001). Diet and lupus. *Lupus*, 10(3), 246-248.
- Levy, J., & Turkish, A. (2002). Protective nutrients. *Curr Opin Gastroenterol*, 18(6), 717-722.
- Livingstone, & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*, 240(4853), 740-749.
- Livingstone, & Hubel, D. H. (1987). Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. *J Neurosci*, 7(11), 3416-3468.
- Llobet, J. M., Falco, G., Casas, C., Teixido, A., & Domingo, J. L. (2003). Concentrations of arsenic, cadmium, mercury, and lead in common foods and estimated daily intake by children, adolescents, adults, and seniors of Catalonia, Spain. *J Agric Food Chem*, 51(3), 838-842.
- Logan, A. C. (2003). Neurobehavioral aspects of omega-3 fatty acids: possible mechanisms and therapeutic value in major depression. *Altern Med Rev*, 8(4), 410-425.
- Lorenz, R., Weber, P. C., Szimnau, P., Heldwein, W., Strasser, T., & Loeschke, K. (1989). Supplementation with n-3 fatty acids from fish oil in chronic inflammatory bowel disease--a randomized, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. *J Intern Med Suppl*, 731, 225-232.
- Lucas, M., Dewailly, E., Muckle, G., Ayotte, P., Bruneau, S., Gingras, S., et al. (2004). Gestational age and birth weight in relation to n-3 fatty acids among Inuit (Canada). *Lipids*, 39(7), 617-626.
- MacLean, C. H., Newberry, S. J., Mojica, W. A., Khanna, P., Issa, A. M., Suttorp, M. J., et al. (2006). Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA*, 295(4), 403-415.
- Madrid, M., & Crognale, M. A. (2000). Long-term maturation of visual pathways. *Vis Neurosci*, 17(6), 831-837.

- Malcolm, C. A., McCulloch, D. L., Montgomery, C., Shepherd, A., & Weaver, L. T. (2003). Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 88(5), F383-390.
- Maldonado, G., & Greenland, S. (1993). Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol*, 138(11), 923-936.
- Mamalakis, G., Kafatos, A., Tornaritis, M., & Alevizos, B. (1998). Anxiety and adipose essential fatty acid precursors for prostaglandin E1 and E2. *J Am Coll Nutr*, 17(3), 239-243.
- Marsh, D. O., Myers, G. J., Clarkson, T. W., Amin-Zaki, L., & Tikriti, S. (1977). Fetal methylmercury poisoning: new data on clinical and toxicological aspects. *Trans Am Neurol Assoc*, 102, 69-71.
- McKee, S. P., & Nakayama, K. (1984). The detection of motion in the peripheral visual field. *Vision Res*, 24(1), 25-32.
- McNamara, R. K., & Carlson, S. E. (2006). Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 75(4-5), 329-349.
- Merigan, W. H., & Maunsell, J. H. (1993). How parallel are the primate visual pathways? *Annu Rev Neurosci*, 16, 369-402.
- Merigan, W. H., Maurissen, J. P., Weiss, B., Eskin, T., & Lapham, L. W. (1983). Neurotoxic actions of methylmercury on the primate visual system. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 5(6), 649-658.
- Middleton, S. J., Naylor, S., Woolner, J., & Hunter, J. O. (2002). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of essential fatty acid supplementation in the maintenance of remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 16(6), 1131-1135.
- Morale, S. E., Hoffman, D. R., Castaneda, Y. S., Wheaton, D. H., Burns, R. A., & Birch, E. E. (2005). Duration of long-chain polyunsaturated fatty acids availability in the diet and visual acuity. *Early Hum Dev*, 81(2), 197-203.
- Mouratoff, G. J., Carroll, N. V., & Scott, E. M. (1969). Diabetes mellitus in Athabaskan Indians in Alaska. *Diabetes*, 18(1), 29-32.
- Muckle, G., Ayotte, P., Dewailly, E., Jacobson, S. W., & Jacobson, J. L. (2001). Determinants of polychlorinated biphenyls and methylmercury exposure in inuit women of childbearing age. *Environ Health Perspect*, 109(9), 957-963.
- Muckle, G., Dewailly, E., & Ayotte, P. (1998). Prenatal exposure of Canadian children to polychlorinated biphenyls and mercury. *Can J Public Health*, 89 Suppl 1, S20-25, 22-27.
- Myers, G. J., Marsh, D. O., Davidson, P. W., Cox, C., Shamlaye, C. F., Tanner, M., et al. (1995). Main neurodevelopmental study of Seychellois children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: outcome at six months. *Neurotoxicology*, 16(4), 653-664.
- Needleman, H. L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C., et al. (1979). Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med*, 300(13), 689-695.
- Nettleton, J. A., & Katz, R. (2005). n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in type 2 diabetes: a review. *J Am Diet Assoc*, 105(3), 428-440.

- Norton, T. T., Casagrande, V. A., Irvin, G. E., Sesma, M. A., & Petry, H. M. (1988). Contrast-sensitivity functions of W-, X-, and Y-like relay cells in the lateral geniculate nucleus of bush baby, *Galago crassicaudatus*. *J Neurophysiol*, *59*(6), 1639-1656.
- O'Connor, D. L., Hall, R., Adamkin, D., Auestad, N., Castillo, M., Connor, W. E., et al. (2001). Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics*, *108*(2), 359-371.
- Otto, S. J., Houwelingen, A. C., Antal, M., Manninen, A., Godfrey, K., Lopez-Jaramillo, P., et al. (1997). Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr*, *51*(4), 232-242.
- Patandin, S., Lanting, C. I., Mulder, P. G., Boersma, E. R., Sauer, P. J., & Weisglas-Kuperus, N. (1999). Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr*, *134*(1), 33-41.
- Pawlosky, R. J., & Salem, N., Jr. (1995). Ethanol exposure causes a decrease in docosahexaenoic acid and an increase in docosapentaenoic acid in feline brains and retinas. *Am J Clin Nutr*, *61*(6), 1284-1289.
- PNUE (2003). *Rapport sur l'évaluation mondiale du mercure*.
- Rahlenbeck, S. I., Burberg, A., & Zimmermann, R. D. (1999). Lead and cadmium in Ethiopian vegetables. *Bull Environ Contam Toxicol*, *62*(1), 30-33.
- Rapoport, S. I., & Bosetti, F. (2002). Do lithium and anticonvulsants target the brain arachidonic acid cascade in bipolar disorder? *Arch Gen Psychiatry*, *59*(7), 592-596.
- Richardson, A. J., & Puri, B. K. (2002). A randomized double-blind, placebo-controlled study of the effects of supplementation with highly unsaturated fatty acids on ADHD-related symptoms in children with specific learning difficulties. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *26*(2), 233-239.
- Rogan, W. J., & Gladen, B. C. (1991). PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol*, *1*(5), 407-413.
- Rudvin, I., Valberg, A., & Kilavik, B. E. (2000). Visual evoked potentials and magnocellular and parvocellular segregation. *Vis Neurosci*, *17*(4), 579-590.
- Ruxton, C. H., Reed, S. C., Simpson, M. J., & Millington, K. J. (2007). The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet*, *20*(3), 275-285.
- Ruyle, M., Connor, W. E., Anderson, G. J., & Lowensohn, R. I. (1990). Placental transfer of essential fatty acids in humans: venous-arterial difference for docosahexaenoic acid in fetal umbilical erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *87*(20), 7902-7906.
- Saint-Amour, D., Roy, M. S., Bastien, C., Ayotte, P., Dewailly, E., Despres, C., et al. (2006). Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicology*, *27*(4), 567-578.
- SanGiovanni, J. P., & Chew, E. Y. (2005). The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res*, *24*(1), 87-138.

- SanGiovanni, J. P., Parra-Cabrera, S., Colditz, G. A., Berkey, C. S., & Dwyer, J. T. (2000). Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics*, *105*(6), 1292-1298.
- Schiller, P. H., Logothetis, N. K., & Charles, E. R. (1990). Role of the color-opponent and broad-band channels in vision. *Vis Neurosci*, *5*(4), 321-346.
- Schraer, C. D., Risica, P. M., Ebbesson, S. O., Go, O. T., Howard, B. V., & Mayer, A. M. (1999). Low fasting insulin levels in Eskimos compared to American Indians: are Eskimos less insulin resistant? *Int J Circumpolar Health*, *58*(4), 272-280.
- Shapley, R. (1990). Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. *Annu Rev Psychol*, *41*, 635-658.
- Spahis, S., Vanasse, M., Belanger, S. A., Ghadirian, P., Grenier, E., & Levy, E. (2008). Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, *79*(1-2), 47-53.
- Stevens, L. J., Zentall, S. S., Deck, J. L., Abate, M. L., Watkins, B. A., Lipp, S. R., et al. (1995). Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr*, *62*(4), 761-768.
- Stoll, A. L., Locke, C. A., Marangell, L. B., & Severus, W. E. (1999). Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, *60*(5-6), 329-337.
- Uauy, R., Peirano, P., Hoffman, D., Mena, P., Birch, D., & Birch, E. (1996). Role of essential fatty acids in the function of the developing nervous system. *Lipids*, *31 Suppl*, S167-176.
- Uauy, R. D., Birch, D. G., Birch, E. E., Tyson, J. E., & Hoffman, D. R. (1990). Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Res*, *28*(5), 485-492.
- van Houwelingen, A. C., Sorensen, J. D., Hornstra, G., Simonis, M. M., Boris, J., Olsen, S. F., et al. (1995). Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br J Nutr*, *74*(5), 723-731.
- Vancassel, S., Durand, G., Barthelemy, C., Lejeune, B., Martineau, J., Guilloteau, D., et al. (2001). Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, *65*(1), 1-7.
- Vreugdenhil, H. J., Van Zanten, G. A., Brocaar, M. P., Mulder, P. G., & Weisglas-Kuperus, N. (2004). Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children. *Dev Med Child Neurol*, *46*(6), 398-405.
- Wagner, W., & Nootbaar-Wagner, U. (1997). Prophylactic treatment of migraine with gamma-linolenic and alpha-linolenic acids. *Cephalalgia*, *17*(2), 127-130; discussion 102.
- Wainwright, P. E. (1992). Do essential fatty acids play a role in brain and behavioral development? *Neurosci Biobehav Rev*, *16*(2), 193-205.
- Werkman, S. H., & Carlson, S. E. (1996). A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until nine months. *Lipids*, *31*(1), 91-97.

- Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Schrey, P., Feldmann, C., & Idel, H. (2003). Dietary intake of lead by children and adults from Germany measured by the duplicate method. *Int J Hyg Environ Health*, 206(6), 493-503.
- Woods, R. K., Thien, F. C., & Abramson, M. J. (2002). Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD001283.
- Yokoyama, A., Hamazaki, T., Ohshita, A., Kohno, N., Sakai, K., Zhao, G. D., et al. (2000). Effect of aerosolized docosahexaenoic acid in a mouse model of atopic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 123(4), 327-332.