

# Formulation des laits infantiles en acides gras polyinsaturés

Si la démonstration du caractère indispensable de l'acide linoléique (18 : 2 n-6), chef de file des acides gras polyinsaturés (AGPI) de la série n-6, remonte aux années 30 pour le mammifère et aux années 60 pour l'Homme, les industriels formulant les laits infantiles ont tenu compte de ces données que plus tardivement, la législation française les y contraignant dans un cadre réglementaire très précis à partir de la fin des années 70. Survint ensuite la démonstration de l'existence d'une deuxième famille d'acides gras indispensables distincte de la première, celle de la série n-3 dont le chef de file est l'acide  $\alpha$ -linoléique (18 : 3n-3), puis la reconnaissance de son caractère indispensable chez le mammifère en 1985. Ces nouvelles connaissances alertèrent un grand nombre des industriels, modifiant par contrecoup leur formulation en augmentant la teneur du 18 : 3n-3. Dernièrement, l'éventualité que certains AGPI dérivés à longue chaîne (AGPI-LC) puissent également être des acides gras indispensables pour le nouveau-né humain a été mis en avant, ce qui a déclenché depuis 1990 la réalisation d'un grand nombre de travaux scientifiques cliniques subventionnés en majorité par les industriels de l'alimentation du nouveau-né. Ces derniers recherchaient des arguments scientifiques forts avant de réaliser la supplémentation des laits en ces AGPI, et ont participé activement au développement de nouvelles matières premières riches en ce type d'acides gras.

Les approches expérimentales suivantes ont servi de base à la détermination des besoins en AGPI de l'enfant nouveau-né :

- analyse des teneurs en AGPI du lait de femme car le lait maternel est considéré, à juste titre, comme une référence biologique fondamental pour la confection des laits destinés aux nourrissons. Toutefois, sa composition étant très dépendante de l'alimentation maternelle, il ne peut être un bon modèle que dans la mesure où la nourrice s'alimente de façon équilibrée (Guesnet et coll., 1995) ;
- mesure de la teneur en AGPI des lipides plasmatiques et/ou des phospholipides d'hématies chez l'enfant nouveau-né recevant un aliment lacté de composition bien définie, en référence à un allaitement maternel. La teneur en certains acides gras a été retenue en tant que critère biochimique de déficience nutritionnelle en AGPI : teneur en acide eicosatriénoïque (20 : 3 n-9) pour une déficience globale en AGPI (n-6 + n-3), et teneur en acide docosapentaénoïque (22 : 5n-6) pour une déficience spécifique en AGPI n-3 ;

- apparition de symptômes spécifiques d'une déficience nutritionnelle en AGPI totaux (dermatoses et épaissement de la peau par exemple) ou spécifique en AGPI n-3 (troubles de l'acuité visuelle). Ce n'est que depuis 1990 qu'un ensemble de méthodes a été utilisé afin d'apprécier les répercussions de l'apport alimentaire en AGPI de la série n-3 sur le développement neuro-sensoriel de l'enfant, mettant en jeu des mesures du développement des fonctions visuelles et du comportement (Uauy et coll., 1992).

## Acides gras polyinsaturés de la série n-6

Entre 1927 et 1930, plusieurs données expérimentales recueillies chez le rat conclurent à la notion d'indispensabilité de certains acides gras contenus dans les matières grasses alimentaires, notamment à celle de l'acide linoléique (Burr et Burr, 1930). Ce caractère indispensable ne fut admis pour l'homme qu'au début des années 60 après que certains symptômes caractéristiques d'une déficience globale en AGPI furent retrouvés chez des enfants nouveau-nés ayant ingéré un lait infantile dépourvu de toute graisse alimentaire (Hansen et coll., 1958). Ainsi, des nourrissons ayant reçu un lait comportant seulement 0,1 % de l'énergie sous la forme d'acide linoléique présentaient très rapidement (2 mois) une kératinisation de la peau, des lésions eczémateuses et une perte de cheveux. L'acide linoléique fut reconnu comme le seul acide gras indispensable car son addition dans l'aliment lacté à raison de 1 % des calories totales faisait rapidement disparaître ces symptômes.

En dépit de la publication de ces études, il a fallu attendre le décret de juillet 1976 pour que la formulation des laits infantiles destinés aux nourrissons comporte des taux convenables d'acide linoléique. Ce décret fixait des apports compris entre 2,7 et 5,4 % de l'apport énergétique total (Ministère de l'Agriculture, de la Santé et de la Sécurité Sociale, 1976). C'est pourquoi un certain nombre de laits infantiles commercialisés entre les années 60 et 75 et qui étaient à base de lait de vache, se retrouvaient en deçà des apports conseillés. En effet, les lipides qu'ils renfermaient apportaient seulement 0,5 % de l'énergie sous la forme d'acide linoléique.

## Acides gras polyinsaturés de la série n-3

La possibilité que les AGPI n-3 puissent également exercer un rôle physiologique spécifique, mais distinct de celui des AGPI n-6, a été envisagée vers les années 1970. En effet, un acide gras à longue chaîne de cette famille, l'acide docosahexaénoïque (22 : 6n-3, DHA), est alors retrouvé en quantité particulièrement abondante dans les phospholipides du système nerveux central (cortex, rétine), plus particulièrement dans les membranes excitables tel que le segment externe des cellules en bâtonnet de la rétine. Un grand nombre de

travaux publiés entre 1975 et 1985 ont alors montré qu'une déficience alimentaire chronique en AGPI n-3 provoquait spécifiquement des perturbations des fonctions visuelles et comportementales chez le rongeur et le singe (Bourre et coll., 1989 ; Connor et coll., 1992). Un cas de carence spécifique en AGPI n-3 a été observé chez une fillette ayant reçu pendant 5 mois par voie entérale une émulsion dépourvue d'acide  $\alpha$ -linoléique et qui s'exprimait par des troubles neurologiques atteignant simultanément le système sensoriel et moteur (engourdissement, faiblesse musculaire, troubles de la vision) (Holman et coll., 1982).

A partir de ces études, le caractère indispensable de cette famille d'acides gras fut définitivement admis en 1985 pour l'homme, ce qui a conduit certains fabricants de laits infantiles à modifier leur formulation afin d'incorporer plus de 18 : 3 n-3. Rappelons que les comités de nutrition n'avaient pas encore avancé de recommandations précises concernant cette famille d'acides gras.

La démonstration de l'indispensabilité des AGPI n-3 chez l'enfant nouveau-né et la détermination des besoins sont apparues plus tardivement (1990). Il a été ainsi montré que des enfants prématurés de petit poids (< 1 500 g, naissance autour de la 30<sup>ème</sup> semaine postconceptionnelle) qui avaient ingéré des laits pauvres en 18 : 3n-3 et par trop excessifs en 18 : 2n-6, présentaient à l'âge de 36 semaines un déficit dans leur statut sanguin en DHA de 27 % par rapport à des enfants allaités au sein (Uauy et coll., 1990 ; Birch et coll., 1992a). Ce déficit s'accompagnait de perturbations de l'électrorétinogramme touchant spécifiquement les cellules en bâtonnet (augmentation significative du seuil de réponse et diminution de l'amplitude maximale de la réponse et de la sensibilité de réponse). Ces modifications suggéraient donc une moindre sensibilité de réponse des cellules photoréceptrices à la photostimulation chez les enfants carencés en AGPI n-3. L'altération de la fonction rétinienne était cependant transitoire car à l'âge de 57 semaines (postconceptionnel, soit 4 mois en âge corrigé), la différence n'apparaissait plus, ce qui suggère plutôt un retard dans le développement (maturation) fonctionnel des cellules photoréceptrices des enfants recevant ces laits pauvres en 18 : 3n-3. Pourtant, le statut sanguin en DHA de ces enfants s'était encore effondré (-74 % par rapport aux enfants allaités au sein). Il n'est pas impossible que des mécanismes compensatoires permettent à la rétine de retenir plus avidement le DHA, mécanismes n'étant pas opérationnels à l'âge de 36 semaines. Il restait cependant des modifications de l'électrorétinogramme à 57 semaines notamment au niveau des potentiels oscillatoires.

Ce retard dans la maturation des cellules photoréceptrices se retrouve au niveau de la mesure de l'acuité visuelle : l'acuité visuelle appréciée par la méthode des potentiels évoqués visuels était moindre chez les enfants carencés en AGPI n-3 à l'âge postconceptionnel de 36 et 57 semaines en comparaison des enfants allaités au sein, et seulement à 57 semaines par la méthode du regard préférentiel (Birch et coll., 1992b). Des données émanant de ces équipes de recherche ont démontré que le développement visuel des enfants

nés à terme pouvait être également perturbé par un déficit d'apport en AGPI n-3 à l'âge de 3 ans (regard préférentiel forcé, stéréoaocuité en regard préférentiel forcé) (Birch et coll., 1993).

L'ensemble de ces études ont donc confirmé les données expérimentales recueillies chez l'animal et ont permis de conclure que les AGPI de la série n-3 étaient des acides gras indispensables pour l'enfant nouveau-né, un déficit d'apport en acide  $\alpha$ -linoléinique provoquant un retard dans le développement de ses fonctions visuelles impliquant la maturation des cellules photoréceptrices. Elles ont contribué à la définition de nouvelles recommandations concernant la formulation des laits infantiles. Ainsi pour limiter les insuffisances et les excès d'apports en AGPI précurseurs et prévenir les grands déséquilibres entre les familles n-6 et n-3, la Société Européenne de Pédiatrie Gastroentérologie et Nutrition (ESPGAN, 1991) a recommandé un apport minimum de 4,5 % de l'énergie totale sous la forme de 18 : 2 n-6 (soit environ 9 % des acides gras totaux des lipides du lait) et de 0,5 % de l'énergie totale sous la forme de 18 : 3 n-3 (soit environ 1 % des acides gras totaux). Un rapport 18 : 2 n-6/18 : 3 n-3 compris entre 5 et 15 a été également préconisé, la valeur maximale étant depuis peu ramenée à 10 (Van Aerde et Clandinin, 1993).

## Acide docosahexaénoïque (DHA) au cours de la période périnatale

En dépit d'un apport convenable en AGPI précurseurs répondant aux recommandations nutritionnelles précédemment émises, différents auteurs ont mis en évidence des teneurs significativement inférieures en 20 : 4n-6 (- 16 %) et en 22 : 6n-3 (- 50 %) dans la PE des hématies chez les enfants allaités artificiellement, en comparaison d'enfants recevant le lait maternel. L'absence de variation de la teneur en 22 : 5 n-6 suggère cependant que l'apport alimentaire en AGPI n-3 n'est pas limitant. Ces différences de composition liées au type d'allaitement se retrouvaient au cours de la première année de la vie, malgré la grande diversité des conditions expérimentales, aussi bien chez l'enfant prématuré de faible poids que chez l'enfant né à terme (Guesnet et Alessandri, 1995). Les données obtenues chez les enfants victimes du syndrome de mort subite et ayant ingéré ce type de lait infantile confirment ces observations, tout au moins pour le DHA (Makrides et coll., 1994).

Ces différences de statut proviennent du fait que le lait maternel humain, au contraire des laits infantiles, renferme en plus des AGPI précurseurs des quantités non négligeables de dérivés à longue chaîne des séries n-6 et n-3 ; les deux principaux AGPI-LC sont le 20 : 4n-6 et le 22 : 6n-3 qui représentent, en valeur moyenne, respectivement 0,5 % et 0,3 % des acides gras totaux (Guesnet et coll., 1993). Sur la base d'une consommation de 175 ml de lait par jour et par kg de poids corporel, l'enfant nouveau-né ingère quotidiennement plus de 100 mg de ces 2 acides gras, soit près de 10 fois la quantité déposée

dans le cerveau. Ainsi, l'enfant allaité artificiellement couvre ses besoins en dérivés à longue chaîne exclusivement par biosynthèse endogène à partir des précurseurs, biosynthèse dont la capacité serait finalement insuffisante en regard de ses besoins.

L'enfant nouveau-né, qu'il soit prématuré ou né à terme, peut-il tout de même atteindre un statut optimal en DHA par ingestion d'une quantité plus importante de  $18 : 3n-3$  (de 2 à 5 fois l'apport minimal) puisqu'il semble posséder toutes les capacités métaboliques de synthèse requises, ou faut-il impérativement qu'il reçoive du DHA préformé ? Les résultats de la littérature, ainsi que ceux que nous avons obtenus chez l'enfant né à terme (Maurage et coll., 1998), ont montré que seul un enrichissement spécifique des laits infantiles avec du DHA (0,20 % calorique, soit la teneur moyenne trouvée dans le lait de femme dans les pays industrialisés) évite l'abaissement postnatal du statut sanguin et tissulaire en DHA du nouveau-né allaité artificiellement.

La diminution de la teneur en DHA constatée dans les lipides des hématies et/ou des structures nerveuses des enfants allaités au biberon a-t-elle un retentissement sur le plan neurophysiologique, comme cela a été précédemment démontré dans des situations de déséquilibre en AGPI (apport faible en  $18 : 3n-3$  et rapport  $18 : 2n-6/18 : 3n-3$  élevé) ? Les études randomisées comparant les effets de la consommation d'un lait infantile équilibré en AGPI précurseurs à ceux d'un lait supplémenté en DHA après supplémentation avec des huiles de poisson riches en AGPI  $n-3$  à chaîne longue, ont permis de réaliser des avancées remarquables dans ce domaine. Chez l'enfant prématuré de petit poids, il apparaît clairement que la supplémentation de l'aliment lacté avec du  $18 : 3n-3$  (même jusqu'à 5 % des acides gras totaux ou 2 % des calories ingérées) ne permettait pas d'éviter une acuité visuelle inférieure des enfants allaités artificiellement jusqu'à l'âge corrigé de 4 mois, par comparaison avec des enfants allaités au sein (Birch et coll., 1992b). Cette différence était cependant observée exclusivement avec la méthodologie des potentiels évoqués. Seule une supplémentation avec des huiles de poisson, amenant une quantité de  $22 : 6n-3$  identique à celle du lait maternel (0,35 % des acides gras totaux), permettait de corriger ce faible niveau d'acuité visuelle. Sur un plus grand d'enfants (une trentaine par groupe expérimental) et sur la base de la méthodologie comportementale, d'autres auteurs ont constaté que ce retard de développement de l'acuité visuelle était seulement transitoire car les différences s'estompaient dès l'âge de 6 mois (âge corrigé) (Carlson et coll., 1993).

Pour l'enfant né à terme, des controverses sont apparues au cours de ces cinq dernières années, que certains auteurs expliquent par des différences de niveau de sensibilité des méthodes expérimentales de mesure de l'acuité visuelle (Innis, 1997). Ainsi, les résultats publiés sur la base de l'utilisation de la méthodologie comportementale n'ont pas mis en évidence de différence d'acuité visuelle selon le mode d'allaitement jusqu'à l'âge de 1 an, au contraire de la méthodologie électrophysiologique qui apparaît plus sensible. Ainsi, dans leur première étude prospective, Innis et coll. (1994) n'ont constaté

aucune différence dans le développement de l'acuité visuelle à l'âge de 3 mois entre les enfants allaités au sein et ceux recevant un lait infantile classique ( $18 : 3n-3 = 1\%$  des calories totales) avec la méthode comportementale, résultats que ces auteurs ont confirmé dans une étude multicentrique (Innis et coll., 1997) menée sur un plus grand nombre d'enfants ( $n = 172$ ) et dans une étude prospective réalisée sur 400 enfants âgés de 3 à 9 mois (Innis et coll., 1996). L'étude multicentrique de Auestad et coll. (1997) ont confirmé en tout point cette absence d'effet chez des enfants âgés de 1 an. L'ensemble de ces études suggère donc que le développement neurosensoriel des enfants allaités artificiellement est tout à fait normal, c'est à dire comparable à celui des enfants allaités au sein, dès lors que l'apport en AGPI précurseurs reste équilibré. Deux études n'arrivent pas aux mêmes conclusions en employant pourtant des protocoles expérimentaux comparables et la méthodologie standardisée de mesure de l'acuité visuelle (regard préférentiel par la procédure de « Teller »), les seules différences constatées étant transitoires car apparaissant exclusivement à l'âge de 2 et 4 mois (Jorgensen et coll., 1996 ; Carlson et coll., 1996).

En revanche, l'utilisation de la méthode électrophysiologique des potentiels évoqués visuels a permis de mettre en évidence, dans deux études randomisées, un meilleur développement de l'acuité visuelle jusqu'à l'âge de 1 an chez les enfants allaités au sein ou artificiellement avec un lait infantile spécifiquement supplémenté en DHA, par comparaison à des enfants recevant un lait infantile classique (Makrides et coll., 1995 ; Birch et coll., 1998). Les auteurs ont souligné toutefois que les différences mises en évidence étaient moins marquées que celles trouvées pour l'enfant prématuré. Dans des conditions expérimentales très proches et sur un nombre d'enfants 2 fois plus important ( $n = 197$ ), Auestad et coll. (1997) n'ont remarqué aucune différence. Certains facteurs de confusion, comme la variabilité de statut en AGPI à la naissance ou encore de l'âge postnatal, sont avancés pour expliquer ces résultats controversés.

**En conclusion**, malgré ces controverses, un certain nombre de comités de nutrition recommandent l'introduction des deux AGPI à longue chaîne dans les laits infantiles destinés à l'enfant prématuré et né à terme (acides arachidonique et docosahexaénoïque) (ESPGAN, 1991). Les recommandations reposent sur les teneurs moyennes trouvées dans le lait de femme vivant dans les pays industrialisés. Depuis 1996, la directive de la Commission des Communautés Européennes permet leur ajout dans les aliments destinés aux nourrissons mais limite l'utilisation d'huiles de poisson riches en acide eicosapentaénoïque ( $20 : 5n-3$ ) dont l'ingestion diminue fortement la teneur en acide arachidonique des lipides plasmatiques et des hématies chez l'enfant (Commission des Communautés Européennes, 1996). Pour leur part, les comités Nord-Américains recommandent de pas supplémenter ces laits et n'avancent pas d'argumentation précise justifiant cette opposition.

La supplémentation en AGPI-LC des laits infantiles est maintenant réalisable sur le plan technologique car un certain nombre d'industriels proposent de nouvelles sources alimentaires enrichies spécifiquement en 20 : 4n-6 (huile de champignons unicellulaires) ou en 22 : 6n-3 (nouvelles huiles de poissons telles que l'huile de thon, huiles de microalgues océaniques). L'addition de phospholipides d'œuf de poule est également envisageable car ceux-ci renferment les deux dérivés à longue chaîne dans des proportions équilibrées. Sur le marché européen, il existe actuellement une dizaine de lait infantiles pour enfants prématurés et nés à terme qui sont supplémentés en ces acides gras (Koletzko, 1996).

**Philippe Guesnet**

Laboratoire de Nutrition et Sécurité Alimentaire  
Institut National de la Recherche Agronomique (INRA)

## BIBLIOGRAPHIE

AUESTAD N, MONTALTO M, HALL M, FITZGERALD M, WHEELER R et coll. Visual acuity, erythrocyte fatty acid composition, and growth in term infants fed formulas with long chain polyunsaturated fatty acids for one year. *Pediatr Res* 1997, **41** : 1-10

BIRCH D, BIRCH E, HOFFMAN D, UAUY R. Retinal development in very-low-birth-weight infants fed diets differing in omega-3 fatty acids. *Invest Ophthalmol Visual Sci* 1992a, **33** : 2365-2376

BIRCH E, BIRCH D, HOFFMAN D, UAUY R. Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992b, **33** : 3242-3253

BIRCH E, BIRCH D, HOFFMAN D, HALE L, EVERETT M, UAUY R. Breast-feeding and optimal visual development. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993, **30** : 33-38

BIRCH E, HOFFMAN D, UAUY R, BIRCH D, PRESTIDGE C. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res* 1998, **44** : 201-209

BOURRE J, FRANCOIS M, YOUYOU A, DUMONT O, PICIOTTI M et coll. The effects of dietary  $\alpha$ -linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning tasks in rats. *J Nutr* 1989, **119** : 1880-1892

BURR G, BURR M. On the nature and role of the fatty acids essential in nutrition. *J Biol Chem* 1930, **86** : 587-621

CARLSON S, WERKMAN S, RHODES P, TOLLEY E. Visual-acuity development in healthy preterm infants : effect of marine-oil supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993, **58** : 35-42

CARLSON S, FORD A, WERKMAN S, PEEPLES J, KOO W. Visual acuity and fatty acid status of term infants fed human milk and formulas with and without docosahexaenoate and arachidonate from egg yolk lecithin. *J Pediatr Res* 1996, **39** : 882-888

COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES. Instruction 96/5 du 16 février 1996, *Journal Officiel des Communautés Européennes* n° L49, p14

CONNOR W, NEURINGER M, REISBICK S. Essential fatty acids : the importance of n-3 fatty acids in the retina and brain. *Nutr Rev* 1992, **50** : 21-29

ESPGAN COMMITTEE ON NUTRITION. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. *Acta Paediatr Scand* 1991, **80** : 887-896

GUESNET P, ANTOINE M, ROCHETTE DE LEMPDES J, GALENT A, DURAND G. Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France - Changes during the course of lactation and according to regional differences. *Eur J Clin Nutr* 1993, **47** : 700-710

GUESNET P, ALESSANDRI JM. Acides gras polyinsaturés du lait et développement du système nerveux central du nouveau-né. *Cah Nutr Diét* 1995, **30** : 109-115

GUESNET P, COUET C, ALESSANDRI J, ANTOINE J, DURAND G. Variabilité de la teneur en acide linoléique (18 :2n-6) et du rapport 18 : 2n6/18 : 3n-3 des lipides dans le lait de femme en France. *Ann Pédiatrie (Paris)* 1995, **42** : 282-288

HANSEN A, HAGGARD M, BOELSCHE A, ADAM D, WIESE H. Essential fatty acids in infant nutrition : III clinical manifestations of linoleic acid deficiency. *J Nutr* 1958, **66** : 565-576

HOLMAN R, JOHNSON S, HATCH T. A case of human linolenic acid deficiency involving neurological abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1982, **35** : 617-623

INNIS S, NELSON C, RIOUX M, KING D. Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte  $\omega$ -6 and  $\omega$ -3 fatty acids in healthy term gestation infants. *Am J Clin Nutr* 1994, **60** : 347-352

INNIS S, NELSON C, LWANGA D, RIOUX F, WASLEN P. Feeding formula without arachidonic acid and docosahexaenoic acid has no effect on preferential looking acuity or recognition memory in healthy full-term infants at 9 mo of age. *Am J Clin Nutr* 1996, **64** : 40-46

INNIS S, AKRABAWI S, DIERSEN-SCHADE D, DOBSON M, GUY D. Visual acuity and blood lipids in term infants fed human milk or formulae. *Lipids* 1997, **32** : 63-72

INNIS S. Polyunsaturated fatty acid nutrition in infants born at term. In : « Developing brain and behavior : the Role of Lipids in Infant Formula », Ed. J Dobbing, Academic Press Limited, 1997, pp 103-167

JORGENSEN M, HERNELL O, LUND P, HOLMER G, MICHAELSEN K. Visual acuity and erythrocyte docosahexaenoic acid status in breast-fed and formula-fed term infants during the first four months of life. *Lipids* 1996, **31** : 99-105

KOLETZKO B. Infant formula in Europe. *ISSFAL Newsletter*, 1996

MAKRIDES M, NEUMANN M, BYARD R, SIMMER K, GIBSON R. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *J Lipid Res* 1994, **60** : 189-194

MAKRIDES M, NEUMANN M, SIMMER K, PATER J, GIBSON R. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy ? *Lancet* 1995, **345** : 1463-1468

MAURAGE C, GUESNET P, PINAULT M, DURAND G, ANTOINE JM, COUET C. Effect of two types of fish oil supplementation on plasma and red blood cell phospholipids in formula-fed term infants. *Biol Neonate* 1998, **74** : 416-429

MINISTERE DE L'AGRICULTURE, DE LA SANTE ET DE LA SECURITE SOCIALE. *Journal Officiel* 1976, 5520 (4 septembre)

UAUY R., BIRCH D., BIRCH E., TYSON J., HOFFMAN D. Effect of omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Res* 1990, 28 : 485-492

UAUY R, BIRCH E, BIRCH D, PEIRANO P. Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infants. *J Pediatr* 1992, 120 : 168-180

VAN AERDEJ, CLANDININ M. Controversy in fatty acid balance. *Can J Physiol Pharmacol* 1993, 71 : 707-712