



# **Pourquoi ne pas avoir rendu obligatoire l'ajout d'acide arachidonique dans les préparations infantiles est une erreur ?**

Patrick Tounian

## **► To cite this version:**

Patrick Tounian. Pourquoi ne pas avoir rendu obligatoire l'ajout d'acide arachidonique dans les préparations infantiles est une erreur?. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2020, 55, pp.149 - 152. <10.1016/j.cnd.2020.03.007>. <hal-03490149>

**HAL Id: hal-03490149**

**<https://hal.science/hal-03490149v1>**

Submitted on 4 Jun 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**Pourquoi ne pas avoir rendu obligatoire l'ajout d'acide arachidonique dans les  
préparations infantiles est une erreur ?**

**Why was it a mistake not to make the addition of arachidonic acid to infant formula  
mandatory ?**

Patrick TOUNIAN

Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, APHP, Sorbonne  
Université, Paris

**Correspondance :**

Service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr  
Arnold Netter, 75012 Paris

Tel : 01 44 73 64 46

Fax : 01 44 73 62 28

E.mail : [p.tounian@aphp.fr](mailto:p.tounian@aphp.fr)

**Titre court :** ARA et préparations infantiles

Un apport adéquat en acides gras essentiels (acides linoléique (LA) et  $\alpha$ -linolénique (ALA)) et polyinsaturés à longue chaîne (AGPILC) qui en sont dérivés (acides arachidonique (ARA), eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA)) est capital pour assurer le développement, notamment neurologique, des nourrissons. Le lait de mère contient les acides gras essentiels, mais aussi de l'ARA et du DHA avec un rapport ARA/DHA supérieur à 1. En revanche, actuellement en France et dans beaucoup de pays européens, toutes les préparations infantiles sont enrichies en LA et ALA, mais la majorité d'entre elles ne contiennent ni ARA, ni DHA [1].

L'agence européenne de sécurité des aliments (EFSA) recommande pourtant un apport minimum de 100 mg/j de DHA de 0 à 24 mois et de 140 mg/j d'ARA de 0 à 6 mois depuis 2013 [2]. Compte tenu de ces éléments, la délégation de la Commission Européenne qui régit la composition des préparations infantiles pour nourrissons (1<sup>er</sup> âge) et de suite (2<sup>e</sup> âge) a imposé un ajout obligatoire de DHA dans les préparations infantiles fabriquées à partir du 22 février 2020, mais elle a étonnamment rendu facultative l'addition d'ARA [3].

Comme de nombreux experts en nutrition pédiatrique [4], nous considérons que l'ajout simultané d'ARA et de DHA dans les préparations infantiles est indispensable pour assurer un développement optimal des nourrissons. L'objet de cet article est de fournir les arguments qui étayent cette position.

### **Synthèse et fonctions de l'ARA et du DHA**

C'est à partir des deux acides gras essentiels, qui proviennent obligatoirement de l'alimentation car les êtres humains ne sont pas capables de les produire, que sont synthétisés l'ARA et le DHA. Le LA est converti en ARA (série oméga 6) et l'ALA en EPA et DHA (série oméga 3) (Figure 1). Le taux de conversion de l'ALA en EPA est de 8 à 12% alors qu'il n'est que d'environ 1% pour le DHA [5]. Ce processus consiste à allonger la chaîne carbonée

par les élongases et ajouter des doubles liaisons par les désaturases. Il est important de noter que les enzymes permettant la conversion des acides gras essentiels en AGPILC sont les mêmes pour les séries oméga 3 et 6, les substrats entrent donc en compétition selon leur concentrations respectives.

Le DHA est principalement présent dans le cerveau, où il participe surtout au fonctionnement du cortex préfrontal impliqué notamment dans la mémoire, et au niveau des photorécepteurs de la rétine [6]. Le contenu en EPA du cortex et de la rétine est en revanche 100 fois inférieur à celui en DHA [7]. L'ARA est plus ubiquitaire, il est aussi présent en grande quantité dans le cerveau, mais on le retrouve également dans le cœur, les muscles, l'endothélium vasculaire, les lymphocytes T, les surrénales, les reins, le foie et le placenta [6]. L'ARA est aussi le précurseur des éicosanoïdes qui interviennent en particulier dans le développement de la tolérance immunitaire chez le nourrisson [6].

### **Pourquoi l'ajout d'ARA dans les préparations infantiles n'a pas été imposé ?**

L'EFSA s'est probablement basée sur deux arguments pour ne pas rendre obligatoire l'ajout d'ARA dans les préparations infantiles : la synthèse suffisante d'ARA par le cerveau et l'absence d'effet sur la fonction visuelle des préparations infantiles enrichies en ARA.

Le DHA contenu dans le cerveau provient principalement de l'alimentation alors que l'ARA cérébral résulte avant tout d'une synthèse locale. En effet, une étude portant sur des nourrissons décédés de mort subite a montré que le contenu cortical en DHA était plus important chez les enfants allaités que chez ceux alimentés avec une formule non enrichie en DHA et en ARA, alors que l'accumulation d'ARA dans le cerveau était identique dans les 2 groupes [8]. On notera que le cerveau a une activité spécifique de désaturation et d'élongation de LA en ARA qui explique probablement ces résultats [6].

L'ajout d'ARA dans les préparations infantiles n'améliore pas la fonction visuelle. Les nourrissons alimentés avec une formule enrichie en DHA pendant les 4 premiers mois de vie ont une fonction visuelle à l'âge de 4 ans identique à celle des enfants allaités et supérieure à celle des nourrissons recevant une formule non enrichie [9]. Dans cette même étude, l'utilisation d'un lait enrichi en ARA et en DHA dans un rapport proche de celui du lait de mère n'apporte pas de bénéfice par rapport à la formule enrichie uniquement en DHA [9].

### **Pourquoi l'ajout d'ARA dans les préparations infantiles est-elle nécessaire ?**

Les arguments soutenant la nécessité d'ajouter de l'ARA en plus du DHA dans les préparations infantiles sont bien plus nombreux et solides que ceux qui justifient la seule addition de DHA.

Le lait de mère contient de l'ARA et du DHA. L'objectif des industriels de l'alimentation infantile est de fabriquer des formules dont la composition s'approche le plus possible de celle du lait de mère. La concentration d'ARA dans le lait maternel est presque toujours supérieure à celle de DHA avec un rapport qui peut aller jusqu'à 2/1 [10]. Le contenu en ARA du lait maternel ne dépend pas de l'alimentation de la mère et est donc assez constant dans le temps, alors que la concentration en DHA est variable car elle se modifie selon les apports en produits de la mer, principale source de DHA [10]. Depuis de longues années, les industriels rivalisent entre eux pour enrichir leurs formules avec des molécules présentes dans le lait de mère (oligosaccharides, lactoferrine), avec des effets bénéfiques qui demandent encore à être confirmés [11]. Dans ce contexte, ne pas ajouter d'ARA serait incompréhensible. Dans la mesure où le lait de mère est le gold standard pour ajuster la composition des formules infantiles, l'argumentation en faveur de l'ajout obligatoire d'ARA pourrait s'arrêter là.

La synthèse d'ARA est insuffisante pour assurer ses fonctions autres que neurologiques. Si, comme nous l'avons vu précédemment, la synthèse locale d'ARA permet d'assurer les

besoins cérébraux indépendamment des apports alimentaires en ARA, les nombreuses autres fonctions biologiques assurées par l'ARA sont altérées en cas d'apports exogènes insuffisants. En effet, le contenu érythrocytaire en ARA décroît de 40% au cours des premiers jours de vie chez les nouveau-nés alimentés avec un lait non enrichi en ARA [6] et seules les formules enrichies en ARA permettent de maintenir des taux circulants d'ARA identiques à ceux des enfants allaités [12]. Le contenu érythrocytaire en ARA et les taux circulants d'ARA sont des bons marqueurs du statut extra-cérébral en ARA [6]. De plus, seuls les nourrissons alimentés avec un lait enrichi en ARA ont des marqueurs plasmatiques des fonctions immunes proches de ceux de leurs congénères allaités, alors que ce n'est pas le cas lorsque la formule qu'ils reçoivent ne contient pas d'ARA [13]. Cela pourrait expliquer la moindre incidence des infections chez les enfants ayant été alimentés avec un lait enrichi en ARA et DHA, comparés à ceux qui buvaient une formule non enrichie [14]. Donc, si le contenu cérébral en ARA [8] et le développement de la fonction visuelle [9] semblent ne pas dépendre des apports alimentaires d'ARA grâce à une synthèse locale suffisante [6], les fonctions biologiques périphériques auxquelles l'ARA participe nécessitent un apport alimentaire pour être correctement assurées.

Des variants génétiques fréquents des désaturases peuvent diminuer la synthèse d'ARA. Les  $\Delta 5$ - et  $\Delta 6$ -désaturases sont des enzymes-clés dans la synthèse des AGPILC (Figure 1). Trente pourcent de la population générale possèdent des variants génétiques des gènes codant pour ces enzymes qui rendent ces dernières moins efficaces, réduisant ainsi la synthèse d'ARA à partir de LA [15]. En comparant le quotient intellectuel à l'âge de 8 ans d'enfants ayant été allaités ou nourris avec une formule non enrichie en AGPILC, Steer et al. ont montré que la différence de quotient intellectuel en faveur des enfants allaités était bien plus importante avec les homozygotes pour l'un de ces variants génétiques qu'elle ne l'était avec ceux qui en étaient dépourvus, témoignant d'une synthèse insuffisante d'ARA et de DHA chez les

homozygotes [16]. Un autre travail a révélé que la composition membranaire en AGPILC des nourrissons alimentés avec un lait enrichi en ARA et en DHA à des concentrations moindres que celles du lait de mère, était comparable à celle des enfants allaités uniquement chez ceux qui n'étaient pas porteurs de ces variants génétiques [17], suggérant ainsi une synthèse insuffisante d'ARA et de DHA chez les porteurs de ces variants. Donc, ne pas mettre d'ARA dans les formules infantiles risque de compromettre le statut en ARA et des fonctions biologiques qu'il assure chez les nombreux nourrissons possédant les variants génétiques fréquents des gènes des désaturases qui en réduisent l'activité.

#### Le rapport ARA/DHA dans les formules infantiles influence le développement neurologique.

Les proportions respectives d'ARA et de DHA dans les formules infantiles doivent également être prises en considération. En effet, l'étude DIAMOND a comparé différents paramètres de la fonction intellectuelle à l'âge de 5-6 ans entre 3 groupes d'enfants ayant été nourris au cours de leurs 4 premiers mois de vie par 3 formules à contenu croissant en DHA (0,32, 0,64 et 0,96% des acides gras totaux) alors que la concentration d'ARA était fixe (0,64% des acides gras totaux). Tous les paramètres intellectuels testés sauf un étaient significativement moins bons dans le groupe avec 0,96% de DHA comparé aux deux autres [18]. Ces résultats suggèrent que le rapport ARA/DHA dans les formules infantiles doit être égal ou supérieur à 1 pour assurer une utilisation optimale de ces AGPILC par le cerveau.

### **Conclusion**

L'analyse de la littérature scientifique, mais également la simple présence concomitante d'ARA et de DHA dans le lait de mère, plaident clairement en faveur de l'ajout systématique d'ARA dans les préparations infantiles, en plus de celui obligatoire de DHA. Même si certains arguments étayant cette position peuvent être discutés, dans une spécialité comme la nutrition où le principe de précaution prévaut parfois bien au-delà du raisonnable, prendre le

risque de compromettre le développement neurologique et immunologique d'un enfant en n'ajoutant pas d'ARA dans les formules infantiles serait probablement imprudent. Nous espérons qu'à l'écoute des experts en nutrition pédiatrique, la Commission Européenne modifiera la réglementation dans ce sens.

### **Références bibliographiques**

1. Tounian P, Javalet M, Sarrio F. Alimentation de l'enfant de 0 à 3 ans. Paris : Masson ; 2017, p.82-83.
2. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA Journal 2013;11(10):3408, 103 pp.
3. European Commission: Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. Official Journal of the European Union, 2016, L25/1-29.
4. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, Calder PC, Campoy C, Clandinin MT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. Am J Clin Nutr 2020;111:10-6.
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. EFSA Journal 2010; 8(3):1461, 107pp.



6. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N Jr. The essentiality of arachidonic acid in infant development. *Nutrients* 2016;8:216.
7. Calder, PC. Docosahexaenoic acid. *Ann Nutr Metab* 2016; 69 Suppl 1 : 8-21.
8. Makrides M, Neumann MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:189-94.
9. Birch EE, Garfield S, Castañeda 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;83:279-84.
10. Fu Y, Liu X, Zhou B, Jiang AC, Chai L. An updated review of worldwide levels of docosahexaenoic and arachidonic acid in human breast milk by region. *Public Health Nutr* 2016;19:2675-87.
11. Tounian P. Enrichissement des formules infantiles : réels effets bénéfiques ou simple marketing ? *Réalités Pédiatriques* 2019 ;228:17-21.
12. Lien EL, Richard C, Hoffman DR. DHA and ARA addition to infant formula: current status and future research directions. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;128:26-40.
13. Calder PC, Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Miles EA. Is there a role for fatty acids in early life programming of the immune system? *Proc Nutr Soc* 2010;69:373–80.
14. Lapillonne A, Pastor N, Zhuang W, Scalabrin DM. Infants fed formula with added long chain polyunsaturated fatty acids have reduced incidence of respiratory illnesses and diarrhea during the first year of life. *BMC Pediatr* 2014;14:168-75.

15. Lattka E, Klopp N, Demmelmair H, Klingler M, Heinrich J, Koletzko B. Genetic Variations in Polyunsaturated Fatty Acid Metabolism – Implications for Child Health? *Ann Nutr Metab* 2012; 60 Suppl 3: 8-17.
16. Steer CD, Davey Smith G, Emmett PM, Hibbeln JR, Golding J. FADS2 polymorphisms modify the effect of breastfeeding on child IQ. *PLoS One* 2010;5:e11570.
17. Salas Lorenzo I, Chisaguano Tonato AM, de la Garza Puentes A, Nieto A, Herrmann F, Dieguez E. The effect of an infant formula supplemented with aa and dha on fatty acid levels of infants with different FADS genotypes: The COGNIS study. *Nutrient* 2019;11:602-17.
18. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013;98:403-12.

## **Points essentiels**

- L'ajout d'acide docosahexaénoïque (DHA) dans les formules infantiles est obligatoire
- L'ajout d'acide arachidonique (ARA) dans les formules infantiles est facultatif
- Un enrichissement des formules infantiles en DHA sans ARA est délétère
- Seules les formules contenant du DHA et de l'ARA devront être prescrites

## **Résumé**

Les acides arachidonique (ARA) et docosahexaénoïque (DHA) sont des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPILC) qui jouent un rôle essentiel dans le développement neurologique des nourrissons, mais également immunologique pour l'ARA. La Commission européenne a rendu obligatoire l'ajout de DHA dans les préparations infantiles fabriquées à partir de février 2020, mais l'addition d'ARA est restée facultative. L'objectif de cet article est de montrer que ces 2 AGPILC doivent impérativement être simultanément ajoutés dans les formules infantiles. Les arguments qui étayent cette position sont les suivants. 1) Le lait de mère contient plus d'ARA que de DHA. 2) En l'absence d'apports alimentaires, la synthèse endogène d'ARA est insuffisante pour assurer les fonctions biologiques non neurologiques dans lesquelles il intervient. 3) Des variants génétiques des désaturases présents chez 30% des enfants diminuent la synthèse endogène d'ARA, un apport alimentaire est donc nécessaire chez les porteurs de ces variants. 4) Un rapport ARA/DHA inférieur à 1 dans les formules infantiles altère le développement neurologique. Pour toutes ces raisons, l'ajout d'ARA dans les préparations infantiles, en plus de celui obligatoire de DHA, paraît fortement souhaitable.

**Mots clés :** acide arachidonique, acide docosahexaénoïque, développement neurologique préparation infantile.

## **Abstract**

Arachidonic (ARA) and docosahexaenoic (DHA) acids are polyunsaturated fatty acids (PUFA) necessary for optimal infant neurological development, and immunologic one also for ARA. European Commission mandated DHA addition to infant formulas elaborated from February 2020, while ARA addition remained optional. The aim of our paper is to show that both PUFA should absolutely be added in infant formulas. Arguments supporting this position are as follows. 1) The ARA concentration in breast milk is higher than DHA one. 2) Without any diet intake, ARA synthesis may not be sufficient in regard to its wide-range biological non-neurologic functions. 3) Variants in genes coding for desaturases present in 30% of individuals alter LCPUFA status and compromise infant health status, in the absence of ARA intake. 4) A ARA/DHA ratio lower than 1 in formulas alters neurologic development. For all these reasons, ARA and not only DHA should be added to infant formulas.

**Key words :** arachidonic acid, docosahexaenoic acid, neurologic development, infant formula.

### **Déclaration d'intérêt de l'auteur**

Carrefour, Danone, Mead Johnson, Nestlé, Novalac, Nutricia, PédiAct, SILL, Sodilac.

### **Légende de la figure**

**Figure 1.** Synthèse des acides gras polyinsaturés à longue chaîne à partir des acides gras essentiels. Les enzymes permettant cette synthèse sont communes aux 2 voies. LA : acide linoléique, ALA : acide  $\alpha$ -linolénique, ARA : acide arachidonique, EPA : acide eicosapentaénoïque, DHA : acide docosahexaénoïque.

**18:2 n-6**

**LA**



18:3 n-6



20:3 n-6



**20:4 n-6**

**ARA**



22:4 n-6



24:4 n-6



24:5 n-6



22:5 n-6

**$\Delta$ 6-désaturase**

**Elongase 5**

**$\Delta$ 5-désaturase**

**Elongase 2 et 5**

**Elongase 2**

**$\Delta$ 6-désaturase**

**18:3 n-3**

**ALA**



18:4 n-3



20:4 n-3



20:5 n-3

**EPA**



22:5 n-3



24:5 n-3



24:6 n-3



**22:6 n-3**

**DHA**