



**HAL**  
open science

# Supplémentation des formules infantiles en acides docosahexaénoïque et arachidonique : effets sur le développement de l'enfant et difficultés associées à leur introduction

Mathilde Cancalon, Nathalie Barouh, Youna Hemery, Erwann Durand,  
Philippe Guesnet, Pierre Villeneuve, Claire Bourlieu-Lacanal

## ► To cite this version:

Mathilde Cancalon, Nathalie Barouh, Youna Hemery, Erwann Durand, Philippe Guesnet, et al.. Supplémentation des formules infantiles en acides docosahexaénoïque et arachidonique : effets sur le développement de l'enfant et difficultés associées à leur introduction. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2022, 57 (6), pp.370-383. 10.1016/j.cnd.2022.04.007 . hal-03708061

**HAL Id: hal-03708061**

**<https://hal.science/hal-03708061>**

Submitted on 28 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.

**Supplémentation des formules infantiles en acides docosahexaénoïque et arachidonique :  
effets sur le développement de l'enfant et difficultés associées à leur introduction**

**Supplementation of infant formula with docosahexaenoic and arachidonic acids: effects  
on child development and difficulties associated with their introduction**

Mathilde Cancalon<sup>a,b,c</sup>, Nathalie Barouh<sup>a,b</sup>, Youna Hemery<sup>b,d</sup>, Erwann Durand<sup>a,b</sup>,  
Philippe Guesnet<sup>e</sup>, Pierre Villeneuve<sup>a,b</sup> et Claire Bourlieu-Lacanal<sup>c</sup>

**Affiliations des auteurs**

<sup>a</sup>CIRAD, UMR Qualisud, F34398 Montpellier, France

<sup>b</sup>Qualisud, Univ Montpellier, Avignon Université, CIRAD, Institut Agro, IRD, Université de  
La Réunion, Montpellier, France

<sup>c</sup>UMR IATE, UM Montpellier, INRAE, Institut Agro, F34060 Montpellier, France

<sup>d</sup>IRD, CIRAD Qualisud, F34398 Montpellier, France

<sup>e</sup>13 villa Bellevue, 91440 Bures-sur-Yvette, France

**Informations du responsable de la correspondance**

Dr. Claire Bourlieu-Lacanal

INRAE, UMR IATE

F-34060, France

E-mail : [claire.bourlieu-lacanal@inrae.fr](mailto:claire.bourlieu-lacanal@inrae.fr)

Téléphone : 33 (0)4 99 61 22 03

## **Résumé**

La période postnatale est caractérisée par une croissance et un développement rapide. Les lipides et plus particulièrement les acides gras polyinsaturés à longues chaînes (AGPI-LC) tels que les acides docosahexaénoïque (DHA) et arachidonique (ARA) jouent un rôle essentiel durant cette période. L'objectif principal des formules infantiles est d'être biomimétique de « l'étalon d'or » : le lait maternel, aussi bien en termes de composition que de structure, pour ainsi offrir la meilleure alternative possible à l'allaitement lorsqu'il a échoué et/ou n'est pas possible. Dans ce contexte, la réglementation européenne a évolué et impose désormais la supplémentation des formules en DHA. Elles sont également fortifiées en ARA, autre AGPI indispensable pour le développement de l'enfant, bien qu'aucune obligation ne soit établie quant à sa teneur minimale. Leur important degré d'insaturation rend ces acides gras particulièrement sensibles à l'oxydation lipidique, complexifiant ainsi leur introduction dans les formules infantiles. L'objectif de cette revue est donc de faire un état de l'art sur les différents paramètres clés permettant de mieux maîtriser la supplémentation des formules infantiles en AGPI-LC.

Mots clés : formule infantile, lipides, DHA, ARA, stabilité à l'oxydation

## **Summary**

The postnatal period is characterized by rapid growth and development. Lipids, especially long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) such as docosahexaenoic (DHA) and arachidonic (ARA) acids, play an essential role during this period. The main objective of infant formulas is to be biomimetic of the "golden standard" *i.e.* breast milk, both in terms of composition and structure, thus offering the best possible alternative to breastfeeding when it has failed and/or is not possible. In this context, European regulations are evolving and now require DHA supplementation of formulas. Formulas are also fortified with ARA, another PUFA essential for child development, although there is no requirement for a minimum content. Their high degree of unsaturation makes these fatty acids particularly sensitive to lipid oxidation, making their inclusion in infant formulas more difficult. The objective of this review is therefore to provide a state of the art on the various key parameters that allow better control of LC-PUFA supplementation in infant formulas.

Key words: infant formulas, lipids, DHA, ARA, oxidation stability

## Introduction

Les besoins nutritionnels durant la période néonatale puis l'enfance sont très importants et spécifiques et servent à supporter le développement et la croissance rapide caractéristique de ces périodes physiologiques particulières. Les lipides notamment jouent un rôle essentiel, car en plus d'être le vecteur principal d'énergie avec 45 à 55% des calories fournies via leur  $\beta$ -oxydation, ils sont fortement impliqués dans le développement cérébral, visuel, intestinal et immunitaire de l'enfant. Parmi les différentes classes de lipides, certains sont qualifiés d'indispensables (ou d'essentiels) du fait de l'incapacité de l'organisme humain à les synthétiser. C'est notamment le cas des précurseurs métaboliques et chefs de file des familles non interconvertibles que sont les oméga 6 (n-6 ou  $\omega$ 6) et les oméga 3 (n-3 ou  $\omega$ 3). Il s'agit de l'acide linoléique (LA, chaîne carbonée de 18 pourvue de 2 insaturations, C18:2) et de l'acide alpha linoléique (ALA, chaîne carbonée de 18 pourvue de 3 insaturations, C18:3) (1). Ces acides gras conduisent, par une voie spécifique de désaturations-élongations successives, à la biosynthèse d'autres acides gras polyinsaturés (AGPI) dits à longues chaînes (LC, chaîne carbonée supérieure à 20) tels que les acides docosahexaénoïque (DHA, chaîne carbonée de 22 pourvue de 6 insaturations, C22:6 n-3) et arachidonique (ARA, chaîne carbonée de 20 pourvue de 4 insaturations, C20:4 n-6) qui sont indispensables pour le développement cognitif et l'acuité visuelle de l'enfant (figure 1). Une déficience en ces acides gras peut avoir d'importantes conséquences à long terme avec une augmentation des risques de développer certaines maladies mentales et/ou métaboliques à l'âge adulte. Il est donc reconnu qu'il existe une importance à la fois quantitative et qualitative de l'apport lipidique durant la période de l'enfance. Bien que le lait maternel reste la référence en termes de nutrition du nourrisson puis du jeune enfant, des formules infantiles sont développées en tant que substituts en cas d'échec ou d'impossibilité de l'allaitement. La composition de ces formules est encadrée par une réglementation européenne précise qui a évolué en février 2020 en rendant obligatoire la supplémentation en DHA des formules de premier âge (destinées aux nourrissons de 0 à 6 mois) et les préparations de suite (destinées aux enfants de 6 à 12 mois). L'ajout d'ARA n'est, quant à lui, pas obligatoire mais fortement recommandé par la communauté scientifique. Du fait de leurs multiples insaturations, les AGPI-LC sont particulièrement sensibles au phénomène d'oxydation lipidique, principal phénomène à l'origine de l'altération des produits alimentaires et qui engendre une diminution de leur qualité nutritionnelle. De plus, les procédés de fabrication puis de stockage des formules sous formes de poudres peuvent être des paramètres propices à la dégradation des lipides. Par conséquent, une bonne résistance à l'oxydation des formules infantiles enrichies en AGPI-LC

est un enjeu majeur. Ainsi, cette revue a pour objectif de mettre en évidence l'importance des lipides pour le développement de l'enfant, de comparer la fraction lipidique du lait maternel mature et des préparations de suite à l'évolution de la réglementation européenne de 2020 et, enfin, d'identifier les points de vigilance pour la supplémentation des formules enrichies en DHA et ARA.

## **1. Besoins nutritionnels de l'enfant**

### *Besoins nutritionnels spécifiques en lipides*

Les besoins en lipides alimentaires du nourrisson puis du jeune enfant sont très élevés au cours de la période de développement postnatal. Pour le nourrisson, ils sont plus de quatre fois supérieurs à ceux d'un homme adulte rapportés au poids corporel comme le montre la figure 2.

Pour couvrir ces besoins spécifiques, le lait maternel humain apporte en moyenne autour de 35 g de lipides totaux par litre. Ces derniers sont majoritairement sous la forme de triesters d'acides gras (98 % du poids total), les triacylglycérols (TAG) (2, 3). Ainsi, un nourrisson né à terme et allaité au sein pendant six mois ingérera une quantité de lipides équivalente à celle de son gain de poids soit 5,5 kg en moyenne. Qu'ils soient indispensables comme les AGPI ou non, tous les acides gras apportés par les lipides du lait maternel sont vitaux pour permettre la croissance rapide au cours de la première année de vie (4, 5). En outre, une part importante de l'acétyl-CoA produit suite à la dégradation  $\beta$ -oxydative des lipides est recyclée activement dans la synthèse *de novo* des lipides (acides gras, cholestérol, ...) mais également dans la voie des corps cétoniques, ces derniers étant les principaux substrats énergétiques du cerveau à cette période de la vie (6). Ces voies de recyclage et de céto-genèse impliquent aussi bien les acides saturés et monoinsaturés que les AGPI indispensables. C'est le cas de ALA qui serait 200 fois plus activement recyclé que métabolisé en AGPI n-3 à longue chaîne comme le DHA. Les acides gras des lipides du lait maternel sont également impliqués dans le développement des tissus (lipides cellulaires), de l'intestin et l'acquisition du système immunitaire (7-9) et, lorsqu'ils sont indispensables, dans le développement des fonctions visuelles et cognitives du nourrisson et du jeune enfant (10). Des données cliniques montrent qu'ils peuvent aussi réguler l'incidence de pathologies inflammatoires de l'enfant à l'âge de 12 mois (11). En dehors de l'importance des acides gras estérifiés sur les TAG, de plus en plus de données expérimentales et cliniques soulignent également l'importance nutritionnelle des lipides mineurs qui rentrent dans la constitution des membranes des globules gras du lait maternel que sont les phospholipides, les sphingolipides, les gangliosides et le cholestérol (12, 13). Enfin, il est bien

établi que les 1000 premiers jours de développement (*i.e.* depuis la conception jusqu'à l'âge de 2 ans) constituent une période de vulnérabilité vis-à-vis de l'alimentation qui, lorsqu'elle est carencée ou déséquilibrée en certains nutriments, pourrait perturber les processus de programmation métabolique et par contrecoup, induire des altérations à long terme sur la santé de l'enfant et de l'adulte. On considère ainsi que l'alimentation lipidique serait à l'origine de déviations métaboliques chez le jeune enfant qui se maintiendraient jusqu'à l'âge adulte, favorisant alors l'émergence de pathologies comme l'obésité et ses complications métaboliques (14).

### *Rôle et importance des AGPI*

L'alimentation lipidique du nourrisson et du jeune enfant apporte donc une grande diversité d'acides gras dont les AGPI des deux séries n-6 et n-3. Chez l'Homme, les AGPI exercent de nombreuses fonctions vitales en tant que composants fondamentaux et régulateurs de l'architecture et de la fonction des membranes cellulaires, précurseurs de régulateurs endogènes de la signalisation cellulaire et de l'expression des gènes, précurseurs de multiples voies enzymatiques de synthèse de médiateurs lipidiques et de métabolites formés par auto-oxydation (15).

Le caractère indispensable de LA a été démontré pour l'Homme dans les années 60, précisément chez le nourrisson qui présentait un dessèchement et un épaississement de la peau et une desquamation cutanée après plusieurs mois d'allaitement avec des laits infantiles dépourvus de toute matière grasse alimentaire. L'ajout de LA à hauteur de 1% de l'énergie faisait alors régresser rapidement puis disparaître ces symptômes cutanés (16). Pour sa part, l'ARA est un acide gras ubiquitaire des membranes cellulaires impliqué dans l'architecture structurale, la signalisation cellulaire et la régulation génique ; il est également le précurseur de multiples médiateurs cellulaires (e.g. les prostanoïdes, endocannabinoïdes, epoxydes, isoprostanes, résolvines, ...) après métabolisation par plusieurs voies d'oxydation enzymatiques et non enzymatiques. Certains de ces médiateurs comme la prostacycline I2 par exemple, activent le développement du tissu adipeux blanc (17). L'ARA, obtenu à partir du LA (figure 1), est donc un acide gras très important métaboliquement pour l'homme et crucial pour la croissance du nourrisson et le développement de son cerveau. Ainsi expérimentalement, des souris déficientes en ARA par invalidation de la voie de biosynthèse des AGPI à longue chaîne (KO pour l'étape de  $\Delta 6$  désaturation) développaient des altérations dans leur neurodéveloppement moteur que seul l'ARA alimentaire corrigeait (18). Au contraire des AGPI n-6, le précurseur des AGPI n-3, l'ALA, n'exerce pas de rôle physiologique si ce n'est d'être

métabolisé en dérivés supérieurs à longue chaîne soit en DHA qui, comme l'ARA, est un acide gras particulièrement abondant dans les phospholipides du système nerveux (cerveau, rétine) de tous les mammifères, y compris l'Homme (figure 3) (19). Pour le cerveau, la période d'accumulation du DHA s'établit pendant sa période de croissance rapide, de synaptogenèse et de myélinisation, i.e. chez l'Homme du dernier trimestre de grossesse jusqu'à l'âge de 2 ans. Le caractère indispensable des AGPI n-3 a été principalement établi pour le nourrisson avec des modèles pré-cliniques. Ainsi, il a été largement démontré que la diminution marquée de la teneur membranaire cérébrale en DHA chez le rongeur et le singe au cours de la période de développement périnatal (gestation-lactation), généralement induite nutritionnellement par un régime maternel dépourvu d'AGPI n-3 et/ou déséquilibré dans la balance n-6/n-3, s'accompagnait d'une réduction des capacités d'apprentissage et de discrimination visuelle (acuité visuelle, amplitude de l'onde b de l'électrorétinogramme) (19). Par ailleurs, la période d'accumulation du DHA constitue une fenêtre de grande sensibilité à l'alimentation lipidique, car il apparaît difficile de corriger entièrement chez l'adulte le déficit membranaire et les troubles fonctionnels décrits précédemment, en dépit de la réintroduction précoce des AGPI n-3 dans l'alimentation (20). A partir de ces données pré-cliniques, le caractère indispensable des AGPI n-3, et plus particulièrement celui de l'ALA, a été admis pour le nourrisson en fixant un apport lacté compris entre 0,45 et 0,6% de l'énergie (21). Plus tardivement, il a été mis en évidence chez le nouveau-né humain (prématuré et né à terme) que la consommation de laits infantiles pauvres en AGPI n-3 et excessif en AGPI n-6 comparativement à des enfants allaités au sein, provoquait une diminution de la concentration en DHA dans les membranes érythrocytaires et cérébrales, et un retard de maturation des fonctions visuelles (10).

#### *Besoins physiologiques en AGPI du nourrisson et du jeune enfant et cadre réglementaire*

Les besoins en AGPI du nourrisson et du jeune enfant, et donc les quantités fixées pour la formulation des laits infantiles de premier et deuxième âge, ont été établis pour les deux AGPI précurseurs mais également pour leurs principaux dérivés à longue chaîne (16). Les besoins en LA et ALA ont été fixés respectivement à 2,7 et 0,45% de l'énergie alimentaire totale, le ratio LA/ALA devant être équilibré et proche de 5. Une valeur maximale à ne pas dépasser dans les laits infantiles a été également proposée par l'agence européenne EFSA ( $5 < LA/ALA < 15$ ) (22), en s'inspirant des teneurs maximales retrouvées dans le lait maternel humain. En dépit d'un apport convenable en AGPI précurseurs, un grand nombre d'études cliniques menées à partir des années 80 ont systématiquement rapporté que les teneurs circulantes en ARA et surtout en DHA au cours de la première année de la vie restent

systématiquement inférieures chez les enfants nourris avec des formules infantiles, en comparaison d'enfants recevant le lait maternel (enfants prématurés de faible poids et nés à terme) (10). Les données obtenues chez les enfants victimes du syndrome de mort subite et ayant ingéré ce type de lait infantile ont confirmé ces observations, tout au moins pour le DHA. Le bilan global corporel en DHA est alors négatif chez ces enfants nés à terme au cours des six premiers mois de vie (- 0,9 g), témoignant d'une mobilisation élevée des stocks corporels présents à la naissance afin de privilégier l'accumulation de DHA au niveau cérébral ; cette accumulation reste toutefois insuffisante (0,4 g vs 1 g chez les enfants allaités au sein) (23). Ces différences de statut corporel trouvent leur explication dans la composition du lait maternel humain qui, au contraire de la majorité des laits infantiles commercialisés jusqu'aux années 2010, renfermait des quantités appréciables de dérivés à longue chaîne, et notamment du DHA préformé (17). Ainsi, l'enfant allaité artificiellement couvre exclusivement ses besoins en dérivés à longue chaîne par biosynthèse endogène et mobilisation de ses réserves corporelles, biosynthèse dont la capacité serait finalement insuffisante au regard des besoins physiologiques. Chez l'enfant prématuré de petit poids qui possède un système immature de bioconversion et pas de stock corporel en AGPI (précurseurs et longue chaîne), il apparaît de façon plus convaincante que la supplémentation de l'alimentation lactée avec du DHA permet de corriger le moindre niveau d'acuité visuelle (16). Pour l'enfant né à terme, les données cliniques fonctionnelles sont controversées, liées notamment à une grande hétérogénéité des populations étudiées (variabilité des niveaux de désaturation et de réserve corporelle en AGPI à la naissance). Ces résultats ont amené les différentes agences gouvernementales à recommander l'ajout de DHA mais également d'ARA dans les préparations lactées pour les nourrissons, en s'inspirant des teneurs retrouvées dans le lait maternel ; à hauteur de 0,3% des acides gras totaux pour le DHA, en équilibrant cet apport par la co-supplémentation avec de l'ARA (0,5% des acides gras totaux) (16). Depuis 2020, l'Union européenne impose également l'introduction de DHA dans les laits infantiles à un niveau plus élevé (0,5-1%) (22), mais pas celle d'ARA et sans avancer d'argumentation scientifique précise (24). L'intérêt de l'ajout d'ARA fait l'objet de débats bien détaillés dans la revue récente de Tounian et al. (25). Tout d'abord, les formules infantiles ont pour objectif d'être biomimétiques du lait maternel, or ce dernier contient à la fois du DHA et de l'ARA à un ratio proche de 1:2. De plus, le taux de bioconversion du LA en ARA n'est pas suffisamment important pour permettre une couverture totale des besoins nutritionnels des enfants de cette tranche d'âge. L'ARA joue un rôle crucial, au même titre que le DHA, dans le développement cognitif et immunitaire et est en outre impliqué dans un large panel de fonctions biologiques dont certaines restent à identifier (25).



De nombreuses études ont donc démontré de manière concluante que l'ajout simultané d'ARA et de DHA dans les formules infantiles réduisait les occurrences d'inflammation et d'allergies dans l'enfance. La supplémentation des formules en ARA est ainsi fortement recommandée par la communauté scientifique. Rappelons que des apports nutritionnels recommandés sont également proposés pour la femme enceinte et allaitante (16). Les enquêtes alimentaires montrent cependant que les niveaux de consommation en AGPI n-3 (ALA, DHA) sont très insuffisants dans ce groupe de femmes en France, comme dans la majorité des pays industrialisés, et restent très similaires à celui de la population générale (26).

## **2. Produit commerciaux vs lait maternel : quelles différences ?**

### *Types de produits commerciaux et réglementation liée à leur composition*

Un apport nutritionnel adapté aux besoins évolutifs de l'enfant est donc fondamental pour garantir à la fois une croissance et un développement en bonne santé. Durant les six premiers mois, un allaitement exclusif est fortement recommandé, suivi jusqu'au deux ans de l'enfant par un allaitement de complément (27). En effet, le lait maternel d'une femme ayant un régime alimentaire varié et équilibré est considéré comme « l'étalon d'or » en termes de nutrition néonatale. La composition du lait maternel est fortement influencée par le régime alimentaire de la mère. Cette influence est particulièrement importante sur les lipides (comparés à d'autres nutriments tels que les protéines ou les polysaccharides) et impacte ainsi la teneur en certains acides gras essentiels (2). Néanmoins, le lait maternel reste la source de nutriments la plus adaptée aux besoins de l'enfant. En cas d'impossibilité et/ou d'échec de l'allaitement pour des raisons diverses (physiologiques, contraintes socio-professionnelles, choix personnel...), des formules infantiles dites de premiers âges sont développées spécifiquement pour répondre aux besoins des nourrissons de 0 à 6 mois. Dans le cas de nourrissons prématurés, des formules enrichies en énergie, macro et micronutriments par rapport aux formules infantiles classiques sont proposées bien qu'une fois encore, la fortification du lait maternel ou de lait de donneuses soit recommandée. La deuxième étape du développement, de 6 à 12 mois, est caractérisée par un besoin énergétique plus important. Le lait maternel et les préparations de suite, spécifiques pour cette tranche d'âge, ne permettent plus de satisfaire entièrement les besoins nutritionnels de l'enfant. De plus, à ce stade une certaine maturité digestive est acquise (28) ce qui permet l'introduction progressive d'aliments dits de compléments. La phase de diversification alimentaire débute donc lors de cette période. Il s'agit d'une transition d'un régime alimentaire exclusivement lacté à une alimentation diversifiée. Enfin, lors de la troisième étape du développement, de l'âge de 12 mois à 3 ans, la diversification alimentaire se

poursuit en complément des formules infantiles de croissance jusqu'à devenir exclusive. Bien que de récentes modifications de ces stades aient été suggérées par des groupes de recherche (29) pour être davantage en accord avec la physiologie du nourrisson en développement, cette segmentation des préparations infantiles reste la référence qui correspond à la réglementation européenne.

Afin de garantir que la composition des préparations infantiles de suite soit adaptée aux besoins nutritionnels de l'enfant, les réglementations internationales et européennes imposent des teneurs seuils en macro- et micronutriments. Ces différentes réglementations (30-32) se basent sur les recommandations établies selon la composition du lait maternel et des connaissances scientifiques. D'importantes évolutions réglementaires ont récemment été validées avec l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation européenne en février 2020 qui a mis à jour les critères de composition des formules infantiles de premier et deuxième âge (Figure 4). Parmi les modifications majeures, la teneur en protéines a été diminuée afin de limiter le risque de développement d'un surpoids à l'âge adulte (33) et les valeurs seuils pour certaines vitamines et minéraux ont été modifiées. Enfin, les teneurs limites en certains acides gras indispensables ont été revues avec une augmentation de la limite inférieure en LA, de la limite supérieure en ALA et une obligation de compléter les formules en DHA à hauteur de 20 à 50 mg pour 100 kcal (soit 0,5 à 1% des acides gras totaux) ce qui était, jusqu'à présent, facultatif. Cependant, un vide réglementaire persiste concernant l'ajout d'ARA qui n'est toujours pas obligatoire malgré son importance avérée pour le développement de l'enfant (24).

La comparaison des valeurs nutritionnelles moyennes du lait maternel mature et celles de 91 préparations infantiles de suite présentes sur le marché a mis en évidence une adéquation au niveau des teneurs en macronutriments (Tableau 1), avec par exemple des teneurs en lipides respectivement de 3,8 et 3,3 g/100 mL (34). Malgré ces similarités de teneurs et compositions globales, des différences persistent notamment au niveau de la composition en composés mineurs, du profil en acides gras et de leur répartition sur le squelette triglycéridique. Ces différences de composition et de structure entre les préparations infantiles de suite et lait maternel, ont été analysées en détail dans de précédentes revues (35, 36).

Tableau 1. Comparaison des valeurs nutritionnelles moyennes des préparations infantiles de suite de suite avec les valeurs seuils imposées par les réglementations européenne et internationale et la composition typique du lait maternel mature (37).

(/100mL)	Préparations infantiles de suite <sup>1</sup> Moyenne ± SD	Réglementation UE CE 2016/127		Codex Alimentarius CX 156/1987		Lait maternel
		Min	Max	Min	Max	
		<b>Energie (kcal)</b>	67,2 ± 1,3	60	70	
<b>Lipides (g)</b>	3,3 ± 0,2	2,64	4,2	1,8	5,1	3,8
AGS (g)	1,1 ± 0,4	-	-	-	-	1,83
AGMI (g)	1,5 ± 0,4	-	-	-	-	1,51
AGPI (g)	0,6 ± 0,1	-	-	-	-	0,41
LA (mg)	502,2 ± 0,1	300	840	180	-	338,2
ALA (mg)	53,7 ± 12,6	30	70	-	-	45,6
ARA (mg)	9,4 ± 5,6	-	42	-	-	27,4
DHA (mg)	14,8 ± 4,0	12	35	-	-	13,8
<b>Glucides (g)</b>	7,8 ± 0,4	5,4	9,8	-	-	7
<b>Protéines (g)</b>	1,4 ± 0,2	1,08	1,75	1,8	4,7	1
Caseines (g)	0,8 ± 0,3	-	-	-	-	0,3
<b>Vitamine A (µg)</b>	61,5 ± 6,4	42	79,8	45	191,3	53
<b>Vitamine D (µg)</b>	1,4 ± 0,3	1,2	2,1	0,6	2,55	0,1
<b>Vitamine E (mg)</b>	1,2 ± 0,4	0,36	3,5	0,28	-	0,54
<b>Vitamine C (mg)</b>	9,8 ± 2,3	2,4	21	4,8	-	4,7
<b>Fer (mg)</b>	0,976 ± 0,155	0,36	1,4	0,6	1,7	0,04 - 0,076
<b>Cuivre (mg)</b>	0,052 ± 0,006	0,036	0,070	-	-	0,02 - 0,04

<sup>1</sup> Valeurs nutritionnelles moyennes obtenues à partir de l'analyse statistique de la composition de 91 préparations infantiles de suite présentes sur le marché mondial

#### *Différences en terme de structure et composition lipidique*

D'un point de vue structural, comme le montre la figure 5, la fraction lipidique du lait maternel est sous forme de globule gras d'environ 4 µm de diamètre composé d'un cœur de TAG entouré d'une tricouche phospholipidique avec une importante diversité de composés à l'interface. Dans les formules infantiles, elle se présente sous forme de gouttelettes lipidiques d'environ 0,4 µm de diamètre avec un cœur de TAG entouré d'une monocouche stabilisée par des protéines. Ces différences structurelles ont une forte influence sur la digestibilité de leurs lipides du fait de la modification des cinétiques de protéolyse et lipolyse (36, 38). Le profil en acides gras ainsi que leur répartition sur les TAG ont également un impact sur l'absorption lipidique. Dans les formules infantiles commerciales de suite, la phase grasse résulte d'un mélange d'huiles majoritairement d'origine végétale. Selon la source d'huile végétale utilisée, le profil en acides gras varie fortement notamment au niveau des teneurs en saturés et de l'abondance en chaînes courtes (C4-C8) et moyennes (C9-C12). Ainsi, les huiles de palme, coco, tournesol et colza sont couramment utilisées. Les mélanges formulés à partir de ces huiles visent à mimer le taux de saturation du lait maternel (47 %), néanmoins une analyse statistique de la composition nutritionnelle moyenne de 91 formules infantiles de suite

présentes sur le marché (1) réalisée par notre groupe a démontré que ce taux était plus bas (33% environ) dans les produits commerciaux. En ce qui concerne les chaînes courtes et moyennes, à l'exception de l'huile de coco, dont l'acide gras majoritaire est l'acide laurique (C12:0), les huiles végétales n'en contiennent pas ou peu. Par conséquent, cette catégorie de lipides ayant l'intérêt de pouvoir être métabolisé très rapidement par la voie de la veine porte est peu représentée dans les formules infantiles à base d'huiles végétales comparé au lait maternel (39). Outre le profil en acides gras des TAG, une différence notable entre préparations infantiles de suite et lait maternel est observée au niveau de la répartition des acides gras sur les TAG. Elle résulte d'une différence originelle entre lipides d'origine animale (saturés en position interne majoritaire) et végétale (saturés en position externe majoritaire). En effet, dans le lait maternel, environ 70% de l'acide palmitique (C16:0), acide gras saturé majoritaire, est estérifié en position interne (*sn-2*) du TAG (40). En revanche, dans les huiles végétales qui constituent la phase grasse des formules infantiles de suite, cet acide gras est principalement localisé en positions externes (*sn-1* et 3) ce qui modifie les cinétiques de digestion et les taux d'absorption des lipides mais aussi de certains minéraux tels que le calcium ou le magnésium (41). Il est admis que l'organisation des TAG du lait maternel, avec l'acide palmitique estérifié préférentiellement en position interne (*sn-2*), permet une meilleure absorption lipidique en évitant la formation de savons insolubles (palmitate de calcium) qui sont directement excrétés (40, 42). Ainsi, le coefficient d'absorption lipidique dans le lait maternel est globalement plus élevé que dans les formules infantiles (74 à 91 % pour le lait maternel vs 69 à 85 % pour les formules infantiles chez les enfants prématurés) (43). De plus, l'étude de la distribution des positions des acides gras dans le lait maternel a montré que la majorité des AGPI sont estérifiés en positions externes (*sn-1,3*) alors que les AGPI-LC, tels que le DHA et l'ARA, sont quant à eux principalement localisés en position interne (*sn-2*) (44) ce qui permet d'améliorer leur biodisponibilité (45, 46).

Afin de formuler des analogues de lipides du lait maternel d'un point de vue structurel, différentes méthodes sont utilisées telles que l'interestérification qui permet d'obtenir des lipides structurés avec des concentrations élevées d'acide palmitique en position *sn-2* ou une estérification préférentielle du DHA et d'ARA en cette même position. Mais ces stratégies restent trop coûteuses et peu appliquées. A l'inverse, la recommandation de réintroduction de matière grasse laitière bovine à hauteur de 50% des lipides totaux permet d'avoir une structure des lipides plus proches de celle d'un lait maternel. Cette approche permet en effet au-delà des TAG de se rapprocher de la complexité chimique globale du lait maternel en ajoutant des

composés lipidiques mineurs tels que le cholestérol et d'autres lipides complexes comme les glycérophospholipides ou encore les sphingolipides. Ces composés mineurs ne sont pas présents dans la composition des lait infantiles commerciaux qui ne comprennent pas d'extraits de lipides polaires laitiers bovins (5).

### **3. Difficultés liées à la supplémentation des formules en acides docosahexaénoïque**

#### *Supplémentation en AGPI : les différentes sources*

La réglementation européenne impose maintenant la supplémentation des préparations infantiles de suite en DHA qui doit être ajouté entre 20 et 50 mg pour 100 kcal. La supplémentation en ARA n'est pas obligatoire ; en revanche une limite maximale est fixée pour ce dernier à hauteur de 1 % de la teneur totale en matières grasses (soit un maximum de 60 mg pour 100 kcal ou 42 mg pour 100 mL de formule) (Tableau 1). Afin d'enrichir les formules infantiles de suite en ces AGPI-LC et ainsi atteindre les valeurs réglementaires ou celles établies par les recommandations de la communauté scientifique, des huiles de poissons sont usuellement ajoutées aux formulations. Des huiles d'origine algale telles que les huiles issues de *Schizochytrium sp.* ou *Crythecodinium cohnii* ou fongique comme l'huile de *Mortierella Alpina* sont également de bonnes sources de DHA et ARA et peuvent être également utilisées.

#### *Sensibilité à l'oxydation et devenir des produits d'oxydation*

Cependant, leur emploi peut s'avérer complexe du fait de leur fort degré d'insaturation qui les rend particulièrement sensibles à l'oxydation. Le phénomène d'oxydation lipidique est l'une des principales causes de dégradation des produits alimentaires et plus particulièrement des produits riches en AGPI tels que les formules infantiles. D'un point de vue chimique, il peut se produire selon trois voies : l'auto-oxydation, l'oxydation enzymatique et la photo-oxydation. De nombreux facteurs peuvent influencer sur les mécanismes d'initiation et de propagation, et ainsi accélérer l'oxydation lipidique : c'est par exemple le cas de la température, la concentration en oxygène, la présence d'insaturations sur la chaîne carbonée ou encore la présence d'espèces pro-oxydantes tels les métaux de transition. L'auto-oxydation, induite par l'oxygène triplet, est la voie d'oxydation majoritaire dans les produits transformés. Les traitements thermiques d'inactivation enzymatique ainsi que des emballages barrière à l'oxygène appliqués aux les formules infantiles font que l'auto-oxydation est prédominante. Les produits résultants de cette auto-oxydation sont, dans un premier temps, des

hydroperoxydes (composés primaires d'oxydation) qui réagissent ensuite pour générer entre autres des substances volatiles (composés secondaires d'oxydation), lesquels sont responsables de la perception d'un défaut organoleptique du produit concerné. Ces composés secondaires d'oxydation appartiennent pour la plupart à la famille des aldéhydes ou des cétones, mais le type de produits formés est tributaire de la nature des AGPI constituant le produit concerné (hexanal, (Z)-3-hexenal, (Z)-2-nonanal, 2-heptanone et 2-nonaone couramment détectées dans les formules infantiles). Ainsi, l'oxydation lipidique est non seulement à l'origine de la formation de saveurs et d'arômes indésirables mais également conduit à une perte de la valeur nutritionnelle du produit en raison de la dégradation en premier lieu des vitamines liposolubles (vitamine A plus sensible > vitamine E) puis des acides gras insaturés. L'oxydation touche aussi des antioxydants non lipidiques comme les protéines, des acides aminés, la vitamine C ou encore le cholestérol (production par auto-oxydation d'un oxystérol, le 7-ketocholestérol). De plus, cette dégradation chimique conduit également à l'apparition d'une multitude de produits néo-formés de structures chimiques diverses et dont certains sont avérés toxiques pour la santé humaine (e.g., 7-ketocholestérol, (47)). Le lait maternel n'échappe pas à cette oxydation dès qu'il est stocké post-sécrétion (48).

Tableau 2. Résumé d'une sélection d'études emblématiques des paramètres de formulation, de structure ou environnementaux (température, espace de tête...) influençant les cinétiques d'oxydation des formules infantiles

Objectifs	Principaux résultats	Réf./année
Déterminer les cinétiques d'oxydation à l'air de formules infantiles stabilisées par différentes sources protéines : laitières (L), de soja (S) ou hydrolysées (H) (stockage soit à 32°C, soit à 55°C) sur 12 mois.	Pertes moyennes en tocophérols (ppm/mois) de : -1,54 L, -1,94 H, -2,47 S (32°C) et majoritairement plus élevées à 55°C. Concentration en 7-ketocholestérol corrélée aux pertes en tocophérols. TBARS augmentant de 1,5 (T0, L et H) à 6-7 (12 mois) (mmol/100g) vs 2.8 (T0, S) à ~17 (12 mois) à 32°C. Perte de 3% en moyenne des AG essentiels sur 12 mois.	(49)/1998
Déterminer l'effet de la lactoferrine sur la stabilité oxydative de deux formules infantiles (WF : formule à base de protéines sériques ; CF : formule à base de caséines) enrichies ou non en fer (0 ; 88 ; 172 ou 220 µM) et stockées à 50°C pendant 20 jours.	Oxydation plus rapide dans les échantillons CF. Activité antioxydante de la lactoferrine quelle que soit sa concentration. Plus forte capacité antioxydante pour un ratio molaire lactoferrine/fer de 2:1 qui permet une inhibition de plus de 75% de la formation d'hydroperoxydes et d'hexanal dans l'ensemble des échantillons.	(50)/2000

Déterminer la stabilité à l'oxydation de formules infantiles à 25, 30 et 37°C pendant 3 mois. Comparer l'état d'oxydation de la fraction libre de la matière grasse par rapport à l'ensemble de la matière grasse.	Pas d'évolution significative de la teneur en AGPI, de l'état d'oxydation ni des pertes en tocophérols pour la matière grasse totale sur 3 mois à 37°C. En revanche, oxydation de la fraction matière grasse libre (7,5 % du total) à 3 mois et pertes en tocophérols variant entre -40 et -50 % (entre 25-37°C).	(51)/2010
Etudier l'effet d'antioxydants autorisés à 50 ppm ( $\alpha$ -tocophérol, $\beta$ -carotène, palmitate d'ascorbyle, acide ascorbique, acide citrique, et leur combinaisons) sur la stabilité à l'oxydation d'une formule contenant des TAG structurés (avec DHA) sur 28 jours à 37°C.	Effet des antioxydants variables suivant leur mécanisme d'action et polarité ; effet plus efficace du palmitate d'ascorbyle à 50 ppm mais moins efficace qu'une atmosphère inertée par N <sub>2</sub> ; synergie la plus forte observée entre $\alpha$ -tocophérol et $\beta$ -carotène.	(52)/2015
Evaluer la stabilité à l'oxydation de 2 formules infantiles (FI1 : premier âge, FI2 : lait de suite) à base de protéines laitières sur 90 jours (42 ou 50°C).	Stabilité des AGPI (C18:1 n-9, C18:2 n-6, C18:3 n-3, C20:4 n-6, C20:5 n-3 et DHA C22:6 n-3) de 0 à 90 jours excepté une perte en DHA à 90 jours dans FI1 (de -4% à 42°C et -7% à 50°C). Effet de la température sur les composés primaires et secondaires d'oxydation et la consommation d'O <sub>2</sub> à 90 jours.	(53)/2019
Comparer la stabilité à l'oxydation de formules contenant ou non du DHA (0,5 g/kg), de l'ARA (1,25 g/kg), les deux, les deux en présence de métaux (Zn, Fe, Cu, Mn) et les deux en présence de vitamines C et E (2,5 et 0,125 g/kg).	Beaucoup de variabilité sur les résultats mais l'addition de DHA et ARA augmente les TBARS à 3-6 et 12 mois, l'addition de métaux ou vitamines n'affecte pas ces TBARS. La teneur en matière grasse libre n'est pas impactée significativement par les changements de formulation.	(54)/2020

### *Les étapes clés : le procédé de fabrication et la conservation*

De nombreux travaux de recherche s'intéressent au phénomène d'oxydation lipidique et aux moyens qui peuvent être mis en place afin de le limiter. L'une des stratégies la plus couramment étudiée est l'ajout d'antioxydants ou de mélange d'antioxydants dans le produit concerné. Cette stratégie est illustrée dans le tableau 2. Cependant, la réglementation concernant leur utilisation dans les formules infantiles de suite est stricte, et définit explicitement les quantités pouvant être ajoutées et ce, suivant la nature de l'antioxydant mis en œuvre. Par exemple, des teneurs maximales respectivement de 5 et 30 mg pour 100 kcal d' $\alpha$ -tocophérol et de vitamine C, deux constituants développant une synergie, sont autorisées. La seconde stratégie toute aussi importante est la maîtrise des mécanismes de l'oxydation lipidique au sein

de la matrice alimentaire concernée afin de pouvoir limiter ce phénomène de dégradation chimique. L'objectif est donc de garantir une résistance à l'oxydation des systèmes tout au long de leur date de durabilité minimale (DMM) tout en garantissant un profil nutritionnel adapté aux besoins de l'enfant.

Outre l'ajout d'antioxydants, il est possible d'intervenir sur la composition en acide gras et la structure des lipides (acides gras, triacylglycérols, glycérophospholipides). Bien évidemment, estérifier sur les TAG des groupements acyls saturés ou monoinsaturés pas ou peu sensibles à l'oxydation est un facteur stabilisant primordial. La forme moléculaire des lipides influence également leur sensibilité à l'oxydation, ainsi, certains auteurs rapportent une oxydation plus rapide du DHA sous forme de TAG que sous forme d'esters éthyliques ou de phospholipides (55). Les phospholipides sont néanmoins très souvent plus rapidement oxydés que les TAG du fait de leur plus grande concentration en AGPI. Les réactions d'hydrolyse générant des acides gras libres favorisent leur oxydation via des phénomènes d'interactions avec des ions métalliques pro-oxydants (56). Au sein des TAG, la sensibilité à l'oxydation des acides gras dépend de leur position (position centrale *sn-2* mieux protégée) et des acides gras environnants. La conformation des TAG avec de l'acide palmitique majoritairement en position interne permet d'améliorer la métabolisation des lipides mais rend les mélanges d'huiles plus sensibles à l'oxydation du fait d'une plus large proportion des acides gras insaturés en position externe (57). L'état physique (solide/liquide) des TAG et glycérophospholipides (liquide condensé, liquide expansé ou gel) qui détermine les partages de phases et concentrations locales en substrats, agents pro- ou antioxydants influence également les cinétiques d'oxydation. Une restructuration d'une partie des mélanges d'huiles utilisés pour les formules infantiles de suite permettrait d'augmenter les teneurs en acide palmitique en position interne tout en conservant la localisation AGPI-LC des huiles végétales (estérification en *sn-2*). En outre, l'état de la matière grasse libre (en surface du grain) ou emprisonné dans le grain de poudre modifie fortement sa susceptibilité à l'oxydation (plus forte si état libre)(51). Néanmoins, l'analyse de cette matière grasse libre dans un jeu restreint de formules infantiles sur 30 jours après l'ouverture de l'emballage a indiqué sa bonne stabilité sur ce temps correspondant aux recommandations de conservation post-ouverture des formules infantiles en poudre (58).

Dans ce contexte, la réintroduction de matière grasse laitière bovine, qui a été progressivement remplacée par des huiles végétales à partir des années 70 notamment pour des raisons économiques dans la formulation des mélanges d'huiles des formules infantiles apparaît comme une stratégie très intéressante (59). En effet, la matière grasse laitière présente des



similarités avec les lipides du lait maternel à la fois au niveau de sa composition en acides gras et de leur localisation sur les TAG. Plusieurs études (36, 60) ont souligné l'intérêt des matières grasses laitières bovines comme source d'acides gras saturés (y compris à chaînes courtes et moyennes) et d'acides gras saturés à très longues chaînes à la fois sous forme de TAG et de lipides polaires qui stabilisent contre le processus d'oxydation. Ainsi, l'utilisation à la fois d'huiles végétales - pour leur teneur en acides gras insaturés - et d'huiles marine, algale ou fongique - pour leur teneur en AGPI-LC - et de matière grasse laitière - pour sa structure et sa composition, notamment en acides gras saturés - permettrait d'atteindre un certain équilibre entre la stabilité vis-à-vis de l'oxydation lipidique et l'amélioration du profil nutritionnel de la phase grasse des formules infantiles de suite.

Les formules infantiles de suite correspondent à des systèmes émulsionnés liquides ou séchés par pulvérisation. Afin de les stabiliser d'un point de vue physique, la réglementation autorise l'ajout aux formulations de certains agents émulsifiants tels que les lécithines, les mono- et diacylglycérols et les glycérophospholipides. Certaines protéines comme les protéines sériques ou les caséines ont également des propriétés émulsifiantes et peuvent être utilisées. Le type et la concentration d'émulsifiant employé exercent une influence notable sur la stabilité des préparations de suite. L'étude de Drapala et. al (61) a montré que 1% w/w de lécithine de soja dans une émulsion modèle représentative des formules infantiles permettait de ralentir significativement l'oxydation. En revanche, au-delà de cette teneur, aucun effet positif n'était observé par ces mêmes auteurs. De manière générale, les émulsifiants à base de protéines et notamment les protéines sériques semblent montrer une meilleure efficacité que les lécithines pour limiter l'oxydation. Parmi les protéines sériques, la lactoferrine capable de piéger et transporter le fer peut aussi être utilisée à certaines concentrations pour ses effets antioxydant et antimicrobien (50). Ces résultats sur les effets antioxydants des émulsifiants au sein des formules sont cependant à considérer avec précautions en raison de la multi-factorialité de l'oxydation lipidique, laquelle implique de nombreux phénomènes de réactivités chimiques entre les espèces moléculaires présentes dans la formule ainsi que des phénomènes physico-chimiques liés à la nature hétérogène de ces même formules (49, 62).

Un autre paramètre primordial pour assurer la stabilité des préparations de suite supplémenté en DHA est de choisir la qualité des matières premières avec un contrôle strict à réception de leur niveau d'oxydation et l'établissement de cahier des charges avec les différents fournisseurs. En effet, le niveau d'oxydation initial des produits manufacturés conditionne, en partie, leur stabilité durant le stockage. En effet, une fois l'étape d'initiation de l'oxydation

achevée, le phénomène se propage rapidement à l'ensemble du produit. L'objectif est donc de retarder au maximum cette phase de latence.

Pour limiter l'occurrence du phénomène d'oxydation, il est également possible d'agir sur leur procédé de fabrication. Ce dernier implique une succession d'opérations unitaires dont une étape de traitement thermique (63) qui a pour objectif de garantir la salubrité des produits (Figure 5). Suite à la pasteurisation des produits, une étape d'homogénéisation, le plus souvent réalisée à l'aide de hautes pressions, permet d'émulsionner le système. Enfin, l'étape de séchage principalement réalisée par atomisation permet de déshydrater le produit et d'obtenir ainsi une formule infantile sous forme de poudre. Ces différents traitements engendrent des augmentations de température parfois accompagnés de cisaillements/création d'interface air/liquide pouvant favoriser l'oxydation des lipides et conduire à une perte significative de certaines vitamines et antioxydants, comme la vitamine A, la vitamine C et l' $\alpha$ -tocophérol bien que supposé assez thermorésistant.

Par ailleurs, les conditions de stockage des formules infantiles de suite ont également un impact important sur la stabilité des produits et doivent donc être ajustées afin de retarder au maximum l'initiation de l'oxydation ou ralentir sa propagation. Il est ainsi possible d'agir par exemple sur la température de conservation, le taux d'oxygène dans l'espace de tête du produit ou encore le type d'emballage. L'atmosphère modifiée est largement utilisée pour le conditionnement des préparations infantiles en poudre et son efficacité a été démontrée dans plusieurs études (64, 65). Cependant, cette modification doit induire l'exclusion quasi-total de l'oxygène, car on considère que la présence d'oxygène résiduel (environ 2%) peut tout de même initier les mécanismes d'oxydation lipidique (66). Afin de limiter davantage l'occurrence du phénomène d'oxydation durant le stockage, de nouveaux emballages sont conçus avec par exemple l'inclusion d'antioxydants comme l'acide ascorbique ou l' $\alpha$ -tocophérol dans les matériaux. A titre d'exemple, les travaux de Jo et al. (67) ont montré que l'utilisation combinée d'atmosphère modifiée et d'emballages antioxydants sur lesquels ont été greffés de l'acide ascorbique et des tocophérols permettait d'améliorer significativement la stabilité oxydative d'une formule infantile en poudre.

## **Conclusion**

Un des défis majeurs pour la nutrition du nourrisson puis du jeune enfant est de concevoir des formules infantiles de suite stables vis-à-vis de l'oxydation lipidique et biomimétiques du lait maternel aussi bien en termes de composition que de structure. Dans ce contexte, la

réglementation européenne a évolué pour encourager l'optimisation des formules de suite avec une attention particulière pour la composition en lipides du fait de leur rôle primordial durant la période de l'enfance. Ainsi, l'ajout désormais obligatoire de DHA et conseillé d'ARA rendent les formules infantiles de suite plus sensibles au phénomène de dégradation qu'est l'oxydation. Cette revue a souligné l'importance des AGPI-LC pour le développement de l'enfant et les difficultés associées à leur introduction dans les produits de l'alimentation infantile. De nombreuses études se concentrent alors sur l'identification de paramètres permettant de maîtriser les mécanismes de l'oxydation lipidique. Il apparaît que la composition et la structure des lipides, la qualité des matières premières, le type d'émulsifiants utilisés et les procédés de fabrication puis de stockage des formules ont un impact important sur leur stabilité. L'oxydation lipidique est donc multifactorielle, cependant, du fait de la complexité des mécanismes, la majorité des études réalisées se concentrent sur l'optimisation d'un nombre restreint de paramètres en formulation ou génie des procédés. Des études complémentaires sont donc nécessaires afin de mesurer l'effet combinés de plusieurs paramètres et ainsi atteindre un équilibre entre profil nutritionnel adapté aux besoins de l'enfant et stabilité vis-à-vis de l'oxydation lipidique.

### **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

### **Références bibliographiques**

1. Delplanque B, Du Q, Martin J-C, Guesnet P. Lipids for infant formulas. OCL. 2018;25(3):D305.
2. Jensen RG. Lipids in human milk. Lipids. 1999;34(12):1243-71. doi: <https://doi.org/10.1007/s11745-999-0477-2>.
3. Koletzko B, Rodriguez-Palmero M, Demmelmair H, Fidler N, Jensen R, Sauerwald T. Physiological aspects of human milk lipids. Early Human Development. 2001;65:S3-S18. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(01\)00204-3](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(01)00204-3).
4. Guesnet P, Ailhaud G, Delplanque B, Alessandri J-M. Place des lipides dans l'alimentation du nourrisson. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2013;48(4):175-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2013.03.006>.
5. Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, Lapillonne A, Strandvik B. Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;61(1):8-17. doi: 10.1097/MPG.0000000000000818. PubMed PMID: 25883056.
6. Cunnane SC, Crawford MA. Energetic and nutritional constraints on infant brain development: Implications for brain expansion during human evolution. Journal of Human Evolution. 2014;77:88-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhevol.2014.05.001>.

7. Bourlieu C, Bouzerzour K, Ferret-Bernard S, Bourgot CL, Chever S, Ménard O, et al. Infant formula interface and fat source impact on neonatal digestion and gut microbiota. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2015;117(10):1500-12. doi: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500025>.
8. Le Huérou-Luron I, Bouzerzour K, Ferret-Bernard S, Ménard O, Le Normand L, Perrier C, et al. A mixture of milk and vegetable lipids in infant formula changes gut digestion, mucosal immunity and microbiota composition in neonatal piglets. *European Journal of Nutrition*. 2016:1-14.
9. Le Huérou-Luron I, Lemaire M, Blat S. Health benefits of dairy lipids and MFGM in infant formula. *OCL*. 2018;25(3):D306.
10. Guesnet P, Alessandri JM. Acides gras polyinsaturés du lait et développement du système nerveux central du nouveau-né. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 1995;30(2):109-16.
11. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: a narrative review. *Nutrients*. 2021;13(1):247.
12. Brink LR, Lönnerdal B. Milk fat globule membrane: the role of its various components in infant health and development. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2020;85:108465. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108465>.
13. Bourlieu-Lacanal C, Barouh N, Kergomard J, Ménard O, Dupont D, Villeneuve P, P., et al. Polar lipids. *Handbook of Dairy Foods Analysis, 2nd Edition: Taylor and Francis*; 2021.
14. Koletzko B. Childhood Obesity: Current Situation and Future Opportunities. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016;63(1S):S18-S21. doi: 10.1097/mpg.0000000000001220. PubMed PMID: 00005176-201607001-00007.
15. Guesnet P, Alessandri J-M, Astorg P, Pifferi F, Lavalie M. Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *OCL*. 2005;12(5-6):333-43.
16. Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras. Rapport d'expertise collective, (2011).
17. Ailhaud G, Massiera F, Weill P, Legrand P, Alessandri J-M, Guesnet P. Temporal changes in dietary fats: Role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Progress in Lipid Research*. 2006;45(3):203-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2006.01.003>.
18. Harauma A, Yasuda H, Hatanaka E, Nakamura MT, Salem Jr N, Moriguchi T. The essentiality of arachidonic acid in addition to docosahexaenoic acid for brain growth and function. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2017;116:9-18.
19. Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, Denis I, Langelier B, Lavalie M. Fonctions biologiques des acides gras polyinsaturés dans les membranes nerveuses : une évolution des concepts. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2004;39(4):270-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(04\)94462-8](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(04)94462-8).
20. 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. *Pediatric Research*. 2005;58(5):865-72. doi: 10.1203/01.pdr.0000182188.31596.5a.
21. Simopoulos A, Leaf A, Salem Jr N. Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)*. 2000;63(3):119-21.
22. EFSA Panel on Dietetic Products N. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae 2014. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3760>.
23. Cunnane SC, Francescutti V, Brenna JT, Crawford MA. Breast-fed infants achieve a higher rate of brain and whole body docosahexaenoate accumulation than formula-fed infants not consuming dietary docosahexaenoate. *Lipids*. 2000;35(1):105-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s11745-000-0501-6>.
24. 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. *The American journal of clinical nutrition*. 2020;111(1):10-6.

25. Tounian P, Bellaïche M, Legrand P. ARA or no ARA in infant formulae, that is the question. *Arch Pediatr*. 2021;28(1):69-74. Epub 2020/12/04. doi: 10.1016/j.arcped.2020.10.001. PubMed PMID: 33268182.
26. Tressou J, Buaud B, Simon N, Pasteau S, Guesnet P. Very low inadequate dietary intakes of essential n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) in pregnant and lactating French women: The INCA2 survey. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2019;140:3-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.11.007>.
27. WHO. Alimentation du nourrisson et du jeune enfant 2021. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>.
28. Bourlieu C, Ménard O, Bouzerzour K, Mandalari G, Macierzanka A, Mackie AR, et al. Specificity of Infant Digestive Conditions: Some Clues for Developing Relevant In Vitro Models. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2014;54(11):1427-57. doi: 10.1080/10408398.2011.640757.
29. Lönnerdal B, Hernell O. An Opinion on "Staging" of Infant Formula: A Developmental Perspective on Infant Feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(1):9-21. Epub 2015/04/07. doi: 10.1097/mpg.0000000000000806. PubMed PMID: 25844707.
30. Directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/CE Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE, (2006).
31. RÈGLEMENT DÉLÉGUÉ (UE) 2018/561 DE LA COMMISSION du 29 janvier 2018 modifiant le règlement délégué (UE) 2016/127 en ce qui concerne les exigences en matière de protéines pour les préparations de suite, (2018).
32. COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2016/127 (2016).
33. Koletzko B, Demmelmair H, Grote V, Totzauer M, editors. Optimized protein intakes in term infants support physiological growth and promote long-term health. *Seminars in perinatology*; 2019: Elsevier.
34. Mäkelä J, Linderborg K, Niinikoski H, Yang B, Lagström H. Breast milk fatty acid composition differs between overweight and normal weight women: the STEPS Study. *European Journal of Nutrition*. 2013;52(2):727-35. doi: 10.1007/s00394-012-0378-5.
35. Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, Lapillonne A, Strandvik B. Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):8-17. Epub 2015/04/18. doi: 10.1097/mpg.0000000000000818. PubMed PMID: 25883056; PubMed Central PMCID: PMC4927316.
36. Bourlieu C, Deglaire A, de Oliveira SC, Ménard O, Le Gouar Y, Carrière F, et al. Vers des formules infantiles biomimétiques de la structure du lait maternel et de son comportement digestif ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2018;53(4):218-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2017.12.002>.
37. Guo MR. 2 - Biochemistry of human milk. In: Guo M, editor. *Human Milk Biochemistry and Infant Formula Manufacturing Technology (Second Edition)*: Woodhead Publishing; 2021. p. 19-59.
38. Menard O, Chever S, Deglaire A, Bourlieu C, Bonhomme C, Le Ruyet P, et al. Formules infantiles et lait maternel: leur digestion est-elle identique? *Cahiers de nutrition et de diététique*. 2014;49(2):67-73.
39. Dubois V, Breton S, Linder M, Fanni J, Parmentier M. Proposition de classement des sources végétales d'acides gras en fonction de leur profil nutritionnel. *OCL*. 2008;15(1):56-75.
40. Bar-Yoseph F, Lifshitz Y, Cohen T. Review of sn-2 palmitate oil implications for infant health. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2013;89(4):139-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.03.002>.
41. López-López A, Castellote-Bargalló AI, Campoy-Folgoso C, Rivero-Urgel M, Tormo-Carnicé R, Infante-Pina D, et al. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of at term newborn faeces. *Early Human Development*. 2001;65:S83-S94. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(01\)00210-9](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(01)00210-9).
42. Innis SM. Dietary Triacylglycerol Structure and Its Role in Infant Nutrition. *Advances in Nutrition*. 2011;2(3):275-83. doi: 10.3945/an.111.000448.

43. Lindquist S, Hernell O. Lipid digestion and absorption in early life: An update. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2010;13:314-20. doi: 10.1097/MCO.0b013e328337bbf0.
44. Wu K, Gao R, Tian F, Mao Y, Wang B, Zhou L, et al. Fatty acid positional distribution (sn-2 fatty acids) and phospholipid composition in Chinese breast milk from colostrum to mature stage. *British Journal of Nutrition*. 2019;121(1):65-73. Epub 2018/10/31. doi: 10.1017/S0007114518002994.
45. Bandarra NM, Lopes PA, Martins SV, Ferreira J, Alfaia CM, Rolo EA, et al. Docosahexaenoic acid at the sn-2 position of structured triacylglycerols improved n-3 polyunsaturated fatty acid assimilation in tissues of hamsters. *Nutrition Research*. 2016;36(5):452-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.12.015>.
46. Jin J, Jin Q, Wang X, Akoh CC. High sn-2 docosahexaenoic acid lipids for brain benefits, and their enzymatic syntheses: A review. *Engineering*. 2020;6(4):424-31.
47. Kilvington A, Barnaba C, Rajasekaran S, Leimanis MLL, Medina-Meza IG. Lipid profiling and dietary assessment of infant formulas reveal high intakes of major cholesterol oxidative product (7-ketocholesterol). *Food Chemistry*. 2021;354. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129529. PubMed PMID: WOS:000642466800012.
48. Michalski MC, Calzada C, Makino A, Michaud S, Guichardant M. Oxidation products of polyunsaturated fatty acids in infant formulas compared to human milk  $\Gamma\hat{C}\hat{O}$  A preliminary study. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2008;52(12):1478-85.
49. Angulo AJ, Romera JM, Ramirez M, Gil A. Effects of storage conditions on lipid oxidation in infant formulas based on several protein sources. *Journal of the American Oil Chemists Society*. 1998;75(11):1603-7. doi: 10.1007/s11746-998-0100-1. PubMed PMID: WOS:000077297500021.
50. Satue-Gracia MT, Frankel EN, Rangavajhyala N, German JB. Lactoferrin in infant formulas: Effect on oxidation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000;48(10):4984-90. doi: 10.1021/jf0002490. PubMed PMID: WOS:000089957200084.
51. Garcia-Martinez MD, Rodriguez-Alcala LM, Marmesat S, Alonso L, Fontecha J, Marquez-Ruiz G. Lipid stability in powdered infant formula stored at ambient temperatures. *International Journal of Food Science and Technology*. 2010;45(11):2337-44. doi: 10.1111/j.1365-2621.2010.02405.x. PubMed PMID: WOS:000283948700017.
52. Zou L, Akoh CC. Oxidative stability of structured lipid-based infant formula emulsion: Effect of antioxidants. *Food Chemistry*. 2015;178:1-9. doi: 10.1016/j.foodchem.2015.01.073. PubMed PMID: WOS:000350837000001.
53. Jia HX, Chen WL, Qi XY, Su MY. The stability of milk-based infant formulas during accelerated storage. *Cyta-Journal of Food*. 2019;17(1):96-104. doi: 10.1080/19476337.2018.1561519. PubMed PMID: WOS:000465393400001.
54. Wang WJ, Li YH, Cai LQ, Fang LP. Characteristics on the oxidation stability of infant formula powder with different ingredients during storage. *Food Sci Nutr*. 2020;8(12):6392-400. doi: 10.1002/fsn3.1928. PubMed PMID: WOS:000576703000001.
55. Song J-H, Inoue Y, Miyazawa T. Oxidative Stability of Docosahexaenoic Acid-containing Oils in the Form of Phospholipids, Triacylglycerols, and Ethyl Esters. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 1997;61(12):2085-8. doi: 10.1271/bbb.61.2085.
56. Waraho T, Cardenia V, Rodriguez-Estrada M, McClements D, Decker E. Prooxidant Mechanisms of Free Fatty Acids in Stripped Soybean Oil-in-Water Emulsions. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2009;57:7112-7. doi: 10.1021/jf901270m.
57. Pina-Rodriguez AM, Akoh CC. Composition and oxidative stability of a structured lipid from amaranth oil in a milk-based infant formula. *Journal of food science*. 2010;75(2):C140-C6.
58. Zunin P, Boggia R, Turrini F, Leardi R. Total and "free" lipids in commercial infant formulas: Fatty acid composition and their stability to oxidation. *Food Chemistry*. 2015;173:332-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.10.014>.
59. Delplanque B, Baudry C. Dairy fat in infant formula. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2015;117(10):1487-8. doi: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201500352>.

60. Hageman JHJ, Danielsen M, Nieuwenhuizen AG, Feitsma AL, Dalsgaard TK. Comparison of bovine milk fat and vegetable fat for infant formula: Implications for infant health. *International Dairy Journal*. 2019;92:37-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2019.01.005>.
61. Drapala KP, Mulvihill DM, O'Mahony JA. Improving the oxidative stability of model whey protein hydrolysate-based infant formula emulsions with lecithin. *International Journal of Dairy Technology*. 2018;71(4):966-74. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0307.12538>.
62. Villeneuve P, Bourlieu-Lacanal C, Durand E, Lecomte J, McClements DJ, Decker EA. Lipid oxidation in emulsions and bulk oils: a review of the importance of micelles. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021:1-41.
63. Garcia-Martinez C, Holgado F, Velasco J, Marquez-Ruiz G. Effect of classic sterilization on lipid oxidation in model liquid milk-based infant and follow-on formulas. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2012;114(12):1373-80. doi: 10.1002/ejlt.201200156. PubMed PMID: WOS:000312298600010.
64. An DS, Wang HJ, Jaisan C, Lee JH, Jo MG, Lee DS. Effects of modified atmosphere packaging conditions on quality preservation of powdered infant formula. *Packaging Technology and Science*. 2018;31(6):441-6. doi: <https://doi.org/10.1002/pts.2372>.
65. Wang HJ, Lee DS. *Packaging and the Shelf Life of Milk Powder Products*. 2019.
66. An DS, Lee JH, Lee DS. Shelf life model of powdered infant formula as function of temperature and oxygen concentration. *Food Packaging and Shelf Life*. 2018;15:130-3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2017.12.006>.
67. Jo MG, An DS, Lee DS. Antioxidant packaging material supplementary to N<sub>2</sub>-flushed modified atmosphere packaging to preserve powdered infant formula. *Food Packaging and Shelf Life*. 2020;26:100580. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2020.100580>.

## FIGURES

Figure 1. Voies biochimiques d'élargissement du LA et de l'ALA en AGPI-LC

Figure 2. Besoins en lipides du nourrisson et de l'adulte

Figure 3. Métabolisme des AGPI-LC

Figure 4. Evolutions réglementaires concernant les formules infantiles

Figure 5. Comparaison de la structure lipidique des formules infantiles et du lait maternel

AET : apport énergétique total, AGPI : acides gras polyinsaturés, AGPI-LC : acides gras polyinsaturés à longue chaîne, ALA : acide alpha-linolénique, ARA : acide arachidonique, DHA : acide docosahexaénoïque, LA : acide linoléique, TAG : triacylglycérols.

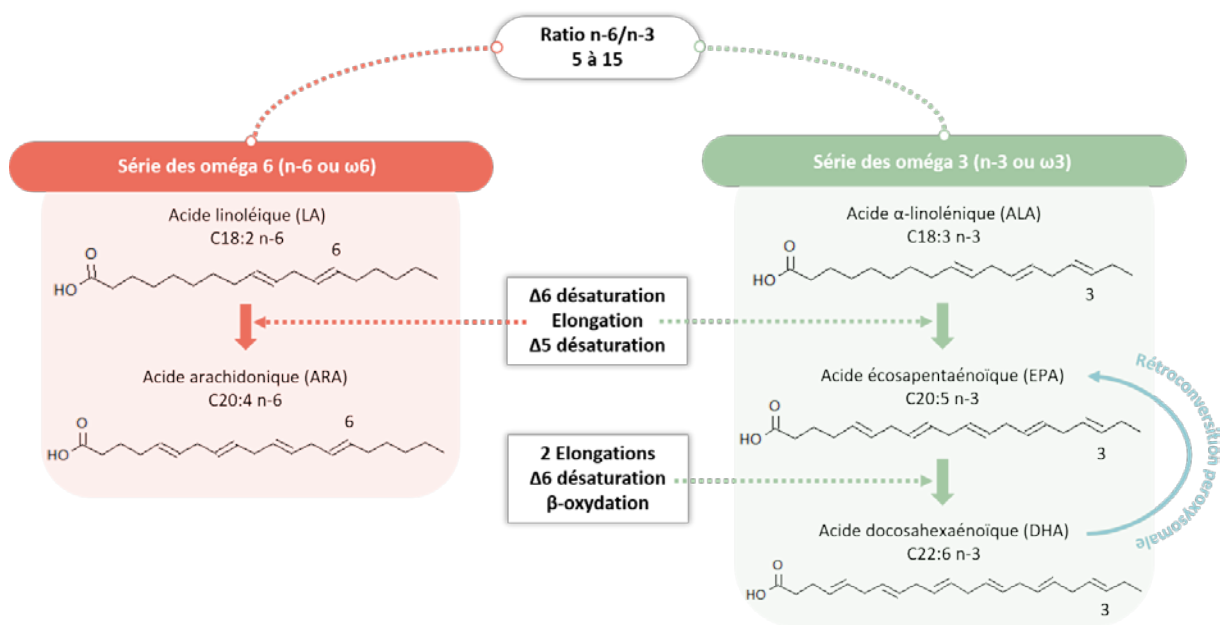


Figure 1. Voies biochimiques d'élongation des acides linoléique (LA) et α-linolénique (ALA) en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC) (4, 22)

4. Guesnet P, Ailhaud G, Delplanque B, Alessandri J-M. Place des lipides dans l'alimentation du nourrisson. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2013;48(4):175-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2013.03.006>.

22. EFSA Panel on Dietetic Products N. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae 2014. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3760>.

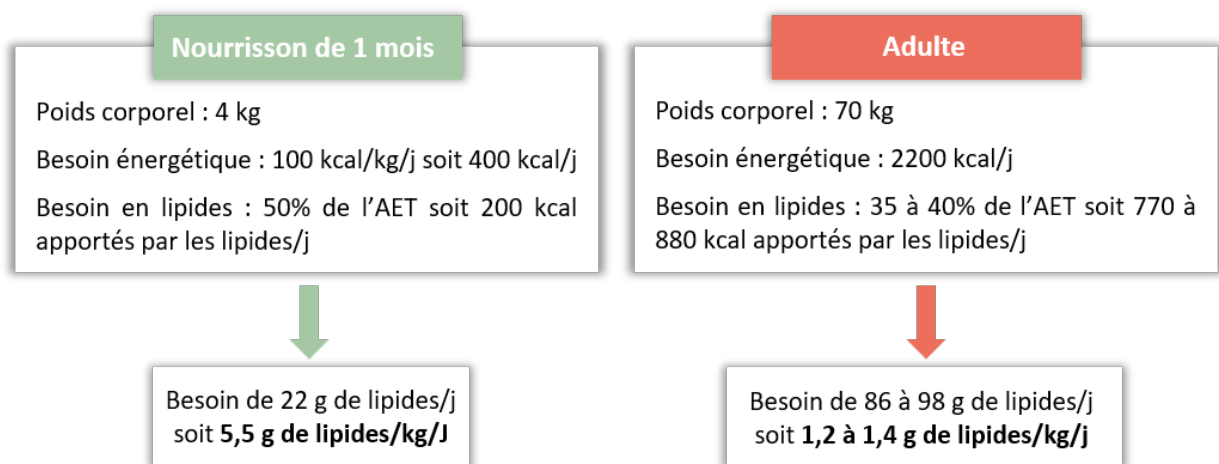


Figure 2. Besoins en lipides du nourrisson et de l'adulte



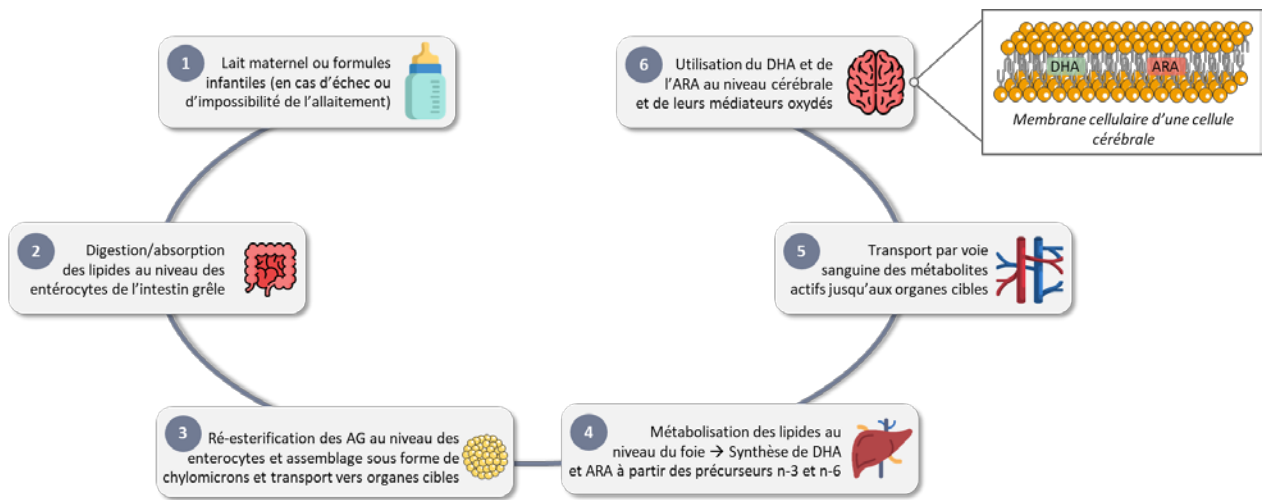


Figure 3. Métabolisation des acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC)

(ARA : acide arachidonique ; DHA : acide docosahexaénoïque)

## Evolutions réglementaires

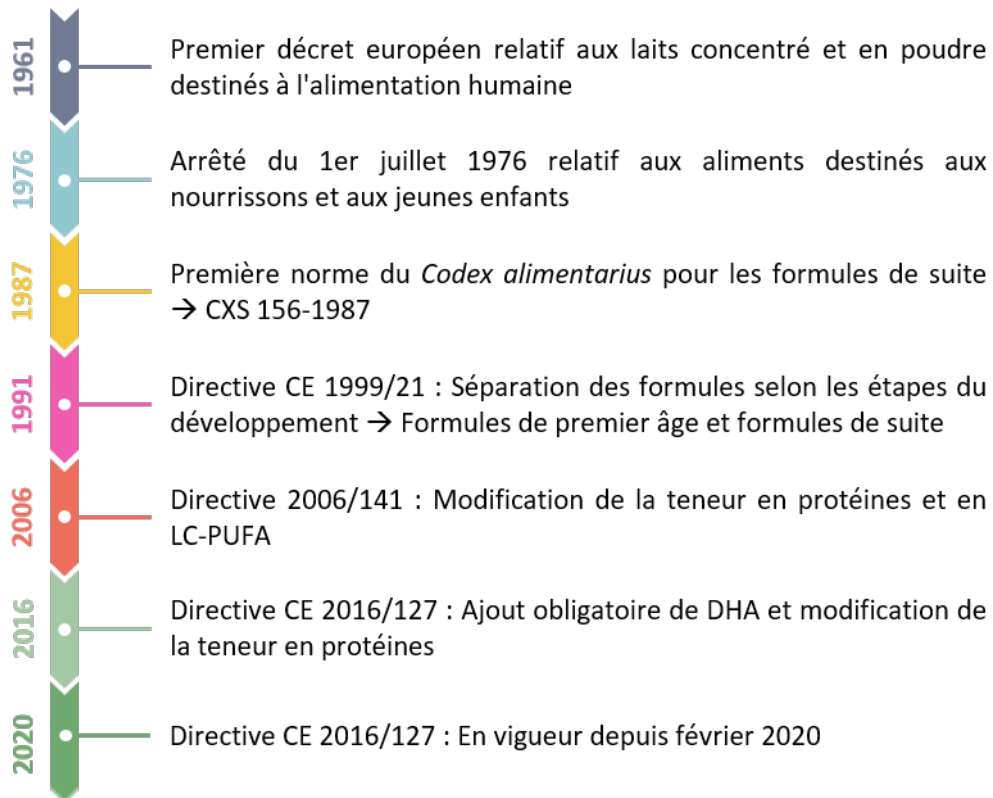


Figure 4. Evolutions réglementaires concernant les formules infantiles

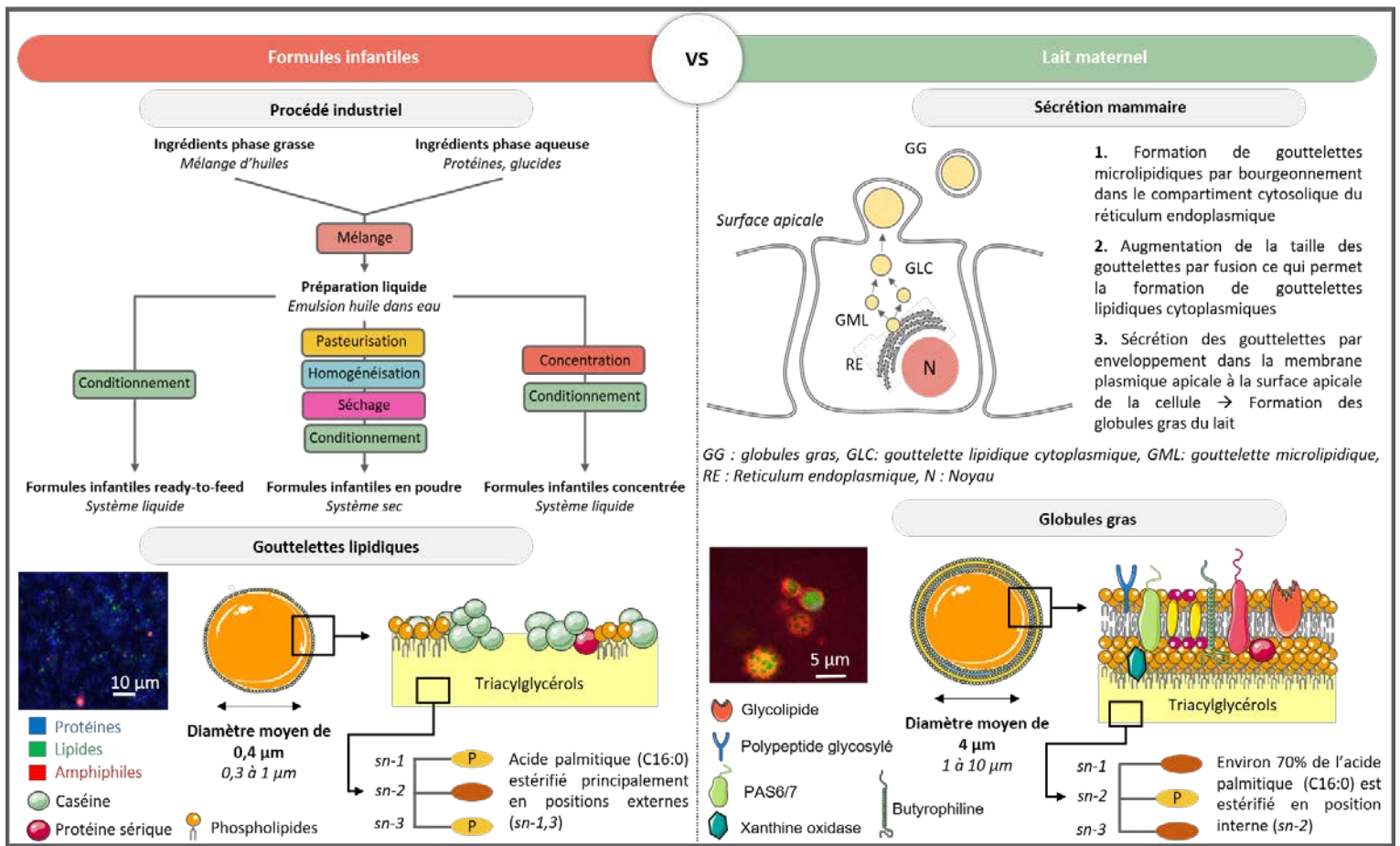


Figure 5. Comparaison de la structure lipidique des formules infantiles concentrées et du lait maternel

Adapted from (1)

1. Bourlieu C, Deglaire A, de Oliveira SC, Ménard O, Le Gouar Y, Carrière F, et al. Vers des formules infantiles biomimétiques de la structure du lait maternel et de son comportement digestif ? Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2018;53(4):218-31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2017.12.002>.