

EVALUATION DU STATUT EN VITAMINE A CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE CINQ ANS

Thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie (diplôme d'état) présentée et soutenue
publiquement par

KAMARA Baïdy

Sous la direction de M. Meïssa TOURE : Professeur

LE 26- JUILLET 2002

N° 81

Devant la commission composée de : Président : Babacar FAYE : Professeur Membres : Meïssa
TOURE : Professeur Niama DIOP SALL : Professeur Mamadou BADIANE : Maître de Conférences
Agrégé Co-Directeur : M. Alassane DIATTA : Assistant

Table des matières

..	1
Remerciement . .	3
INTRODUCTION .	5
PREMIERE PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES .	7
CHAPITRE I. – CARENCES NUTRITIONNELLES . .	7
I.1. Définition .	7
I.2. Types de malnutrition .	8
I.3. Facteurs étiologiques . .	9
I.4. Méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel . .	9
CHAPITRE II - BIOLOGIE DE LA VITAMINE A .	14
II.1. Structure chimique et Propriétés .	15
II.2. Métabolisme .	15
II.3. Aspects physiologiques .	18
II.4. Besoins . .	19
II.5. Evaluation de statut en vitamine A .	20
CHAPITRE III - PATHOLOGIE DE LA VITAMINE A . .	25
III.1. Hypervitaminose .	25
III.2. Avitaminose A .	25
III.3. Mesures curatives et préventives .	30
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL .	35
CHAPITRE I – MATERIEL ET METHODES . .	35
I-1. Cadre de l'étude .	35
I.2. Population étudiée . .	36
I.3. Enquête CAP . .	36
I.4. Mesures anthropométriques .	36
I.5. Prélèvements de sang et de lait maternel .	37

I.6. Diagnostic de l'infestation palustre .	39
I.7. – Méthode d'analyse statistique .	40
CHAPITRE II – RESULTATS .	40
II.1.- Caractéristiques de la population étudiée .	40
II.2 Résultats d'analyse par CLHP de la vitamine A. . .	41
CHAPITRE III - DISCUSSION .	43
CONCLUSION GENERALE .	49
BIBLIOGRAPHIE . .	51

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mon père Kalidou CAMARA

A ma mère Lobo DIALLO

A tous mes amis

A mes camarades de promotion

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail

Remerciement

A Monsieur Banda NDIAYE

Coordinateur Santé world Vision

Nous avons été très sensible à l'aide précieuse que vous nous avez apporté et nous tenon à vous remercier.

A Monsieur Seydou TRAORE

Maître Assistant à la Faculté des Sciences

Département de Biologie végétale

Vous avez réalisé avec professionnalisme l'analyse par

CLHP de l'ensemble de notre échantillon d'étude

Recevez ici nos sincères remerciements

A nos maîtres et juges

A notre maître et président de jury : le professeur Babacar Faye.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant la présidence de ce jury malgré vos multiples occupations. Veuillez trouvez ici, l'expression de toute notre gratitude et de nos sentiments respectueux.

A notre maître et juge : le professeur Niama DIOP SALL

Vous avez bien voulu nous accorder de votre précieux temps pour juger cette thèse malgré vos nombreuses occupations. Soyez assuré de notre profonde gratitude

A notre maître et juge : le professeur Mamadou Badiane.

Vous nous accordez un véritable privilège en acceptant avec spontanéité de juger ce travail.

La clarté de vos enseignements et votre humanisme vous valent respect et admiration de la part de vos élèves.

Veuillez trouver ici, l'expression de toute notre gratitude et de nos sentiments respectueux.

INTRODUCTION

La malnutrition, par sa morbidité et sa mortalité, constitue un réel problème de santé publique dans de nombreuses régions du globe.

Selon les organisations internationales (OMS, UNICEF, FAO, PNUD) 800 à 900 millions d'êtres humains en souffrent dans le monde avec une nette prépondérance dans les pays en voie de développement.

La malnutrition joue un rôle dans plus de la moitié des décès d'enfants dans le monde (22 ; 69 ; 95). Ses ravages s'étendent aux millions de survivants qui resteront infirmes, chroniquement vulnérables aux maladies et intellectuellement diminués.

Par conséquent, elle menace la viabilité de sociétés entières, entrave les efforts de développement et constitue une violation du droit à la survie.

Selon l'UNICEF (95 ; 97), la moitié des enfants d'Asie du Sud souffre de malnutrition.

Dans plusieurs pays du continent africain, un enfant sur trois présente une insuffisance pondérale (16 ; 59).

Le Sénégal à l'instar des autres pays les moins avancés ne fait pas exception.

Ce fléau touche surtout les groupes les plus vulnérables que sont les fœtus, les enfants de moins de trois ans et les femmes.

La malnutrition peut revêtir différentes formes qui apparaissent souvent simultanément, en symbiose, comme la malnutrition protéino-énergétique, les troubles dus à la carence en iode et les déficits en fer et en vitamine A.

L'importante prévalence et surtout la pathogénie de l'avitaminose A au cours des carences en micronutriments explique l'intérêt accordé au statut vitaminique A chez les enfants depuis quelques années (41 ; 83).

Dans ce travail, nous avons mené une enquête dont l'objectif était d'évaluer le statut vitaminique A des enfants de moins de cinq ans et des femmes allaitantes, en milieu rural Sénégalais et, d'établir les corrélations entre la rétinolémie des enfants et différents paramètres à savoir, l'âge, le sexe, l'infestation palustre, l'état nutritionnel des enfants, ainsi que le niveau de connaissance des aliments riches en vitamine A par les mères. L'évaluation a également concerné la teneur en rétinol du lait maternel, support nutritionnel le plus souvent exclusif en zones rurales avant le sevrage des enfants.

Dans la première partie, nous présenterons : les généralités sur la malnutrition, la biologie et la pathologie de la vitamine A, ainsi que les mesures curatives et préventives.

La deuxième partie sera consacrée à notre travail personnel (matériel et méthodes, résultats, discussion, conclusion générale).

PREMIERE PARTIE : DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE I. – CARENCES NUTRITIONNELLES

I.1. Définition

La définition précise de la malnutrition est rendue difficile par la multiplicité de ses facettes chimico-pathologiques mais aussi par la diversité des déterminants physico-pathologiques.

C'est ainsi que plusieurs définitions ont été proposées. Nous n'en citerons que celles relevant de consensus d'experts en particulier internationaux. Selon l'OMS la malnutrition recouvre "plusieurs maladies, chacune ayant une cause précise liée à un ou plusieurs nutriments (par exemple les protéines, l'iode et le calcium) et caractérisée par un déséquilibre cellulaire entre l'approvisionnement en nutriments et en énergie d'une part, et les besoins de l'organisme pour assurer la croissance, le maintien en état et diverses fonctions d'autre part" (65).

Elle désigne ainsi tous les troubles dus à des régimes alimentaires déséquilibrés au

plan qualitatif et ou quantitatif.

Ces données rejoignent dans le fond la définition proposée par le Service National de l'Alimentation et de la Nutrition Appliquée au Sénégal (S.A.N.A.S.) (79). Selon les experts de cette institution sénégalaise, la malnutrition serait une "pathologie qui résulte d'un excès ou d'une insuffisance d'alimentation, d'une carence spécifique en un ou plusieurs nutriments".

Néanmoins, la plupart des définitions se recoupent ou se complètent. Elles recouvrent les mêmes entités variables selon la cause, la nature, le degré de carence du ou des nutriments concernés. Ainsi reconnaît-on plusieurs types et causes de malnutrition.

I.2. Types de malnutrition

Quatre formes de malnutrition ont été distinguées par Mayer (53).

- La sous-nutrition qui est un état pathologique qui résulte de la consommation d'une quantité insuffisante de nourriture pendant une période prolongée.
- La malnutrition secondaire par dysfonctionnement du métabolisme des aliments survenant dans un contexte de maladie chronique ou de diarrhée.
- La suralimentation. C'est un état pathologique résultant de la consommation d'une quantité excessive de nourriture conduisant à un apport excessif de calories, pendant une période prolongée. L'obésité résultante, en raison de son cortège de complications, constitue un réel problème de santé publique dans les pays industrialisés.
- La carence spécifique, très fréquente dans les pays en développement, et résultant de la privation totale ou partielle d'un nutriment déterminé notamment :
 - La malnutrition protéino-calorique ;
 - Les avitaminoses ;
 - Les anémies nutritionnelles ;
 - Le goitre endémique.

En ce qui concerne la malnutrition protéino-calorique, elle désigne un ensemble de troubles caractérisés par un arrêt ou un ralentissement de la croissance staturo-pondérale chez l'enfant. Elle peut revêtir principalement deux formes.

Le marasme qui est caractérisé par une ration calorique totale insuffisante par suite d'un apport insuffisant de l'ensemble des divers nutriments (protides, lipides, glucides).

Le Kwashiorkor qui est caractérisé par un apport protéique insuffisant et souvent déséquilibré alors que l'apport calorique total est normal voire élevé.

L'une ou l'autre des deux formes englobent à des degrés variables, les autres types de carences spécifiques, les avitaminoses en particulier. Ce démembrement du concept

de malnutrition a permis l'élaboration de stratégies thérapeutiques plus ciblées tenant compte à la fois des nutriments déficitaires et des différents facteurs étiologiques.

I.3. Facteurs étiologiques

Dans la majorité des cas, la malnutrition relève de plusieurs étiologies dominées par les maladies infectieuses, les facteurs maternels, environnementaux, socio-culturels et socio-économiques. Ces divers déterminants pathogéniques génèrent et entretiennent la malnutrition qui, elle, les favorise. Le cercle vicieux ainsi formé explique la morbidité inhérente à la prévalence de la dénutrition et des affections telles que la rougeole, la tuberculose, les parasitoses, le SIDA, véritables problèmes de santé publique dans les pays sous-développés.

Le statut nutritionnel défectueux des femmes fécondes ainsi que la maternité précoce, la multiparité, la gémellité et les grossesses rapprochées prédisposent aussi l'enfant à la malnutrition. Ces facteurs maternels sont souvent relayés dans l'enfance par des interdits alimentaires (91 ; 95) et un sevrage précoce souvent maladroitement instauré (66 ; 96).

Par ailleurs, la méconnaissance des besoins alimentaires couplée à la participation précoce des enfants au plat familial agit également en faveur du déséquilibre de leur ration alimentaire.

De surcroît, ces multiples facteurs morbides surviennent dans les pays sous développés en proie à des guerres et à des catastrophes naturelles (désertification, inondation, tremblements de terre...).

Il s'y ajoute une démographie croissante par ailleurs mal répartie entre les villes et les zones rurales. Cette dualité assombrit davantage la situation alimentaire et nutritionnelle dans ces pays et entrave leurs efforts de développement.

I.4. Méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel

Plusieurs indicateurs ou marqueurs permettent d'évaluer l'état nutritionnel au sein d'une communauté.

Deux méthodes d'évaluation peuvent être distinguées :

- Les méthodes directes ;
- Les méthodes indirectes.

I.4.1. Les méthodes directes

Plusieurs méthodes directes sont utilisées pour évaluer l'état nutritionnel des enfants :

- L'examen clinique,
- Les épreuves biochimiques,

- Les examens biophysiques,
- Les mensurations anthropométriques,
- Les enquêtes de consommation alimentaire.

L'examen clinique

1.

Il a toujours été et demeure une importante méthode simple, pratique et peu coûteuse, pour évaluer l'état nutritionnel.

Il s'agit essentiellement d'observer les altérations, considérées comme liées à un défaut de nutrition, qui apparaissent à l'inspection ou à la palpation des tissus épithéliaux superficiels, notamment au niveau de la peau, des yeux, des cheveux et de la muqueuse buccale, ou à l'examen d'organes voisins de la surface du corps, tels que les parotides et la thyroïde.

Les explorations biochimiques

1.

Les examens biochimiques sont surtout intéressants dans la détection précoce de la malnutrition protéino-énergétique modérée avant l'apparition des signes cliniques. Plusieurs études indiquent que la malnutrition légère et modérée entraînent proportionnellement des risques bien plus élevés de mortalité infantile que la malnutrition grave (11 ; 102).

Dans les pays en voie de développement, un grand nombre d'enfants souffrent de malnutritions frustes (12) et sont donc les candidats les plus concernés aux examens biochimiques. Les paramètres biologiques les plus couramment proposés tant au niveau de l'individu qu'au niveau d'une population comprenant :

- La mesure d'indice de composition corporelle (38)

Parmi les indices de composition corporelle, la mesure de la créatinine sur les urines de 24 ou 72 heures a été la plus utilisée. Mais cette mesure se heurte à des obstacles pratiques dont la collecte répétée d'urines sur 24 heures.

- La mesure du taux circulant de certaines protéines

viscérales principalement sécrétées par le foie :

- Albumine
- Transferrine
- Préalbumine (Transthyrétine)

Des valeurs plasmatiques d'albumine entre 2,1 et 3,5 g/100 ml, de transferrine entre 100 et 200 mg/100 ml, de transthyrétine entre 5 et 15 mg/100 ml sont considérées comme le reflet d'une malnutrition marginale à modérée (3 ; 45).

- Protéine liant le rétinol (Rétinol Binding-Protein (RBP))

- Les somatomédines (98)
- Apolipoprotéine A₁

L'apolipoprotéine A₁ peut être un indicateur plasmatique de choix dans la surveillance du statut nutritionnel chez les enfants vivant dans des zones où les infections et les maladies parasitaires sont endémiques. Elle permet aussi de diagnostiquer précocement la malnutrition protéino-énergétique, et de détecter les formes peu sévères qui ne sont pas détectées par les tests anthropométriques (90).

Mesure de certains paramètres hématologiques

- Taux d'hémoglobine
- L'hématocrite
- Le Fer sérique

Les examens biophysiques 1.

Il est parfois intéressant de pratiquer l'examen radiographique sur un échantillon lorsque les signes physiques et d'autres circonstances font soupçonner le rachitisme, l'ostéomalacie, la fluorose ou le béri-béri. Des épreuves des fonctions physiques sont effectuées pour préciser les effets de différents états de carence sur l'acuité visuelle, l'adaptation à l'obscurité, la fragilité capillaire, l'adaptation nerveuse, l'aptitude physique, la coordination musculaire, etc...

Les techniques biophysiques sont rarement possibles dans les enquêtes systématiques de populations entières.

Mensurations anthropométriques 1.

L'anthropométrie ou "mesure du corps" est de plus en plus utilisée pour l'évaluation de l'état nutritionnel, en particulier chez les enfants et les adolescents car :

- elle est simple ;
- elle fournit une bonne approche des contraintes au bien-être de l'homme ;
- elle donne une excellente prédiction de la morbidité et de la mortalité au niveau individuel et collectif ;
- elle donne des indications appropriées du succès ou de l'échec des interventions.

Les mensurations fondamentales sont : le poids, la taille (ou stature), la longueur (ou taille couchée), le périmètre brachial, le tour de tête, le tour de poitrine, le plis cutané tricipital ou sous scapulaire.

Les différents paramètres, à l'exception du périmètre brachial, pris isolément, ne renseignent pas sur l'état nutritionnel. Ils doivent être combinés sous forme d'indices.

- Signification des indices

* Indice Taille / Age

C'est la taille mesurée comparée à la taille "idéale" correspondant à l'âge du sujet.

C'est un indice de malnutrition chronique (Stunting), et une taille trop petite pour un âge donné dénombre un retard de croissance.

La taille-pour-âge ne varie pas beaucoup en fonction de la saison parce qu'un enfant ne peut pas "perdre" de taille. Cet indice mesure plutôt les effets à long terme d'un manque d'alimentation adéquate ou de maladie répétée ou chronique.

* Indice Poids / Taille

C'est le poids mesuré comparé au poids "idéal" correspondant à la taille mesurée du sujet. Cette mesure est très utile quand l'âge ne peut être déterminé avec précision.

Cet indice reflète la situation nutritionnelle actuelle d'un enfant et peut donc beaucoup varier d'une saison à une autre (s'il y a par exemple certaines carences saisonnières) ou à cause d'une maladie récente. Un enfant qui est trop léger pour sa taille souffre d'émaciation (Wasting) ou est trop maigre.

* Indice Poids / Age

C'est le poids mesuré comparé au poids "idéal" correspondant à l'âge du sujet. C'est une sorte de combinaison des deux indices déjà présentés. Par exemple, il est difficile de distinguer si un enfant trop léger pour son âge (enfant souffrant d'insuffisance pondérale) est dans cet état parce qu'il a une taille qui est trop petite pour son âge ou parce qu'il a un poids qui est trop léger pour sa taille.

Un poids insuffisant pour l'âge peut être rapporté à un épisode aigu ou chronique de malnutrition.

- Périmètre Brachial

Le périmètre brachial est relativement stable chez les enfants âgés de 12 à 59 mois et ne nécessite donc pas d'être mis en relation avec l'âge. Cette mesure est principalement utilisée pour dépister des enfants à haut risque de mortalité. Du fait de sa rapidité d'exécution et de sa bonne corrélation avec les risques de mortalité, il est couramment utilisé en situation d'urgence (46).

- Expression des indices

Si on prend les paramètres : sexe, âge, poids et taille :

* Indice Poids selon l'âge ou P/A en %

Poids mesuré

$P/A = 100 \times \text{-----}$

Poids médian d'un sujet de même sexe et de même âge de la population de référence.

* Indice poids selon la taille ou P/T en %

Poids mesuré

$P/T \% = 100 \times \text{-----}$

Poids médian d'un sujet de même sexe et de même taille de la population de référence.

* Indice de Quetelet ou Indice de corpulence ou Body

Mass Index (BMI)

BMI = Poids / Taille ² (en Kg / m²)

* Indice taille selon l'âge ou T/A en %

Taille mesurée

T/A = 100 x -----

Taille médiane d'un sujet de même sexe et de même âge de la population de référence.

A partir d'un ou plusieurs indices, différents seuils ont été proposés pour caractériser l'état nutritionnel de l'enfant.

- Classifications

Dans la littérature, on rencontre plusieurs classifications de la malnutrition protéino-énergétique (MPE) parmi lesquelles :

- La classification de Gomez (1956), c'est la plus utilisée pendant longtemps ;
- La classification de JELIFFE (1966) ;
- La classification de Welcome Working Party (1969) ;
- La classification de BENGGOA (1970).

* Classification de Gomez (1956)

Elle est basée sur l'indice Poids/Age en pourcentage (P/A%).

P/A %	Classe
> 90	Normal
90 – 76	MPE 1 ^{er} degré (marginale)
79 – 61	MPE 2 ^{ème} degré (modérée)
< 60	MPE 3 ^{ème} degré (sévère)

* Classification de JELIFFE (1966)

Elle est semblable à celle de Gomez mais utilise des intervalles de 10% qui sont équivalents à une déviation standard.

P/A %	Classe
> 80	Normal
80 – 70	MPE 1 ^{er} degré
70 – 60	MPE 2 ^{ème} degré
< 60	MPE 3 ^{ème} degré

* Classification de Wellcome Working Party (1969)

Elle est basée sur l'indice P/A % et sur la présence ou non des œdèmes.

	Œdèmes	
P/A %	Présents	Absents
80 - 60	Kwashiorkor	Dénutrition
< 60	Kwashiorkor marasmique	Marasme

* Classification de BENGOA (1970)

Elle est identique à celle de Gomez à la seule différence que les enfants qui présentent des œdèmes doivent être classés dans le 3^{ème} degré quel que soit le P/A.

Les enquêtes de consommation alimentaire

1.

La consommation alimentaire s'évalue au niveau national en dressant un bilan des disponibilités qui tient compte de la production, des stocks, des exportations et importations, de l'alimentation animale, des semences et des pertes. Connaissant le chiffre de la population, on peut évaluer la consommation moyenne par habitant. Cette méthode suppose l'existence de services de statistiques bien structurés et, pour cette raison, se heurte en Afrique à de nombreuses difficultés. En outre, elle ne rend pas compte des variations qui existent à l'intérieur d'un pays ou d'un groupe.

Les enquêtes de consommation alimentaire s'appliquent, elles, à des groupes plus restreints et, répétées en divers endroits d'un territoire elles peuvent servir à recouper les indications fournis par les statistiques nationales (91).

I.4.2. Les méthodes indirectes

L'évaluation de l'état nutritionnel des populations peut également se faire par des bilans indirects :

- Taux de mortalité par âge.
- Registres des causes de décès.
- Statistiques des services de santé.

Toutes ces méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel, généralement conçues pour un travail sur le terrain, ont pour but de fournir, à un niveau global et dans les grandes lignes, une documentation permettant un diagnostic nutritionnel pour les groupes entiers. Il est important de noter que la malnutrition protéino-calorique s'associe souvent aux avitaminoses, en particulier l'avitaminose A. En outre, les enfants gravement malnutris sont très exposés au risque de cécité consécutive à celle-ci (63). Ceci montre que la vitamine A ou rétinol est un nutriment essentiel au bon fonctionnement de l'organisme et à la prise en charge de la malnutrition.

CHAPITRE II - BIOLOGIE DE LA VITAMINE A

II.1. Structure chimique et Propriétés

II.1.1. Structure chimique

La vitamine A ou rétinol est un alcool à longue chaîne qui comporte un noyau bêta-ionone. Le trans-rétinol est la forme biologique la plus active. Plusieurs isomères sont possibles chimiquement, mais un seulement semble avoir une importance pratique : le 11-cis-rétinol dont l'activité biologique relative n'atteint que 75% de celle du précédent.

Il existe de nombreux dérivés du rétinol : aldéhydes, acides, esters. Dans la nature, on trouve la vitamine A essentiellement sous forme d'esters d'acide gras.

Les provitamines A sont des caroténoïdes ayant une activité biologique comparable à celle de la vitamine A. Le plus important est le trans-bêta-carotène. Il est composé de deux noyaux bêta-ionone reliés par une longue chaîne.

Formule brute du rétinol : $C_{20}H_{30}O$

Formules développées : (Tableau I)

II.1.2. Propriétés physico-chimiques

Le trans-rétinol se présente sous forme de cristaux jaune pâle, prismatiques ou en aiguilles.

Le trans-rétinol et ses esters (acétate et palmitate) sont insolubles dans l'eau mais facilement solubles dans l'éther, le chloroforme, l'acétone, les graisses et les huiles.

Ils sont rapidement dégradés par la lumière, l'oxygène et les acides.

II.2. Métabolisme

L'alimentation apporte de la vitamine A sous différentes formes. Les produits d'origine animale (le foie, le jaune d'œuf, les produits laitiers, etc.) contiennent des rétinyl esters, principalement du palmitate. Les végétaux (légumes verts feuillus, huile rouge de palme, les fruits jaunes etc.) contiennent des caroténoïdes dont le plus important est le bêta-carotène (51 ; 60 ; 73).

La valeur biologique relative de ces différentes substances étant autrefois exprimée en unités internationales (UI) d'activité vitaminique A, une UI équivalent à 0,3 µg de rétinol ; 0,55 µg de palmitate de rétinyle ; 0,6 µg de β-carotènes ou 1,2 µg d'autres caroténoïdes provitaminiques A.

En 1967, un comité d'experts de la FAO et de l'OMS avait suggéré qu'une proportion de 6 µg all-trans β-carotène dans la nourriture est équivalente à 1µg all-trans-rétinol (32).

Il faut donc environ 6 fois plus de β-carotène provitaminique A (en Poids) que de rétinol pour obtenir le même effet.

Absorption

Dans l'estomac, les rétinyl esters et les caroténoïdes sont libérés des protéines alimentaires.

Ils sont ensuite hydrolysés dans l'intestin grêle sous l'action conjuguée de la bile et des enzymes pancréatiques.

Après cette hydrolyse, le rétinol et les caroténoïdes sont incorporés aux micelles formées sous l'influence de sécrétions biliaires et absorbés par un mécanisme actif dans la partie supérieure de l'intestin grêle.

Le rétinol et les caroténoïdes absorbés sont métabolisés à l'intérieur de la cellule intestinale.

La majorité du rétinol absorbé est réestérifié en palmitate et incorporé aux chilomicrons.

Les caroténoïdes sont partiellement hydrolysés en rétinol par une dioxygénase. Le rétinol est ensuite réduit en rétinol et également incorporé aux chilomicrons.

Ces chylomicrons sont excrétés dans la lymphe qui rejoint la circulation générale par le canal thoracique.

Une petite quantité de rétinol et de bêta-carotène passe dans la circulation sans subir de modification.

Chez un sujet normal, 80 à 90% de la vitamine A et 50 à 60% des caroténoïdes de la ration alimentaire sont absorbés.

- Distribution

Les rétinyl esters plasmiqes sont captés par les cellules hépatiques et le rétinol est libéré par une hydrolase.

Le rétinol se lie à un transporteur spécifique cytoplasmique, la Retinol Binding-Protein cytoplasmique (RBPC), qui le transporte vers un site de stockage : globules lipidiques des hépatocytes et des lipocytes (cellules de Ito).

Le foie contient 90% de la vitamine A de l'organisme chez un sujet normal. 30 à 60% de la quantité absorbée chaque jour sont mis en œuvre dans le foie. Les autres organes tels les surrénales, le poumon, le rein, la peau, l'intestin grêle en contiennent des quantités négligeables (6).

- A partir du foie, le rétinol est libéré, en fonction des besoins, dans la circulation sanguine. Il est alors lié à une protéine spécifique de transport produite par le foie, la Retinol Binding-Protein plasmatique (RBPp). Ce complexe 1:1 est désigné sous le nom d'holo-RBP. Dans le sérum, le complexe rétinol-RBP se lie à la transthyrétine, grosse protéine également synthétisée dans le foie. Le complexe ainsi formé constitue la principale forme circulante de vitamine A.

- A l'intérieur de la cellule, le rétinol et ses dérivés peuvent emprunter différentes voies métaboliques :

Synthèse d'esters de vitamine A :

Rétinol —→ rétinyl esters

Synthèse de dérivés phosphorylés :

Rétinol —→ rétinyl phosphate

Synthèse de glucuronides :

Rétinol —→ rétinyl glucuronides

Oxydation du rétinol :

Rétinol →→→ rétinol

Formation d'une base de Schiff :

Le rétinol peut former une base de Schiff en formant une liaison avec le radical amine (NH₂) d'une protéine, par exemple l'opsine.

Rétinol + opsine —→ rhodopsine

Oxydation du rétinol :

Rétinol —→ acide rétinoïque

Transformation en données glucuronides :

Acide rétinoïque —→ glucuronides

Plusieurs protéines de transport ont été isolées dans la cellule ; elles sont spécifiques de certains dérivés :

- La Rétinol Binding-Protein cytoplasmique ou RBPc ;
- La Rétinaldéhyde Binding-Protein cytoplasmique ou RALBPc ;
- La Rétinoïc Acid Binding-Protein cytoplasmique ou RABPc
- Ces protéines transportent les différents dérivés au niveau de leur site d'action.
- Elimination

Environ 10 à 20% de la vitamine A ingérée n'est pas absorbée et est éliminée dans les selles. 20 à 60% de la fraction absorbée est dégradée en différents métabolites à partir de l'acide rétinoïque. Ils sont ensuite éliminés en quantités équivalentes dans les selles et dans les urines.

Certains métabolites excrétés dans la bile notamment les produits glucuronoconjugués subissent un cycle enterohépatique (6).

La demi-vie de la vitamine A est d'environ quatre à cinq mois.

Source : Le Grusse J., Watier B. (1993)

Source : Le Grusse J., Watier B. (1993)

Source : Le Grusse J., Watier B. (1993)

II.3. Aspects physiologiques

II.3.1. Fonctions de la vitamine A

Vitamine A et vision 1.

L'adaptation à l'obscurité est un phénomène physico-chimique lié à la présence dans les bâtonnets de la rétine, de rhodopsine, pigment photosensible dont la décomposition par la lumière de faible intensité déclenche un influx nerveux.

Sa synthèse se fait à partir du 11-cis-rétinol qui est fourni, d'une part par la décomposition de la rhodopsine elle-même, et de l'autre par la transformation du rétinol d'origine plasmatique (13 ; 43).

La vision des formes et des couleurs se fait au niveau des cellules en cône de la rétine, grâce à la présence de trois pigments photosensibles qui diffèrent par leur spectre d'absorption : les iodopsines.

Ces pigments sont également synthétisés à partir du 11-cis-rétinol et d'une protéine : la photopsine.

Vitamine A et différenciation cellulaire 1.

L'acide rétinoïque possède deux récepteurs nucléaires (70), homologue des récepteurs nucléaires stéroïdiens, thyroïdiens et vitamine D, par ce système. Ce mécanisme agirait ainsi directement sur l'expression du gène.

Ce mécanisme essentiel montre l'importance de la vitamine A dans la régulation et la différenciation cellulaire.

Vitamine A et immunité 1.

On connaît encore très mal l'influence positive de la vitamine A sur les mécanismes immunitaires. Mais les études expérimentales sur les animaux confirment et précisent les observations faites en médecine humaine. Les animaux carencés en vitamine A sont nettement plus sensibles que les animaux témoins aux infections respiratoires, aux salmonelloses, à la tuberculose, aux maladies virales (24).

Autres fonctions cellulaires 1.

Les dérivés de la vitamine A jouent un rôle dans de nombreux autres processus physiologiques liés, plus ou moins directement, aux processus de différenciation : croissance cellulaire, synthèse protéique.

La vitamine A pourrait également jouer un rôle dans les défenses non spécifiques contre les xénobiotiques (médicaments, polluants...) en intervenant dans l'activité de certaines enzymes, notamment le cytochrome P₄₅₀ (51).

Un rôle antinéoplasique a été suggéré à travers plusieurs études (6 ; 43).

II.3.2. Mécanisme d'action

Plusieurs mécanismes d'action moléculaire ont été mis en évidence.

- Interconversion entre deux isomères

L'interconversion entre le rétinol trans et l'isomère 11-cis-rétinol est à la base du mécanisme moléculaire de la vision (figure 4, page 28).

- Action au niveau du noyau

Le rétinol, capté par la cellule cible, est transformé en acide rétinoïque puis transporté par la RABPc dans le noyau. Celui-ci entraîne la production d'un ARN messager qui code pour la synthèse d'une protéine spécifique. Ce mécanisme d'action est comparable à celui des hormones stéroïdes (figure 5, page 29).

- Action membranaire

La vitamine A est capable de pénétrer à travers les membranes cellulaires et d'en modifier la structure. Cette propriété pourrait permettre le passage d'enzymes à travers les membranes (71).

- Synthèse des glycoprotéines

La vitamine A pourrait agir comme transporteur de sucre et induire la synthèse de glycoprotéines. Le rétinyl phosphate peut fixer une molécule de mannose provenant du GDP-mannose et le transférer à une protéine accepteuse (51).

Ce mécanisme reste controversé.

Source : Le Grusse J., Watier B. (1993)

Trans-rétinol-RBPp SANG

II.4. Besoins

Les besoins ont été établis sur des données qui sont les résultats d'une comparaison entre la symptomatologie clinique de la carence, les niveaux biochimiques de la vitamine A (plasma, foie) et les apports alimentaires sous les différentes formes.

Les besoins sont compris, selon l'âge, le sexe et l'état physiologique, entre 180 et 450 µg de rétinol par jour (ou l'équivalent).

Quand l'apport est supérieur aux besoins, l'excédent est stocké dans le foie dont les réserves augmentent.

Quand l'apport de vitamine A est au contraire inférieur aux besoins, les réserves hépatiques sont mobilisées de façon à maintenir le taux de rétinol sérique à une valeur normale (soit nettement supérieure à 300 µg/l). Lorsque les quantités ingérées restent faibles pendant une longue période, le stock hépatique s'épuise, le taux de rétinol sérique diminue et le fonctionnement cellulaire est altéré, ce qui entraîne des anomalies au niveau de la différenciation, ainsi que d'autres effets physiologiques et des signes cliniques de carence (anémie, baisse de la résistance aux infections, etc.). Ces effets se manifestent au bout d'un délai variable, qui dépend de la quantité de vitamine A (ou de précurseurs) ingérée, de l'importance des réserves hépatiques préexistantes et du taux d'utilisation de la vitamine par l'organisme.

Chez l'adulte, malgré des apports insuffisants, l'avitaminose ne devient patente qu'en cas d'atteinte hépatique, de malabsorption (sprue) ou d'augmentation des besoins (grossesse, allaitement). C'est entre l'âge de six mois et six ans que la carence en vitamine A est la plus fréquemment observée en raison :

- des faibles réserves hépatiques à la naissance ;
- de la pauvreté du lait maternel en vitamine A ;
- des besoins élevés liés à la croissance ;
- des troubles digestifs ;
- de la malnutrition protéique.

II.5. Evaluation de statut en vitamine A

Cette évaluation peut être réalisée par des examens ophtalmologiques et biochimiques.

II.5.1 - Diagnostic ophtalmologique

II.5.1.1. L'examen à la lampe à fente

Il permet de mettre en évidence les anomalies de la cornée : atrophie conjonctivale, tâches de Bitot, Kératite ponctuée.

II.5.1.2. Le test d'adaptation à l'obscurité

Cet examen permet de dépister l'atteinte rétinienne appelée héméralopie.

L'héméralopie ou cécité crépusculaire, défaut d'adaptation à l'obscurité, est la première manifestation fonctionnelle mesurable de la carence en vitamine A. Elle résulte du ralentissement de la régénération de la rhodopsine dans les zones externes des bâtonnets après une exposition à la lumière ; ce qui entraîne un retard de l'adaptation à l'obscurité.

Ce test consiste d'abord à exposer le patient à une lumière vive, dans le but d'épuiser la rhodopsine, puis à le mettre dans l'obscurité où on lui présente des objets faiblement éclairés.

En traçant des courbes adaptométriques, on constate qu'il faut parfois plusieurs heures d'adaptation à l'obscurité avant qu'un sujet carencé en vitamine A ne perçoive les faibles luminances alors qu'il ne faut que trente minutes à un individu normal.

Il s'agit en fait d'une véritable exploration fonctionnelle du statut en vitamine A, qui analyse les conséquences visuelles d'une carence.

Cet examen met en évidence un signe précoce, mais il est difficile à réaliser chez le jeune enfant. On peut lui substituer l'électrorétinogramme ou la mesure des potentiels évoqués visuels (32 ; 64).

Il s'agit d'un test rapide, non invasif et qui présente un haut degré d'acceptabilité.

II.5.1.3. Le test d'impression oculaire

Il s'agit d'une technique histologique sensible pour l'identification d'une métaplasie Kératinisante de la conjonctive, forme de métaplasie microscopique beaucoup plus fréquente que la tâche de Bitot qui en est l'expression (83).

En général, lors d'une carence en vitamine A, l'intégrité des cellules épithéliales de la conjonctive est affectée. La présence de vitamine A permet aux cellules souches de se transformer en cellules à mucus "goblet cells" avec conservation de l'épithélium de type cylindrique. En examinant la morphologie des cellules épithéliales recueillies sur un morceau de papier-filtre appliqué sur la conjonctive, il est possible d'évaluer les modifications associées à la carence en vitamine A.

Une empreinte normale montrera des couches de petites cellules épithéliales et une grande quantité à mucus. En cas de carence, les cellules épithéliales sont aplaties et agrandies, et les cellules à mucus se raréfient ou sont totalement absentes (15 ; 55).

Le test d'impression oculaire est en général bien accepté sur le terrain chez les enfants de plus de trois ans (16 ; 64).

En général, les échantillons sont prélevés au moyen d'un dispositif spécial qui permet d'appliquer sur l'œil une petite bande de papier-filtre de porosité standard, et de la retirer par aspiration dans le même geste.

Après prélèvement, on peut choisir une des deux méthodes de traitement des échantillons :

- Test d'impression oculaire transférée.
- Test d'impression oculaire avec lecture sur papier.

Ce test doit être confié exclusivement à des personnes ayant reçu une formation pratique spécialisée et être exécuté selon une procédure normalisée garantie de la qualité.

II.5.2 - Dosage direct

On peut explorer le statut biologique en vitamine A de différentes façons.

II.5.2.1. Dosages sanguins

II.5.2.1.1. Dosage du rétinol plasmatique ou sérique

La vitamine A circule dans le sang sous forme de rétinol lié à une protéine porteuse spécifique, la RBP, qui est à son tour liée à la transthyrétine. On trouve également un ester de rétinyle, mais à de faibles concentrations sauf après administration d'un supplément de vitamine A ou après absorption d'un repas riche en cette vitamine.

Le rétinol sérique n'est pas un indicateur fiable pour le diagnostic de la carence en vitamine A au niveau individuel. En revanche, sa distribution de fréquence dans une population peut apporter des informations utiles.

L'inconvénient qu'il y a à utiliser le taux de rétinol sérique comme indicateur de l'état vitaminique A est qu'il est abaissé lors d'infections aiguës et d'infections chroniques sous-jacentes (30).

Le rétinol peut être dosé dans le sérum par chromatographie liquide à haute performance (CLHP), par fluorimétrie ou par spectrophotométrie UV (36).

La CLHP est la méthode de choix en raison de sa spécificité et de sa disponibilité mais elle est également la plus coûteuse et la plus difficile à pratiquer compte tenu des conditions de travail de nombreux laboratoires des pays en développement. Les méthodes colorimétriques sont déconseillées par l'OMS.

Les valeurs normales sont supérieures à 300 µg/l. En cas de carence, les taux sont inférieurs à 100 µg/l. Cependant, il s'agit d'un signe tardif de carence car la rétinolémie reste longtemps normale grâce à la distribution progressive des réserves hépatiques.

II.5.2.1.2. Dosage de la Rétinol Binding-Protein plasmatique (RBPp)

Certains chercheurs estiment que, d'après les données actuelles, la RBP dans le sérum pourrait remplacer le rétinol sérique comme indicateur (59 ; 64). Toutefois, avant de recommander l'emploi de cette mesure dans les enquêtes, il faudra confirmer sa fiabilité dans les populations où la malnutrition protéino-énergétique sévit à des degrés divers de même que les infections aiguës et chroniques.

La RBP peut être mesurée par titrage immuno-enzymatique (ELISA), mais aucune technique de mesure fiable n'est encore disponible sur le marché. On peut également mesurer la RBP par titrage immunologique, mais les seules techniques disponibles sur le marché sont chères. Des méthodes en cours de développement utilisent une goutte de sang recueillie sur papier filtre pour l'analyse de la RBP ou du rétinol. Si elles se révèlent fiables, elles permettront, dans les pays en développement de recueillir plus facilement des données qu'actuellement.

Le taux normal de holo-RBP est de 40-50 µg/ml chez l'adulte. Au cours d'une carence, la RBPp totale diminue de 50% et la majorité se trouve sous forme libre. Cependant, il s'agit également d'un signe tardif.

II.5.2.2. Dosage hépatique

Le foie étant le principal site de stockage, le dosage du rétinol hépatique est la meilleure méthode d'évaluation du statut vitaminique.

Chez l'individu normal, la concentration est de 20-200 µg/g de tissu. Cependant, ce dosage nécessite une biopsie hépatique et ne peut donc être utilisé de façon courante.

II.5.2.3. Dosage du rétinol dans le lait maternel

La teneur du lait maternel en vitamine A est un indicateur unique du bilan vitaminique A, car elle donne des renseignements à la fois sur l'état vitaminique de la mère et sur celui du nourrisson allaité au sein (88).

La sécrétion de vitamine A dans le lait est directement liée au statut vitaminique maternel, au moins lorsqu'il est insuffisant.

La teneur du lait maternel en vitamine A sert également d'indicateur du bilan vitaminique prévisible du nourrisson.

Les échantillons de lait seront recueillis chez la mère un à huit mois après l'accouchement, de façon à éviter les prélèvements de colostrum et de lait de transition. Pendant cette période, la composition du lait est relativement stable (62) et constitue vraisemblablement la source principale de vitamine A alimentaire chez le nourrisson ; les aliments de complément ne contribuant au mieux que pour une petite partie.

On peut mesurer la concentration de rétinol dans le lait après saponification, par CLHP, par spectrophotométrie ou par fluorimétrie de la même façon que pour doser le rétinol sérique.

II.5.3 - Explorations fonctionnelles

II.5.3.1. Le test « Relative – Dose – Response » (RDR) (92)

Le RDR se base sur le fait que dans les états de carence en vitamine A, il survient une accumulation d'apo-RBP dans le foie. L'administration orale de vitamine A entraîne une libération d'holo-RBP. Le niveau de réponse reflété par le taux sérique de rétinol cinq heures après administration de rétinol dépend du statut en vitamine A du sujet. En effet, après administration d'une dose orale suffisante, le rétinol n'apparaît dans le plasma en quantité significative que lorsque les taux hépatiques de rétinol endogène sont insuffisants. D'après les données actuelles, cela se produit lorsque les réserves hépatiques de vitamine A sont inférieures à 0,07µmol/g.

Le RDR s'exprime en pourcentage selon la formule suivante :

$$\text{RDR} = \frac{A_5 - A_0}{A_5} \times 100$$

A_5
(A_0 = Taux de rétinol sérique à jeun ;

A_5 = Taux de rétinol sérique cinq heures après l'administration).

Cependant, ce test n'est pas validé en cas de malnutrition protéique sévère ou modérée, et n'est pas bien accepté sur le terrain.

C'est ainsi qu'il a été modifié en administrant le 3,4-didéhydro-rétinol (appelé déhydrorétinol, vitamine A_2 , ou DR). C'est le « Modified Relative-Dose-Response » (MRDR) (37).

Concentration de DR dans le sérum

Concentration de R dans le sérum

(DR = déhydrorétinol ; R = rétinol)

Comme le RDR, le MRDR présente quelques inconvénients. Le déhydrorétinol libre est instable après extraction du sérum, et doit par conséquent être soigneusement protégé de la lumière et analysé immédiatement par CLHP. Le déhydrorétinol n'est pas disponible dans le commerce et doit être soit synthétisé, soit isolé directement à partir d'huile de foie de poissons d'eau douce.

II.5.3.2. Test dose-réponse sérique à 30 jours (+ S30DR) (31)

Au niveau d'une population, les principes de base du +S30DR sont les mêmes que ceux du RDR et du MRDR. Ainsi, une population ayant avant intervention un nombre significatif de sujets carencés en vitamine A d'après la courbe de distribution des taux sériques, répondra à une amélioration du bilan vitaminique A par un déplacement de la partie gauche de la distribution, qui apparaît 30 à 40 jours (ou plus tard selon le type de programme) après la mise en œuvre d'un programme d'intervention. Cette approche a été souvent adoptée pour évaluer les programmes de supplémentation par des doses massives. Elle repose sur l'hypothèse selon laquelle, au niveau d'une population, un nombre significatif de sujets a un taux de vitamine A inférieur aux taux homéostatiques qui seraient observés si leur statut vitaminique A étant normal. Cet indicateur est particulièrement utile pour surveiller l'efficacité des programmes d'intervention visant à améliorer le bilan vitaminique A dans une population ou une région donnée.

Cette méthode est plus acceptable que le RDR, qui exige deux prélèvements à 5 heures d'intervalle. En revanche, contrairement au RDR ou au MRDR, qui peuvent être évalués au niveau individuel, le +S30 DR ne peut être interprété qu'au niveau d'une population. Le +S30DR se calcule par la formule : dans laquelle T_1 est le taux sérique de vitamine A 30 à 45 jours après l'intervention, et T_0 le taux de référence (taux sérique avant l'intervention).

II.5.4 - Enquête alimentaire

Les indications concernant le régime alimentaire antérieur ne permettent pas, à elles seules, de connaître la prévalence ou la gravité de la carence en vitamine A dans une collectivité.

Néanmoins, la connaissance du régime alimentaire des enfants carencés en vitamine A (particulièrement ceux qui sont porteurs d'une xérophtalmie évolutive) et de leurs

familles est indispensable pour déterminer les causes de la carence et élaborer un programme approprié visant à accroître la consommation d'aliments riches en vitamine A.

Si l'on a des raisons de penser que l'enrichissement d'une denrée de consommation courante peut constituer un mode d'intervention efficace, il faut que l'enquête alimentaire porte également sur les denrées susceptibles d'être ainsi enrichies.

CHAPITRE III - PATHOLOGIE DE LA VITAMINE A

III.1. Hypervitaminose

Les cas d'hypervitaminose décrits sont le plus souvent dus à des erreurs nutritionnelles ou à des prescriptions non médicales de vitamine A.

Le risque d'accidents d'hypervitaminose existe pour des doses de 20 à 50 fois plus importantes que celles qui sont recommandées quotidiennement. L'Hypervitaminose A peut se présenter sous deux formes cliniques :

- La forme aiguë qui se manifeste rapidement et montre des réactions spécifiques chez les nourrissons et les enfants : Hypertension intracrânienne avec bombement de la fontanelle ; Céphalées ; Troubles digestifs ; Troubles de la coordination des mouvements.
- La forme chronique, plus fréquente, se caractérise par : Céphalées avec irritabilité et trouble du sommeil ; Troubles digestifs ; Asthémie ; Sécheresse et desquamation de la peau ; Hépatomégalie ; Chez l'enfant ou l'adolescent, soudure des cartilages de conjugaison provoquant un arrêt de la croissance staturale.

La démonstration d'une intoxication se fait par le dosage hépatique : des taux atteignant 3200 µg de vitamine A par gramme de foie ont été décrits.

Il semble que la présence de rétinyl-esters en quantité importante dans le sang puisse être un indice d'intoxication (82).

III.2. Avitaminose A

III.2.1. Données épidémiologiques

Deux situations peuvent être individualisées :

Celle des pays en voie de développement et celle des pays industrialisés.

Pays en voie de développement 1.

L'avitaminose A est répandue dans les communautés pauvres d'Asie : Chine (52), Népal

(42), Vietnam (100), Pakistan (67).

Elle est moins fréquente,

- en Amérique latine : EL Salvador (85)
- en Afrique du Nord : Egypte (28), Maroc (2).

Elle est rare,

* en Afrique Noire : Nigéria (1), Sénégal (16 ; 39).

* Aux Antilles.

La cause de la carence en vitamine A peut être passablement complexe et dépend de la nature et de la quantité de vitamine et de provitamines ingérées, ainsi que des capacités d'absorption, de transport et de stockage du sujet et de ses besoins métaboliques.

La xérophtalmie, cause principale de cécité (34), touche essentiellement le nourrisson et l'enfant jusqu'à cinq à six ans.

Les enfants naissent avec des réserves limitées de vitamine A, plus encore quand la mère est elle-même carencée. A l'âge de 4-6 mois, l'enfant a besoin de recevoir en supplément des aliments riches en vitamines ou provitamines. Diverses raisons, principalement l'ignorance, le coût des produits ou des difficultés d'approvisionnement, font que ces aliments risquent de ne pas être donnés à l'enfant en quantités suffisantes.

Les enfants sont également plus exposés au risque d'avitaminose A à cause des infestations et infections intestinales (parasitoses digestives, sprue tropicale) qui diminuent l'absorption de la vitamine, des infections respiratoires (la tuberculose et la rougeole) qui accroissent la demande métabolique. Si l'enfant souffre déjà de carence protéique, le transport, le stockage, et l'utilisation sont altérés à cause de la synthèse réduite des protéines impliquées dans le métabolisme de la vitamine A (RBP et dioxygénase).

Il arrive que les mêmes facteurs, ou des facteurs voisins, soient responsables d'une carence en vitamine A chez des sujets plus vieux. C'est particulièrement le cas pour les réfugiés, les prisonniers et les étudiants qui souffrent de privations similaires (par exemple de mauvaises conditions sanitaires, une carence nutritive) et les malades atteints de malabsorption chronique ; il existe alors un risque de xérophtalmie cécitante ou d'autres conséquences graves de la carence en vitamine A.

Les garçons sont souvent plus exposés à la xérophtalmie que les filles (83). Toutefois, dans la plupart des sociétés et des cultures, le risque de xérophtalmie cécitante grave (ulcération cornéenne et kératomalacie) est identique pour les deux sexes ; en outre, l'amélioration du bilan vitaminique A se traduit en général par une baisse de mortalité équivalente chez les filles et les garçons.

Le xérophtalmie est parfois plus fréquente à certaines époques de l'année, le tableau dépend de la gravité et de la conjugaison des différents facteurs néfastes au bilan vitaminique A. C'est ainsi que, dans de nombreuses régions du monde, c'est à la saison sèche et chaude qu'il y a pénurie de sources de vitamine A et que la rougeole et la

diarrhée sont fréquentes.

Pays industrialisés

1.

La malnutrition des enfants n'est pas circonscrite au monde en développement. Dans certains pays industrialisés, l'élargissement des disparités entre les revenus, joint aux réductions de la protection sociale, ont des effets alarmants sur le bien-être nutritionnel des enfants.

La prévalence de la cécité chez les enfants est approximativement à 0,3/1000 enfants âgés de 0 à 15 ans dans les pays industrialisés (51). Dans ces pays, les manifestations cliniques de carence en vitamine A sont rares et ne s'observent que dans des situations particulières :

- les pathologies digestives chroniques ;
- l'alcoolisme ;
- les maladies génétiques.

III.2.2. Principales répercussions

L'avitaminose A est l'un des troubles nutritionnels les plus répandus dans le monde et est liée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité des enfants (72 ; 77 ; 84).

Cette carence est très souvent associée à une anémie, une malnutrition protéino-énergétique, une maladie diarrhéique, une maladie infectieuse, bactérienne, virale ou parasitaire.

Ces affections constituent un facteur de risque important pour le développement d'une carence grave et le bilan en vitamine A au moment de l'infection peut être un élément critique dans l'issue de la maladie.

Les maladies diarrhéiques constituent dans nos régions, la première cause de morbidité chez l'enfant avant l'âge de cinq ans (56) tandis que les jeunes enfants sont les principales victimes de la carence en vitamine A. Du fait de cette apparente prédominance chez le jeune enfant, l'association diarrhée-avitaminose A représente dans les pays en développement une préoccupation constante. Ces deux syndromes peuvent se compliquer l'un et l'autre, il se crée entre eux un véritable cercle vicieux grévant lourdement le pronostic vital.

A l'heure actuelle, il est bien reconnu que l'amélioration du statut en vitamine A réduit la sévérité et la durée de la diarrhée (10 ; 89).

D'après GENTILLINI (40), l'atteinte de l'épithélium des voies respiratoires expliquerait la plus grande fréquence des infections des voies respiratoires chez les enfants carencés en vitamine A.

Cette observation est confortée par les études réalisées en Haïti, Inde et Indonésie qui ont rapporté une mince augmentation de la prévalence de la toux et d'autres symptômes respiratoires peu sévères, surtout chez le jeune enfant, après une supplémentation en vitamine A (94).

Une récente étude hospitalière réalisée par El-Mougi et collègues (29), a démontré qu'il y a un rapport inverse entre le statut vitaminique A et la sévérité des infections respiratoires aiguës, particulièrement la pneumonie.

Peu d'informations sont disponibles sur les essais pratiques en vue d'évaluer l'impact de la supplémentation en vitamine A et les autres maladies spécifiques de l'enfant.

Cependant, une grande fréquence des infections de tractus digestif chez les enfants carencés en vitamine A a été notée par EI-MOUGI (28).

Les statistiques récentes font apparaître une augmentation du taux de mortalité chez les enfants modérément carencés en vitamine A (87) et montrent que, dans de nombreuses régions, l'amélioration du bilan vitaminique A réduit le taux de létalité des infections de l'enfance dans une proportion pouvant atteindre 19-54% (84 ; 86 ; 89 ; 103). D'autres, plus récentes, montrent une diminution de la mortalité de 23-34% après l'amélioration du statut en vitamine A (8 ; 59).

On estime à au moins un million, le nombre de morts d'enfants qui seraient évitables chaque année, si l'apport alimentaire de vitamine A était accru (48).

Bien que l'association entre vitamine A et carence en fer soit présentée dès 1920 et soit l'objet de plusieurs études en 1970, l'importance de ce rapport sur la santé publique a maintenu l'attention qu'elle mérite (14). Des données provenant de la banque de données mondiale de l'OMS (61) sur l'anémie chez les femmes en âge de procréer, y compris les femmes enceintes et allaitantes, montrent que cette anémie se rencontre principalement dans les pays où l'on observe en même temps des carences en vitamine A parmi les enfants d'âge préscolaire. Il est probable que, dans ces mêmes pays, les femmes ont un statut vitaminique A insuffisant. En effet, la plus forte prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes, jusqu'à 78% de cette population, se rencontre en Asie du Sud-Est, où la prévalence de la carence en vitamine A est aussi la plus élevée. On a récemment constaté le même phénomène chez des femmes allaitantes Indonésiennes carencées en fer dont la capacité de production d'hémoglobine en réponse à une supplémentation en fer était réduite d'environ 30% en raison de leur carence en vitamine A (61). Cette observation conforte celle de DIAGNE et al (23). Ces derniers ont étudié le rôle de l'anémie parmi les facteurs de mauvaise récupération nutritionnelle chez certains enfants malnutris suivis au cours des activités du projet de nutrition communautaire à Dakar. Ils suggèrent que la carence martiale doit être prise en compte dans tout programme de récupération nutritionnelle.

Les études de DOUER et KOEFFLER (26) réalisées in vitro suggèrent que la vitamine A stimule la croissance des précurseurs des erythrocytes.

Les relations sont complexes entre la xérophtalmie et la rougeole. Si l'hypovitaminose A favorise la survenue d'une rougeole, celle-ci pourra précipiter l'évolution d'une kératomalacie vers la perforation d'autant qu'il s'agit d'enfants en situation de malnutrition (99). Dans de nombreuses régions d'Afrique, la rougeole serait la cause de cécité la plus fréquente, puisqu'une proportion importante des cas s'explique par la décompensation du bilan vitaminique A sous l'effet de cette maladie (33 ; 35).

La rougeole est aussi une cause importante de décès d'enfants ; un traitement,

préventif ou curatif, par la vitamine A permet d'abaisser sensiblement la mortalité, aussi bien qu'il réduit la sévérité de la maladie (9 ; 18 ; 19).

Le paludisme causé par *Plasmodium falciparum* affecte plus de 300 millions de personnes, entraînant 2-3 millions de décès par an, principalement chez les enfants et les femmes enceintes (7 ; 59).

Un tiers de la population mondiale vit dans des zones d'endémie, et la plupart d'entre eux sont aussi exposés aux déficiences en micronutriments (47).

La vitamine A joue un rôle crucial dans la fonction immunitaire (27 ; 76) et peut par conséquent jouer un rôle dans la résistance contre la malaria.

Plusieurs études se sont intéressées aux interactions entre ce nutriment et ce parasite ou chez l'animal ou chez l'homme (20 ; 21 ; 47 ; 80 ; 81).

Ces études suggèrent que *Plasmodium falciparum* est un parasite sensible au rétinol et qu'un faible taux de rétinol sérique est associé avec une augmentation simultanée de la parasitémie.

Il est bien reconnu que la vitamine A joue un rôle déterminant dans la croissance.

Par conséquent, la carence infraclinique de la vitamine A se manifeste par un retard de croissance.

UNDERWOOD a observé chez un jeune animal, des relations de causalité entre la carence en vitamine A et la diminution du poids et de la taille, qui sont renversées par l'administration de vitamine A. Il a également montré que la déficience en vitamine A chez les jeunes rats, même quand ils sont suivis dans un environnement stérile et sous antibioprophylaxie, provoque une perte d'appétit et l'arrêt de la prise de poids dès que leur réserve en vitamine A s'épuise (93).

Une récente étude d'observation au Malawi (17) a rapporté une prévalence plus faible d'émaciation chez les enfants ayant reçu des suppléments en vitamine A que ceux qui en n'ont pas.

La vitamine A est un nutriment essentiel qui joue un rôle crucial dans la croissance rapide et la formation tissulaire qui s'observent durant l'embryogenèse normale et le développement fœtal.

Chez l'animal, une carence sévère en vitamine A et un excès de vitamine A ont tout deux des effets tératogènes et sont associés à des issues défavorables de la grossesse (61).

La carence en vitamine A chez la femme en état de grossesse, produit un dysfonctionnement placentaire, une perte fœtale et des malformations congénitales (74 ; 101) ; et contribue à une insuffisance pondérale à la naissance.

Il y a eu des investigations sur le rôle positif, possible de la vitamine A sur les déficiences immunitaires, y compris l'infection par le VIH.

Des études réalisées chez des adultes séropositifs (VIH-1) aux Etats Unis mentionnent des taux de rétinol sanguin plus faibles que les taux de ceux qui sont séronégatifs (94).

Selon certaines données sur des femmes enceintes infectées par le VIH en Afrique, il semblerait que leurs réserves de vitamine A soient très limitées (rétinol sérique inférieur à 1,05 $\mu\text{mol/L}$). Au Kenya, au Malawi et en Afrique du Sud, où on a évalué le statut vitaminique A de ces femmes, on estime que 52 à 63% d'entre elles présentent une carence en vitamine A (61).

Au Malawi, la carence vitaminique A est associée à une augmentation de la transmission verticale du VIH-1, à une mortalité infantile plus élevée, à de faibles poids de naissance et à une mortalité maternelle accrue (61).

Au Kenya, les femmes allaitantes infectées par le VIH présentant de graves carences en vitamine A (rétinol sérique $< 0,07 \mu\text{mol/L}$) sont davantage susceptibles d'avoir des cellules infectées par le VIH dans leur lait (78).

Une étude réalisée à Cape Town (Afrique du Sud) (59), a rapporté une augmentation de l'immunocompétence mesurée par l'augmentation des lymphocytes absolus : ($\text{CD}_{4^{+}}$, $\text{CD}_{56^{+}}$ et $\text{CD}_{29^{+}}$) après l'administration de 200.000 UI de vitamine A aux enfants atteints de SIDA (Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise).

III.3. Mesures curatives et préventives

III.3.1. Le traitement

Une amélioration notable et immédiate du bilan vitaminique A est indispensable dans tous les cas où la carence constitue une menace imminente pour la vue, la santé ou la survie. Les urgences les plus manifestes sur le plan clinique sont la xérophtalmie, les épisodes infectieux graves (en particulier rougeole, diarrhée persistante) et la malnutrition protéino-énergétique sévère. La dose et la fréquence d'administration de la vitamine A dépendent du trouble traité.

III.3.2. La prévention

L'avitaminose A demeure aujourd'hui un problème majeur dans la plupart des pays en voie de développement. Elle relève presque toujours de causes multiples. La prévention de la carence en vitamine A ne peut être confiée à une seule intervention, aussi résolue soit-elle, faisant appel à un seul des facteurs en cause.

Pour mettre au point des approches qui soient d'un bon rapport coût/efficacité lors de l'élaboration d'un programme de lutte contre la carence en vitamine A, il est utile d'examiner les liens possibles avec d'autres programmes communautaires de santé ou de développement, portant par exemple sur la lutte contre d'autres carences en micronutriments (Fer, iode...), la vaccination, l'allaitement au sein, les soins de santé primaires, la planification familiale, l'alphabétisation, la vulgarisation agricole et le développement communautaire, ainsi que divers programmes concernant les femmes, les organisations féminines, les formations politiques locales, etc.

A l'heure actuelle, les activités de lutte contre la carence en vitamine A se classent en trois catégories :

- Amélioration de la diversité et de la qualité des aliments ;
- Amélioration de la qualité des aliments par enrichissement ;
- Administration de suppléments vitaminiques en quantités suffisantes selon la fréquence.

En général, il vaut mieux combiner ces approches, en les couplant avec des mesures et avec des programmes économiques visant à améliorer le revenu et par conséquent l'accès aux aliments.

Amélioration de la qualité et de la quantité de
l'alimentation par la diversification

L'insuffisance de l'apport alimentaire de vitamine A commence en général du fait d'un sevrage précoce et de l'introduction tardive ou trop faible d'aliments riches en carotène ou en vitamine A.

Cette diversification a pour but d'assurer par le biais d'une alimentation appropriée, et ce de façon continue, un apport alimentaire en vitamine A répondant aux apports recommandés.

Pour ce faire, on peut avoir recours :

- à la prolongation de l'allaitement maternel ;
- à l'enrichissement précoce (de préférence dès l'âge de six mois) de l'alimentation du nourrisson ;
- à l'horticulture ;
- à l'agriculture ;
- à l'éducation ;
- au marketing social des activités de promotion sociale et économique (information, éducation, communication).

Dans la plupart des cas, la prolongation de l'allaitement maternel, l'enrichissement précoce de l'alimentation du nourrisson, et un apport suffisant en vitamine A chez la mère restent la meilleure protection contre la carence sévère en vitamine A jusqu'au sevrage complet (64 ; 83).

On envisagera de préparer du matériel de marketing social pour promouvoir les denrées alimentaires à la fois riches en vitamine A, en fer et en facteurs favorisant l'absorption du fer (vitamine C), car la carence martiale est également très répandue chez les populations vulnérables à la carence en vitamine A.

Etant donné la synergie entre cette carence et les maladies infectieuses et parasitaires, et les interactions avec d'autres nutriments, il est également souhaitable de lutter en même temps contre les maladies diarrhéiques, les helminthiases, la rougeole et la malnutrition protéino-énergétique, et d'améliorer l'assainissement communautaire.

- Amélioration de la qualité de l'alimentation par

l'enrichissement des aliments

L'enrichissement des aliments consiste à ajouter de la vitamine A à un aliment approprié servant de véhicule.

L'enrichissement de condiments et de denrées comme le glutamate monosodé, le sucre et la margarine est l'une des principales stratégies d'intervention qui, une fois les frais de démarrage couverts, peut être relativement peu coûteuse, durable et efficace. On recherche actuellement des véhicules pouvant être enrichis en plusieurs micronutriments, notamment le fer et l'iode.

Les trois principaux avantages de cette stratégie sont les suivants :

- Elle n'exige qu'une participation minimale du consommateur, puisque celui-ci continue de consommer le même aliment, mais enrichi.
- Elle devrait augmenter durablement les réserves hépatiques.
- Elle accroît l'apport vitaminique A chez les femmes enceintes et allaitantes (et, par voie de conséquence, chez leur nouveau-nés et nourrissons) sans risque d'effets tératogènes (83).

Une autre approche non encore suffisamment étudiée est l'enrichissement d'un aliment par un autre.

- Supplémentation périodique

L'administration périodique de suppléments met à profit la capacité qu'à la foie de stocker des quantités élevées de vitamine A en vue de son utilisation future.

La supplémentation consiste à administrer de la vitamine A ou des caroténoïdes (lutéine et canthaxanthine), en général sous forme d'une dose orale élevée, à intervalles réguliers, habituellement tous les quatre à six mois.

La fourniture de suppléments vitaminique A, tant en traitement curatif que prophylactique, aux doses recommandées par l'OMS, a non seulement pour effet de protéger contre la cécité, mais elle a aussi un impact considérable sur la santé des enfants de six à 59 mois, réduisant le risque de mortalité par toutes causes de 23% (35% en Asie), le risque de mortalité par rougeole de 50% et celui par diarrhée de 33% environ (44 ; 99).

Cette stratégie de lutte est la plus immédiate et la plus directe pour améliorer le bilan vitaminique A et l'une des plus largement utilisée.

Les journées nationales de vaccination offrent à la fois une infrastructure de dispensation et une couverture sans égale, dont peut bénéficier l'administration de suppléments de vitamine A.

En 1997, plus de 450 millions d'enfants, soit près des deux tiers des enfants de moins de 5 ans dans le monde, ont été vaccinés lors de journées nationales de vaccination contre la poliomyélite (44).

- Mesures de santé publique

Elles peuvent améliorer l'efficacité d'autres programmes d'intervention, en particulier

alimentaires, qui visent à améliorer l'apport de cette vitamine. Ainsi, des mesures comportant la formation et la participation des soignants ; des soins de santé primaires notamment dans le domaine des soins aux enfants malades, et de la vaccination, jouent un rôle très important dans la prévention et doivent faire partie intégrante de toutes les composantes de la lutte contre la carence en vitamine A dans la communauté (64).

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

CHAPITRE I – MATERIEL ET METHODES

I-1. Cadre de l'étude

L'étude s'est déroulée dans les districts sanitaires de Mékhé (Région de Thiès), de Kébémér (Région de Louga), de Bambey (Région de Diourbel), et de Koungheul (Région de Kaolack) (Figure 6). Les régions concernées présentent une pluviométrie variable et offrent des caractéristiques géo-démographiques et socio-économiques très diversifiées. Les zones de Mékhé et de Kébémér autorisent principalement des activités sylvo-pastorales. En revanche, celles de Bambey et surtout de Koungheul plus humides sont plutôt propices à l'agriculture. Elles recouvrent ainsi dans l'ensemble, des populations majoritairement paysannes. L'analphabétisme des habitants et surtout leur niveau socio-économique habituellement bas en font une cible indiquée pour l'étude des troubles d'ordre nutritionnel au Sénégal et pour l'application de mesures correctionnelles de grande envergure.

I.2. Population étudiée

L'échantillonnage a concerné des enfants de moins de cinq ans, sans distinction de sexe, et des femmes allaitantes, résidant dans les zones rurales ciblées. Une fiche de consentement a été donnée à chaque femme allaitante et à chaque mère d'enfants de moins de cinq ans trouvées dans les ménages sélectionnés.

Après autorisation, les personnes concernées ont fait l'objet :

- d'enquête CAP (Connaissances Attitudes et Pratiques) portant sur la carence en vitamine A ;
- de mesures anthropométriques pour les enfants ;
- de prélèvements de sang et de lait maternel respectivement pour les enfants et les femmes ;
- de diagnostic de l'infestation palustre pour les enfants.

I.3. Enquête CAP

L'enquête a été menée grâce à des questionnaires élaborés selon le modèle préconisé par le programme mondial des enquêtes démographiques et de santé pour les pays en voie de développement, modèle réactualisé selon les directives de la conférence de Yaoundé dans le cadre des enquêtes d'évaluation des programmes nationaux de santé. Différents questionnaires ont été ainsi élaborés avec la collaboration des partenaires impliqués dans l'étude. Ceux directement impliqués dans l'évaluation du statut vitaminique A et des facteurs de variation seront les seuls décrits. Le questionnaire s'adressant aux femmes allaitantes a pris en compte les connaissances attitudes et pratiques des mères en matière de carence en vitamine A. Le questionnaire ciblant les enfants âgés de moins de cinq ans a été administré à leurs mères. Les questions ont porté sur la santé de l'enfant et sur son alimentation. Les données anthropométriques y ont été reportées (âge, poids, taille). L'enquête dans son ensemble a été menée par des agents de la direction de la statistique. Ils ont été secondés au niveau de chaque district de santé par le personnel médical. Celui-ci a procédé à l'évaluation clinique de l'état nutritionnel de la population testée.

I.4. Mesures anthropométriques

Les données anthropométriques ont porté sur le poids et la taille des enfants. L'âge des enfants a été déterminé en mois, sur la base du carnet de santé, du bulletin de naissance, ou du calendrier événementiel local des cinq dernières années. Les enfants de moins de deux ans ont été pesés nus, à l'aide d'un pèse bébé SECA ® ; pour les plus âgés, un pèse personne électronique TEFAL ® a été utilisé. Le poids a été noté aux 100 grammes près.

La mesure de la taille a été faite à l'aide d'une toise horizontale pour les enfants de moins de deux ans, et d'une toise verticale pour les plus âgés. La taille a été notée au centimètre près.

Nous avons calculé l'indice Poids sur Taille (exprimé en Ecart-types) pour caractériser l'état nutritionnel des enfants.

Si l'indice est supérieur à +2 écarts-types, l'état nutritionnel est normal.

S'il est compris entre -2 et +2 écarts-types, la malnutrition est modérée.

S'il est inférieur à -2 écarts-types, la malnutrition est grave.

Ces données anthropométriques ont été associées à des explorations biochimiques.

I.5. Prélèvements de sang et de lait maternel

La vitamine A a été dosée dans le sérum des enfants et dans le lait maternel par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

I.5.1. Recueil, Transport et Traitement des spécimens

Les spécimens sanguins et lactés ont été recueillis, transportés, et congelés dans des tubes enveloppés de papier aluminium pour éviter la dégradation de la vitamine A par la lumière et l'oxygène. Les prélèvements sanguins ont été recueillis sur tubes secs par ponction veineuse chez les enfants. En ce qui concerne le lait, il a été obtenu par expression mammaire chez les femmes allaitantes.

A chaque échantillon de sérum ou de lait, nous avons ajouté 1 à 2 gouttes d'antioxydant (2,6 diterbutyl-4 méthylphénol). Les tubes ont été ensuite transportés dans des glacières munies de packs réfrigérants vers les centres médicaux pour le traitement des produits. Les prélèvements sanguins y ont été centrifugés à 3000 tours/minute pendant 10 minutes. Le sérum a été ensuite décanté et congelé à -20°C. Les spécimens lactés n'ont pas été centrifugés mais ont été congelés tels quels à -20°C. Les différents produits obtenus ont été alors acheminés congelés vers le laboratoire de Biochimie Médicale de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Dakar. La vitamine A a été dosée dans l'ensemble des prélèvements par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

I.5.2. Dosage de la vitamine A

I.5.2.1.- Extraction de la vitamine A

L'extraction de la vitamine A à partir du sérum humain a été effectuée selon la méthode de NEELD et PEARSON (57). Ce procédé est basé sur la solubilité différentielle de la vitamine A entre les phases polaire (éthanol) et organique (hexane). Le sérum (0,5 ml) a été introduit dans 1,5 ml d'un mélange éthanol 95% / hexane dans un rapport 1 :2 (v/v). Après agitation au vortex pendant 2 minutes, le mélange a été centrifugé à 2500 tours/minute pendant 10 minutes. Le surnageant a été décanté pour analyse immédiate

par la méthode CLHP.

Le procédé a consisté en une saponification préalable de la vitamine A suivie de l'extraction par un solvant organique (hexane). Pour ce faire, le lait maternel (0,5 ml) a été mélangé à de la potasse éthanolique 1N (0,5 ml) dans des fioles. Celles-ci, couvertes de papier aluminium, ont été fermées hermétiquement puis placées au bain-marie bouillant pendant 35 minutes. Après refroidissement à la température ambiante, l'hexane (1 ml) a été ajouté au mélange. Le tout a été mixé au vortex pendant 2 minutes et soumis à une centrifugation à 3000 tours/minute pendant 10 minutes.

La phase hexanique qui contient la vitamine A (composé liposoluble) a été ensuite décantée pour analyse par la méthode CLHP.

I.5.2.2. Dosage de la vitamine A par la méthode CLHP

Appareillages et réactifs

1.

Chromatographe HPLC du type Jasco équipé d'un détecteur UV/visible, d'un intégrateur Spectra Physics 4270. Il est également couplé d'un mélangeur automatique de solvants et d'une boucle d'injection (50 µl). la colonne montée sur le chromatographe était du type Sphérisorb 5 phényl (150 cm x 0,46 cm).

- Fioles de précision (5 ml, 10 ml).
- Tubes à hémolyse.
- Bain-marie.
- Papier aluminium.
- Pipettes de précision.
- Centrifugeuse.
- Vortex.

Les solvants utilisés sont commercialisés par la firme française ProlaboTM. Ils étaient de grade CLHP et possédaient une transmission supérieure à 98% à 325 nm (Longueur d'onde de travail). Il s'agissait des solvants suivants :

- Méthanol.
- Ethanol.
- n-Hexane.
- Acétonitrile.
- Potasse éthanolique.
- Chloroforme.
- Acide acétique.
- Eau.

Les autres produits chimiques employés ont été :

- Antioxydant : 2,6 diterbutyl-4 méthylphénol (1 mg/ml).
- Standard rétinol (avibon®) : 1UI de vitamine A soit 0,3 µg.

Conditions expérimentales

1.

- Système éluant : acétonitrile/eau dans les proportions respectives de 90/10 (v/v).
- Débit : 1 ml/minute.
- Vitesse de déroulement du papier : 0,5 mm/minute.
- Atténuation : 2.
- Amplitude : 0,016.
- Longueur d'onde de lecture (l) : 325 nm.
- Température (isocratique) : 40°C.
- Pression : 300 kg/cm².

Procédure analytique

1.

Trente milligrammes de rétinol ont été dissous dans 200 millilitres d'hexane. Cette solution mère a permis par des dilutions successives, d'obtenir différentes concentrations de vitamine A. Cinquante microlitres de chaque solution étalon ont été introduits pour analyse dans le système chromatographique.

La solubilité différentielle de la vitamine A vis-à-vis de la phase mobile (système éluant) et la phase stationnaire (phase greffée de la colonne) a déterminé le temps de rétention. Ce temps est caractérisé par l'apparition d'un pic. La surface calculée par l'intégrateur pour chaque signal analytique est ensuite corrélée à la concentration en vitamine A pour l'établissement de la courbe d'étalonnage. Celle-ci a exprimé la surface du pic en fonction du titre vitaminique des différentes solutions étalons. La répétition des essais en double et l'analyse de différentes concentrations en vitamine A ont permis d'évaluer la reproductibilité, et de déterminer les seuils de sensibilité et de linéarité.

Chaque spécimen a été analysé en double essai dans les mêmes conditions que celles du dosage de la vitamine A des solutions étalons. Le temps de rétention a été le critère d'identification de la vitamine A par référence aux temps de rétention moyens des solutions étalons. La surface de chaque pic, obtenue pour chaque essai, a ensuite été utilisée pour la détermination de la concentration à l'aide de la droite de calibration pré-établie.

I.6. Diagnostic de l'infestation palustre

Matériel

- Microscope optique.
- Vaccinostyles.

- Lames.
- Colorant Giemsa.
- Eau distillée.

Les prélèvements de sang ont été pratiqués avant toute prise d'antipaludique et le plus souvent à l'occasion d'un pic thermique. Le sang a été recueilli par piqûre soit de la pulpe du doigt, soit du lobule de l'oreille, soit du gros orteil, soit du talon (nouveau-nés) à l'aide d'un vaccinostyle. Une grosse goutte de sang a été déposée au centre de la lame porte-objets et défibrinée en tournant régulièrement pendant deux minutes la pointe d'un vaccinostyle dans la goutte. Elle a été ensuite étalée de façon homogène sur la lame. Après séchage à la température ambiante, le sang a été déshémoglobinisé par l'eau distillée pendant 3 à 10 minutes, jusqu'à ce que la préparation soit claire. On a procédé à la coloration par une solution de Giemsa préparée extemporanément (2 à 4 gouttes pour 2ml d'eau distillée tamponnée) pendant 20 minutes. Après lavage à l'eau, nous avons laissé sécher la préparation avant de l'examiner à l'immersion au microscope optique.

I.7. – Méthode d'analyse statistique

Les résultats obtenus ont été exprimés par la moyenne et l'écart-type. Pour l'étude comparative des moyennes, nous avons utilisé le T-test de Student. La différence entre deux moyennes a été considérée significative lorsque $p \leq 0,05$ et non significative dans le cas inverse.

CHAPITRE II – RESULTATS

II.1.- Caractéristiques de la population étudiée

II.1.1.- Population infantile

Cinq cent vingt et un enfants âgés de moins de cinq ans ont été sélectionnés dans notre étude. Ils se répartissent comme suit.

Répartition selon l'âge

1.

L'âge des enfants allait de 0 à 59 mois. La proportion des enfants sevrés (> 23 mois) représentait plus de la moitié des enfants ciblés (64,3%).

Tableau II : Répartition des enfants selon l'âge.

Age (mois)	Nombre	Pourcentage
0-11 12-23 24-35 36-59	83 103 118 217	15,9 19,8 22,6 41,7
Total	521	100

Répartition selon le sexe 1.

On note une légère prédominance masculine (282/240) avec un sex- ratio à 1,17.

Taux d'infestation palustre 1.

Les enfants présentant une goutte épaisse positive ne constituaient qu'une faible proportion de la population d'étude, soit 13,0% (Figure 7).

II.1.2 Femmes allaitantes

Répartition selon l'âge. 1.

Notre étude a concerné 221 femmes allaitantes âgées de 15 à 49 ans.

Les femmes âgées de moins de 29 ans représentent 58,4% des femmes de la population étudiée (Figure 8).

Connaissance des aliments riches en vitamine A. 1.

Notre étude a montré que 57,4% des mères connaissaient au moins une source alimentaire de la vitamine A. Seules 101 femmes ont répondu au questionnaire, soit 45,7% de l'échantillon.

Tableau III : Connaissance maternelle des aliments riches en vitamine A.

Connaissance des aliments riches en vitamine A	Nombre	Pourcentage
Oui Non	58 43	57,4 42,6
Total	101	100

II.2 Résultats d'analyse par CLHP de la vitamine A.

II.2.1 Chromatogrammes

II.2.2 Courbe d'étalonnage de la vitamine A dans l'hexane

Les différentes dilutions de standard de vitamine A ont permis l'établissement d'une droite de calibration. Celle-ci exprime la surface du signal analytique en fonction de la concentration vitaminique (Figure 10). La droite ainsi obtenue avec une très bonne corrélation (plus de 99%) a permis de déterminer pour chaque extrait sa teneur vitaminique à partir de la surface du pic correspondant.

II.2.3 Données d'analyse quantitative

Statut vitaminique de la population d'étude. 1.

La rétinolémie moyenne chez les enfants de l'ensemble de la population étudiée était de $4,31 \pm 2,29 \mu\text{mol/L}$.

Etude des facteurs de variation du statut vitaminique 1.

La distribution des résultats en fonction de l'âge correspond au tableau IV, et celle en fonction du sexe à la figure 11.

Tableau IV : Variation de la rétinolémie en fonction de l'âge chez les enfants.

Tranche d'âge en mois	Rétinolémie en $\mu\text{mol/l}$ m \pm ET
0 à 11 (n = 83)	$5,4 \pm 3,31$
12 à 23 (n = 103)	$3,38 \pm 2,33$
24 à 35 (n = 118)	$3,92 \pm 1,42$
36 à 59 (n = 217)	$4,55 \pm 2,10$

m = moyenne ET = Ecart – type

L'enquête a également concerné les facteurs exogènes de variation de la rétinolémie. Elle a d'abord porté sur l'infestation palustre susceptible d'induire et d'entretenir les déficits en vitamine A. Les résultats (figure 12) font observer une baisse significative de la rétinolémie chez les enfants à goutte épaisse positive comparativement aux non impaludés.

L'autre étape de l'étude a consisté à l'évaluation des connaissances des aliments riches en vitamine A par les mères ainsi que de la teneur en vitamine A du lait maternel, principale source de micro-nutriments pour les enfants de notre population étudiée (Tableau V, Tableau VI).

Tableau V :Variation de la rétinolémie des enfants en fonction du niveau maternel de connaissance des aliments riches en vitamine A

Connaissance par les mères des aliments riches en vitamine A	Rétinolémie ($\mu\text{mol} / \text{l}$) des enfants m \pm ET
OUI	$4,347 \pm 1,965$
NON	$4,09 \pm 1,354$

m = moyenne ET = Ecart – type

Tableau VI :Variation de la vitamine A du lait en fonction de l'âge maternel

Tranches d'âge	Vitamine A du lait maternel($\mu\text{mol} / \text{l}$) m \pm ET
Moins de 29 ans (n = 129)	$4,122 \pm 1,354$
30 à 39 ans (n = 72)	$3,982 \pm 1,450$
Plus de 39 ans (n = 20)	$4,077 \pm 1,253$

m = moyenne ET = Ecart – type

La survenue fréquente de l'avitaminose A dans un contexte de dénutrition nous a conduit à rechercher une corrélation entre le statut vitaminique A et l'état nutritionnel chez les enfants de notre population étudiée (Tableau VII).

Tableau VII : Variation de la rétinolémie selon l'état nutritionnel

Statut nutritionnel	Rétinolémie ($\mu\text{mol} / \text{l}$) $m \pm \text{ET}$
Bon (n = 452)	4,389 \pm 2,47
Malnutrition Modérée (n= 46)	4,022 \pm 1,91
Malnutrition Grave (n = 23)	4,310 \pm 2,37

m= moyenne ET=Ecart – type

CHAPITRE III - DISCUSSION

Parmi les méthodes de dosage de la vitamine A, c'est la Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) qui est la technique de choix en raison de sa spécificité et de sa sensibilité. Les performances analytiques sont confirmées dans notre étude par la reproductibilité du temps de rétention de la vitamine A d'un essai à un autre. Elles ont été favorisées par l'utilisation de solvants de grades CLHP et surtout de grande transmission avoisinant 98 % à 325 nm. Ces conditions analytiques ont permis une exploration spécifique basée sur la solubilité différentielle de la vitamine A liposoluble entre la phase mobile (acétonitrile / eau) est la phase stationnaire greffée (5 phényl). La détermination quantitative de la vitamine A a été rendue possible par l'obtention d'une bonne corrélation surface/ concentration ($R = 0,99978$) qui a alors permis de valider les résultats obtenus dans les produits biologiques de la population étudiée.

Celle-ci regroupe des enfants de moins de cinq ans et des femmes allaitantes résidant en milieu rural sénégalais. Les caractéristiques géo-démographiques et socio-économiques de cette population autorisent une transférabilité des résultats obtenus au reste de la population sénégalaise. Les deux groupes ciblés constituent les couches les plus vulnérables à la carence en vitamine A et par conséquent nécessitent une bonne prise en charge. En effet, c'est avant l'âge de cinq ans que la carence en vitamine A est le plus fréquemment observée (**6 ; 16 ; 40 ; 46 ; 65**). Cela relève, entre autres, de l'insuffisance des réserves hépatiques à la naissance, de la faible teneur en vitamine A du lait maternel surtout en zone rurale, des troubles digestifs et de la malnutrition protéique véritable problème de santé publique. Ces multiples facteurs exposent ainsi les enfants à l'avitaminose A. C'est pourquoi, la supplémentation est justifiée chez les enfants de moins de cinq ans vivant surtout en zones rurales.

L'évaluation du statut vitaminique A de la population étudiée a donné des résultats globalement très élevés comparativement aux valeurs normales préconisées par certains auteurs. C'est ainsi que chez les enfants, des valeurs moyennes du rétinol sérique sont plus élevées que les valeurs normales proposées par FLORES et al (**31**) avec une différence très significative ($p=0,000000$). Selon ces derniers, il semble que le bilan vitaminique soit généralement normal quand le taux sérique de rétinol dépasse 1,0 – 1,4 $\mu\text{mol/L}$. Ils ont, en effet, déterminé le taux sérique de 544 brésiliens âgés de 2 à 6 ans résidant dans un quartier déshérité, 45 jours avant et après administration de vitamine A. Ils considèrent que cette population défavorisée, supplémentée, peut servir de référence pour le diagnostic, la surveillance et l'évaluation des programmes nutritionnels.

Dans notre série, la teneur moyenne du rétinol dans le lait maternel ne varie pas de façon significative, en fonction de l'âge des mères ($p = 0,78\ 7807$). Cette teneur moyenne est très élevée en comparaison de celle normale préconisée par NEWMAN (**58**). Ce dernier estime que la teneur moyenne normale du lait maternel en vitamine A se situe entre 1,75 et 2,45 $\mu\text{mol/L}$. Les résultats notés chez les femmes de la population étudiée corroborent ceux en rapport avec la rétinolémie des enfants. En effet, le statut vitaminique des enfants, en particulier ceux nourris au sein, est strictement dépendant de celui des mères qui allaitent. La teneur du lait maternel en vitamine A est le seul indicateur du bilan vitaminique A qui donne des renseignements à la fois sur l'état vitaminique de la mère et sur celui du nourrisson allaité au sein, d'où son importance.

Les grandes différences observées entre les résultats de notre étude et les valeurs normales proposées pourraient relever de divers facteurs. D'abord, la collecte des échantillons biologiques au sein de la population d'étude correspond à la période des récoltes fruitières (entre le mois d'Août et le mois de Septembre) qui pourrait influencer sur la teneur en rétinol des liquides biologiques.

Les apports iatrogènes pourraient également y contribuer. Les suppléments menés à la fois dans le cadre des programmes de vaccination et des activités de certaines organisations non gouvernementales expliqueraient les résultats observés. C'est ainsi que les apports intempestifs exposeraient alors les enfants à l'hypervitaminose A. Ce risque suggère une meilleure coordination des activités de supplémentation en vitamine A tenant compte des facteurs saisonniers de l'apport alimentaire en vitamine A.

L'analyse des facteurs biologiques de variation du statut en vitamine A a montré une distribution très hétérogène de la concentration du rétinol sérique en fonction de l'âge des enfants. On observe une baisse relative de la rétinolémie dans la tranche d'âge allant de 12 à 35 mois. Cependant, l'analyse statistique des valeurs moyennes du rétinol sérique en fonction de l'âge des enfants n'a pas montré une différence significative. KUISSI (**49**) dans son étude n'a pas également trouvé une différence significative concernant ces deux paramètres.

Ce facteur de variation de la rétinolémie pourrait correspondre aux besoins vitaminiques imputables à la croissance staturo-pondérale des enfants dont vitesse n'est pas constante. Celle-ci, en effet est habituellement accentuée chez les enfants âgés de 0 à 48 mois (**75**). Mais les enfants exclusivement nourris au sein et ceux en début de sevrage (âgés de moins de 11 mois) sont plus disposés à couvrir ces besoins

vitaminiques parce que bénéficiant d'un aliment idéal (lait maternel) par sa richesse qualitative et par sa parfaite tolérance digestive. En outre, sur le plan nutritionnel, les enfants de notre population étudiée vivant dans un milieu rural défavorisé où le taux d'analphabétisme est très élevé, ne bénéficient pas d'un sevrage bien pratiqué. Le sevrage est l'une des causes fondamentales des carences nutritionnelles (66 ; 96) qui apparaissent chez l'enfant, dans les mois suivants, entraînant ainsi une déplétion du rétinol. Après le sevrage (> 23 mois) l'enfant soumis au régime des adultes est également exposé à la dénutrition en raison de l'insuffisance des apports alimentaires par rapport aux besoins et de la forte prévalence des pathologies infectieuses en milieu rural défavorisé (40 ; 25 ; 39). Ces multiples facteurs pourraient aussi expliquer la baisse relative de la rétinolémie observée chez les enfants âgés de 12 à 35 mois. Ils pourraient en même temps justifier une supplémentation vitaminique ciblant cette tranche d'âge.

La variation du taux de rétinol sérique en fonction du sexe a été également explorée dans notre étude. La rétinolémie est apparue significativement plus importante chez les garçons que chez les filles ($p = 0,007786$). Nos résultats confortent ainsi ceux rapportés par KUISSI (49) et GNYAWALI (42). Selon ce dernier, les taux relativement plus importants chez les garçons que chez les filles résulteraient de différences des apports alimentaires. Les garçons recevaient une alimentation plus équilibrée que les filles. Cette discrimination basée sur des considérations socioculturelles n'est cependant pas observée au sein de notre population d'étude. De ce fait, elle ne saurait expliquer nos résultats. Les résultats de notre étude pourraient s'expliquer par les différences de comportements entre les garçons et les filles. Dans nos régions, les garçons sont plus mobiles que les filles et prennent plus précocement leur autonomie. Ce qui leur permet de bénéficier des repas hors domicile. Notre étude ainsi que celle de GNYAWALI, ont fourni des résultats en contradiction parfaite avec ce que révèle SOMMER A (83). Ce dernier, en effet, affirme que les garçons sont surtout plus exposés à l'avitaminose A que les filles. En conséquence, le taux de rétinol sérique des filles est plus élevé que celui des garçons.

Aux variations de nos résultats selon l'âge et le sexe s'ajoutent celles corrélées à l'infestation palustre. La baisse significative ($p = 0,003136$) de la rétinolémie chez les enfants à goutte épaisse positive comparativement à celle notée chez les enfants à goutte épaisse négative confirme les résultats rapportés par certains auteurs (59 ; 80 ; 81). Cependant, ce taux de rétinol sérique des enfants infestés (13%), comparé au taux de référence, était assez élevé. Cette performance notée pourrait s'expliquer par la campagne de supplémentation en capsules de vitamine A associée à certaines mesures de santé publique comportant la chimioprophylaxie antipaludéenne, l'amélioration de l'hygiène et de l'assainissement au niveau communautaire. Les maladies infectieuses, en particulier palustres sont à la fois pourvoyeuses et conséquence de l'avitaminose A. Ce cercle vicieux a conduit plusieurs auteurs à étudier les interactions entre ce micro-nutriment et les plasmodies aussi bien in vitro qu'in vivo.

In vitro, DAVIS et al (21) ont rapporté que le Plasmodium falciparum est un parasite sensible au rétinol et que sa multiplication est inhibée par une concentration de rétinol correspondant au taux normal de rétinol sérique chez l'homme.

Chez l'homme, HUMPHREY (47) et SHANKAR et al (80 ; 81) suggèrent que la supplémentation en vitamine A réduit la densité parasitaire et la fréquence des épisodes

de paludisme de 30 %. En définitive, toutes ces études ainsi que la nôtre suggèrent que le plasmodium est un parasite sensible au rétinol et que la supplémentation en vitamine A réduit la fréquence des épisodes de paludisme. Néanmoins, le mécanisme par lequel le rétinol agit sur les plasmodies n'est pas totalement élucidé.

La combinaison morbide de l'endémie palustre et de l'avitaminose A en zone inter-tropicale, laisse entrevoir la promotion de la consommation de produits riches en vitamine A qui est une méthode de lutte contre la carence en vitamine A très efficace et à la portée des populations à risque. C'est pourquoi nous avons étudié le statut vitaminique des enfants en fonction de la connaissance des aliments riches en vitamine A par leurs mères. La rétinolémie dans le groupe d'enfants nés de mères ayant une connaissance des aliments riches en vitamine A était supérieure à celle des enfants issus de mères n'en ayant pas ($p = 0,422044$). KUISSI (49) a également trouvé dans son étude que la rétinolémie des enfants de mères n'ayant aucune connaissance sur les aliments riches en vitamine A était deux fois plus basse que celle des enfants de mères en ayant une connaissance, avec une différence très significative ($p = 0,000$). Ce résultat ainsi que le nôtre pourraient s'expliquer par la prépondérance de la carence en vitamine A dans les couches sociales défavorisées et moins scolarisées surtout en zone rurale (4). Ceci montre l'importance de l'éducation alimentaire dans un programme nutritionnel ciblant une population en grande partie analphabète.

Le déterminant essentiel de cette éducation serait l'apport vitaminique du lait maternel. La sécrétion mammaire de la vitamine A est strictement dépendant du statut en vitamine A de la femme. Ce qui nous a conduit à déterminer la teneur en vitamine A du lait en fonction de l'âge des mères. Les résultats obtenus, très au-dessus des valeurs de référence, expliqueraient les forts taux de rétinol sérique enregistrés chez les enfants de la population étudiée.

Les enfants en bon état nutritionnel ont présenté les plus forts taux sanguins de rétinol, en comparaison aux taux notés chez les enfants mal nourris ($p = 0,616899$). Nos résultats confortent les observations faites par LARGE et al (50). Ces derniers, ont rapporté que les enfants dénutris avaient un taux bas de rétinol sanguin, avec une corrélation positive entre le rétinol sanguin et certaines protéines hépatiques (Rétinol-Binding-Protein et la pré-albumine). La déficience en vitamine A affecte le métabolisme protéique en réduisant l'utilisation des protéines ingérées d'une part et de l'autre la carence protéique affecte la mobilisation de la vitamine A. Cette forte interaction entre ces deux affections nutritionnelles suggère une prise en charge curative ou préventive simultanée.

La malnutrition, tout particulièrement celle des jeunes enfants demeure aujourd'hui un problème majeur dans la plupart des pays en développement. C'est ainsi que dans le rapport d'évaluation du projet de nutrition communautaire réalisé au Sénégal, nous avons noté que la malnutrition protéino-calorique chronique est cause de retard de croissance et de maigreur visibles chez les enfants et demeure un problème majeur de nutrition et d'insécurité alimentaire. Au cours de la décennie écoulée, les taux de malnutrition infantile sont demeurés relativement constants. Les résultats de l'étude de 1992 sur les priorités révèlent que 29% des enfants de moins de cinq ans sont chroniquement mal nourris, les taux de malnutrition sont estimés à 34% en zones rurales et 23% en zones urbaines. Si

l'on considère l'ensemble des quatre districts médicaux où s'est déroulée l'étude, on constate que la proportion d'enfants en bon état nutritionnel est largement supérieure à celle des enfants souffrants de malnutrition. Ceci dénote que les efforts déployés pour lutter contre la malnutrition avec la mise en place de certaines activités de santé publique, au niveau des districts concernés, ont été bénéfiques pour les enfants. Cependant, les progrès réalisés sur le plan nutritionnel devraient avoir un impact immédiat sur la réduction du risque de décès des enfants de la population étudiée, en tenant compte du fait que la malnutrition représente la cause sous-jacente de plus de 50% des décès d'enfants de moins de cinq ans (**11** ; **68** ; **95**). Parmi les enfants mal nourris, 9% d'entre eux souffrent de malnutrition modérée contre 4,5% de malnutrition grave. Plusieurs études épidémiologiques révèlent que les cas de malnutrition grave ne représentent qu'une petite fraction du nombre total d'enfants souffrant de malnutrition avec un risque élevé de mortalité (**40**). En effet, une grande majorité (83%) de tous les décès liés à la malnutrition dans le monde, frappe des enfants ayant une malnutrition légère et modérée (**11**). Par conséquent, les programmes qui ne cherchent qu'à traiter la malnutrition grave n'auront qu'un impact mineur sur les taux de mortalité infantile.

CONCLUSION GENERALE

La vitamine A, ou rétinol, est une substance liposoluble qui joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions physiologiques : la vision, la différenciation cellulaire, la réponse immunitaire, la croissance, la synthèse protéique. Sa carence ou avitaminose A, véritable problème de santé publique dans les pays en développement, est un facteur déterminant dans la morbidité des maladies infectieuses chez les enfants. Les effets morbides des déficits en vitamine A ont conduit à l'élaboration de nombreux programmes de supplémentation à titre curatif et prophylactique. Cependant, le défaut de coordination des multiples activités de supplémentation expose les populations bénéficiaires à l'hypervitaminose A. Notre travail a porté sur 521 enfants âgés de moins de cinq ans et 221 femmes allaitantes, tous résidant dans l'un des districts sanitaires de Mékhé (région de Thiès), de Kébémér (région de Louga), de Bambey (région de Diourbel) et de Kounghoul (région de Kaolack).

Nous avons évalué le statut vitaminique A de la population d'étude et recherché les corrélations entre la rétinolémie des enfants et différents paramètres à savoir : l'âge, le sexe, l'infestation palustre, l'état nutritionnel des enfants, ainsi que le niveau de connaissance des aliments riches en vitamine A par les mères. L'évaluation a également concerné la teneur en rétinol du lait maternel, support nutritionnel le plus souvent exclusif en zones rurales avant le sevrage des enfants.

L'exploration du rétinol dans les liquides biologiques (sérums des enfants et lait maternel) a été réalisée par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP) qui reste la technique de choix en raison de sa spécificité et de sa sensibilité. Les

performances analytiques sont confirmées dans notre étude par la reproductibilité du temps de rétention de la vitamine A d'un essai à un autre. Les enfants ont également fait l'objet d'un diagnostic par goutte épaisse, de l'infestation palustre ainsi que de mesures anthropométriques évaluant leur état nutritionnel. C'est la mesure de l'indice Poids sur Taille (exprimé en Ecart-types) qui a été utilisé pour évaluer ce dernier.

Les principaux résultats suivants ont été obtenus :

- des taux de vitamine A dans le sang et dans le lait maternel globalement très élevés comparativement aux valeurs normales préconisées par certains auteurs ;
- une variation très significative de la concentration du rétinol sérique en fonction de l'âge des enfants ;
- une rétinolémie significativement plus importante chez les garçons que chez les filles ;
- une baisse significative de la rétinolémie chez les enfants à goutte épaisse positive comparativement aux non impaludés ;
- une variation non significative du rétinol sérique des enfants en fonction de la connaissance par les mères des aliments riches en vitamine A ;
- les enfants en bon état nutritionnel ont présenté les plus forts taux sanguins de rétinol, en comparaison aux enfants mal nourris.

Il ressort qu'en dépit des conditions socio-économiques, le plus souvent défavorables en zones rurales sénégalaises, les différentes activités instaurées ont contribué à améliorer de l'état nutritionnel en général et à enrayer l'avitaminose A en particulier chez les enfants.

Ce succès est également attribuable aux programmes d'amélioration de l'hygiène et de l'assainissement, à l'accès des enfants aux services de santé de base et aux séances d'information d'éducation et de communication. Cependant, l'observation de taux élevés de rétinol sérique suggère la nécessité d'une meilleure coordination des activités de supplémentation. Celles-ci devront alors tenir compte des variations liées à l'âge mais aussi et surtout au sexe et à l'infestation palustre. De ce fait, l'administration de capsules vitaminiques A devra cibler essentiellement les enfants de la tranche d'âge de 12 à 35 mois, surtout de sexe féminin et cela pendant l'hivernage, période propice au paludisme. La rationalisation et la pérennisation des différentes activités nécessiteront alors une cartographie territoriale et saisonnière du statut vitaminique A des enfants vivant en zones rurales sénégalaises.

BIBLIOGRAPHIE

Adirieje U. A.

Eye Care and vitamin A deficiency prevention in Egbe, Lagos State. Nigeria.

In : SIGHT AND LIFE Newsletter, n° 4, 1999, p. 18-19.

Alaoui L.

Aperçu sur les carences spécifiques au Maroc.

Méd. et Nut. T. 1992 ; 28 : 328-30.

Alpers D.H., Clouse R.E., Stenson W.F.

Assessment of protein-calorie nutritional status.

In : Manual of Nutritional Therapeutics, ALPERS and al. Eds.1983 ; p161-186.

Amédée-Manesme O.

La xérophtalmie.

Revue Internationale du Trachome 1990 ;1 :61 – 81.

Amédée-Manesme O., Furr H., Olson J.A.

Métabolisme et fonction de la vitamine A

Arch Fr Pédiat 1985 ; 42 : 325-31

Amédée-Manesme O. and Mourey M.S.

Retinol (vitamine A).

- In : Les carences nutritionnelles dans les pays en voie de développement. Eds. Lemonnier D., et Ingenbleek Y., 3^{èmes} Journées du GERM, ACCT Karthala, Paris, 1989 ; 1: 3-20.
- Anuraj H., Shankar., Blaise Genton., Richard D Semba., Moses Baisor., Joseph Paino., Steven Tamja., Thomas Adiguma, Lee Xu., Lawrence Rare., James M Tielsch., Michael P Alpers., Keith P West Jr.
- Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum* in young children in Papua New Guinea : a randomised trial
Lancet 1999 ; 354 : 203-09.
- Baker S. K.
- Tools for health Workers to fight micronutrient deficiencies : a micronutrient guide for Niger.
- In : SIGHT AND LIFE Newsletter, 2, 1998, p8.
- Barclay A J G., Foster A., Sommer A.
- Vitamin A supplements and mortality related to measles : a randomized clinical trial.
Br. Med J 1987 ; 294 : 294-96.
- Barreto M.L., Santos L. M. P., Assis A.M.O., Araújo M. P. N., Farenzena G.G., Santos P. A. B., and Fiaccone R. L.
- Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute Lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil.
Lancet 1994 ; 344 : 228-31.
- Basics. Arlington.
- Malnutrition et mortalité infantile : implications des nouvelles données pour les programmes.
Arlington : Basics ; SARA . 1995; 5p
- Bengoa J.M.
- The problem of malnutrition.
WHO Chronicle 1974 ; 28 : 3-7.
- Berson E.
- Nutrition and retinal degenerations.
Retina, 1982, 2 : 236-55.
- Bloem M.W.
- Interdependence of vitamin A and iron ? an important association for programmes of anaemia control.
Proc. Nutr. Soc. 1995 ; 54 : 501-08.
- Carlier C., Coste J., Etchepare M., Amedee-Manesme O.
- Conjunctival impression cytology with transfer as a field-applicable indicator of vitamin A status for mass screening.
Int. J. Epidemiol 1992 Apr ; 21: 373-80.

-
- Carlier C., Moulia P.J.P., Ceccon J.F., Mourey M.S., Malvy D., Fall M., N'Diaye M., Amedee Manesme O.
Prevalence of malnutrition and vitamin A deficiency in the Diourbel, Fatick, and Kaolack regions of Sénégal : a controlled study.
American Journal of Clinical nutrition 1991; 53 : 74-77.
Courtright F.
Routine vitamin A supplementation, fever, and nutritional status in Malawian children during a drought.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1994 ; 88 : 711.
Coutsoudis A., Broughton M., and Coovadia H.M.
Vitamin A supplementation reduces measles morbidity in young African Children : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial.
Am. J. Clin. Nutr. 1991 ; 54 : 890-95.
Coutsoudis A., Kiepiela P., Coovadia H. M., and Broughton M.
Vitamin A supplementation enhances specific IgG antibody levels and total lymphocyte numbers while improving morbidity in measles.
Pediatr. Infect. Dis. J. 1992 ; 11 : 203-09.
Davis T.M., Binh T.Q., Dann P.T., Dyer J.R., St John A., Garcia-Webb P., Anh T.K.
Serum vitamin A and E concentrations in acute falciparum malaria : Modulators or markers of severity ?
Clin. Sci (Lond) 1994 Nov ; 87: 505-11.
Davis T.M., Skinner Adams T.S., Beilby J.
In vitro growth inhibition of plasmodium falciparum by retinol at concentrations present in normal human serum.
Acta Tropica, 1998 ; 69 : 111-19.
De Onis M., Monteiro C., Akre J., Clugston G.
The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition : an overview from the WHO global database on child growth.
Bull. WHO 1999 ; 71: 703-12.
Diagne I., Diouf S., Moreira C., Tal Dia A., Lopez Sall P., Faye O., Diallo I., Sarr M., Fall M.
Anémie et retard de récupération nutritionnelle chez l'enfant malnutri à Dakar : A propos d'une enquête chez les enfants suivi dans le Projet de Nutrition Communautaire (PNC) de l'Agence d'Exécution des Travaux d'Intérêt Public (AGETIP) du Sénégal.
Annales de Pédiatrie 1999 ; 46 : 635-41.
Dillon J. C. et Dupin H.
Nutrition et Immunité. Interactions des troubles nutritionnels et des infections.
In : Alimentation et Nutrition humaines, ESF EDITEUR, Paris 1992 ;p 689-700.
Diouf S., Diallo A., Camara B., Diagne I., Talla., Signate HS., Moreira C., Sall MG., Sarr
-

M., Fall M.

La malnutrition proteino-calorique chez les enfants de moins de 5 ans en zone rurale sénégalaise (Khombole).

Médecine d'Afrique Noire 2000 ; 47 : 225-28.

Douer D., and Koeffler H.P.

Retinoic and enhances growth of human early erythroid progenitor cells in vitro.

J., Clin. Invest. 1982 ; 69 : 1039-41.

Dupin H., Guerin N.

Immunité et nutrition.

L'Enfant en Milieu Tropical, 189, 1990, 42 p.

El-Mougi M.

Prévention and Control of vitamine A deficiency in Egypt.

In : SIGHT AND LIFE Newsletter, 3, 1999, p. 20.

El-Mougi M., Galal O., Abdel-Galil A., Awadi A., Koura H., El-Keiy M.

Vitamin A status in acute respiratory infections in children.

XIX IVACG Meeting, Durban, South Africa, 1999.

In : SIGHT AND LIFE Newsletter, 2, 1992, p 27;

Filteau S.M., Morris S.S., Abbott R.A., Tomkins A.M., Kirkwood B.R., Arthur P., Ross D.A., Gyapong J.O., Raynes J.G.

Influence of morbidity on serum retinol of children in a community-based study in northern Ghana.

Am. J. Clin. Nutr. 1993 Aug ; 58: 192-97.

Flores H., Azevedo M.N., Campos F.A., Barreto-Lins M.C.,

Cavalcanti A.A., Salzano A.C., Varela R.M., Underwood B.A.

Serum vitamin A distribution curve for children aged 2-6 years Known to have adequate vitamin A status : a reference population.

Am. J. Clin. Nutr 1991 Oct ; 54: 707-11.

Food and Agriculture Organization / World Health Organization.

Requirements of vitamin A, thiamin, riboflavin and niacin. Report of a Joint WHO/FAO Expert Group.

FAO Nutrition Meeting : Report Series n° 41. Rome : FAO Press, 1967 ; p15-27.

Foster A., and Yorston D.

Corneal ulceration in Tanzanian children : relationship between measles and vitamin A deficiency.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1992 ; 86 : 454-55.

Foster A., Sommer A.

Childhood blindness from corneal ulceration in Africa : causes, prevention and treatment.

-
- Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé 1986 ; 64 : 619-23.
- Foster A., Sommer A.
Corneal ulceration, measles, and childhood blindness in Tanzania.
British Journal of ophthalmology 1987; 71 : 331-43.
- Furr H.C., Barua A.B., Olson J.A.
Analytic methods.
In : Sporn, M.B., Roberts A.B., Goodman D.S. (eds) The Retinoids : Biology, chemistry, and medicine, 2nd edition, Raven Press, N.Y., 1993.
- Furr H.C., Tanumihardjo S.A., Olson J.A.
Training manual for assessing vitamin A status by use of the modified relative dose response and the relative dose response assays.
Department of Biochemistry and Biophysics, Iowa State University, Ames, Iowa, 1992.
- Garenne M., Maire B., Fontaine O., Dieng K., Briend A.
Un critère de prévalence de la malnutrition : la survie de l'enfant.
In : Les carences nutritionnelles dans les pays en voie de développement.
Eds. Lemonnier D., et Ingenbleck Y., 3^{èmes} journées du GERM, ACCT, Karthala, Paris, 1989 ; 2 : 12-19.
- Gbaya A. A.
La malnutrition au Sénégal. Enquête sur la prévalence et les connaissances, attitudes et pratiques en milieu rural.
"Th. Méd. Dakar, 2000; no 58 ; 121 p.
- Gentilini M.
Malnutrition protéino-calorique de la première enfance.
In : Médecine Tropicale : Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1993 (5^{ème} éd.).
- Gilbert C.
Childhood blindness and the Global Initiative - report of the 6th General Assembly of the International Agency for the Prevention of Blindness, Beijing, 6-10 / September 1999.
In : SIGHT AND LIFE Newsletter, 4, 1999, p. 3-9.
- Gnyawali T. P.
Assessing dietary behaviour through direct observation : an experience from eastern Nepal.
In : SIGHT AND LIFE Newsletter, 3, 1999, p. 7-8.
- Goodman D.S.
Vitamin A and retinoids in health and disease.
New Engl. J. Med. 1984 ; 310 : 1023-31.
- Goodman T., Dalmiya N., De Benoist B., Schultink W.
Polio as a platform : using national immunization days to deliver vitamin A supplements : Polio eradication.
-

Bulletin of the World Health Organization, 2000 ; 78 : 305-14.

Grant J.P., Custer P.B., Thurlow J.

Current techniques of nutritional assessment.

Surg. Clin. North Am., 1981; 61 : 437-63.

Grellety Y., Prudhon C., Bouvier M.

Nutrition - Malnutrition.

AICF, septembre 1994, 121 p.

Humphrey J.

Micronutrients in Malaria and HIV.

In : SIGHT AND LIFE Newsletter, 3, 2000, p. 3-8.

Humphrey J.H., West K.P Jr. Sommer A.

Vitamin A deficiency and attributable mortality among under-5-year-olds.

Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé 1992 ; 70 : 225-32.

Kuissi K. E.

Statut en vitamine A chez l'enfant de 0 à 156 mois : Relations avec les pathologies oculaires et nutritionnelles.

"Th. Méd. Libreville ; 2002 ; 362 ; 132 p".

Large S., Neal G., Glouer J., Thanangkul O., Olson R.E.

The early changes in retinal binding protein and prealbumin concentrations in plasma of protein-energy malnourished children after treatment with retinol and improved.

Diet. Brit. of Nutr.1981 ; 43 :393-02

Le Grusse J., Watier B.

Les Vitamines. Données biochimiques, nutritionnelles et cliniques.

Centre d'Etude et d'Information sur les Vitamines, Produits ROCHE, Paris, 1993.

Long F.

Workshops on micronutrient deficiency control, Dali and Chongqing, South West of China.

In : SIGHT AND LIFE Newsletter, 2, 2000, p. 20-23.

Mayer J.

The dimensions of human hunger, Food and Agriculture.

San Francisco, Freeman 1976.

Microsoft Corporation

Atlas Mondial

Microsoft Encarta, Edition 1998

Natadisastra G., Wittpenn J.R., Muhilal., West K.P Jr., Mele L., Sommer A.

Impression cytology : a practical index of vitamin A status.

Am. J. Clin. Nutr. 1988 Sep ; 48 : 695-01.

Ndiaye A.

Etude sur les maladies diarrhéiques chez les enfants de 0 à 5 ans.

Th. Méd. Dakar ; 1986, n° 61; 84 p.

Neeld J.B. et Pearson W.N.

Macro and micromethods for the determination of serum vitamin A using Trifluoroacetic acid

J. Nut. 1963 ; 79, 454-462.

Newman V.

Vitamin A and breastfeeding: a comparison of data from developed and developing countries.

Wellstart International, San Diego, CA, 1992.

Northrop – Clewes C.

“Vitamin A and other micronutrients: Biologic Interactions and Integrated Interventions”

XIX IVAC G Meeting, Durban, South Africa, 1999.

In: SIGHT AND LIFE Newsletter, 2, 1999, p 3-26.

Olson J.A.

Carotenoids.

In : Modern Nutrition in Health and Disease, 9th ed.

Baltimore, 1999 ; 525-41.

Organisation Mondiale de la Santé(O.M.S.)

Apports de sécurité en vitamine A pendant la grossesse et l'allaitement.

WHO/NUT/1998, 4. (Séries sur les micronutriments), 33p.

Organisation Mondiale de la Santé(O.M.S.)

Quantité et qualité du lait maternel.

OMS, Genève, 1987.

Organisation Mondiale de la Santé(O.M.S.)

La prise en charge de la malnutrition sévère : Manuel à l'usage des médecins et autres personnels de santé à des postes d'encadrement.

OMS, Genève, 2000,43p.

Organisation Mondiale de la Santé(O.M.S.)

Les indicateurs d'évaluation de la carence en vitamine A et leur utilisation dans la surveillance et l'évaluation des programmes d'intervention.

OMS, 1999, (Micronutrient series).

Organisation Mondiale de la Santé(O.M.S.)

Malnutrition infantile.

Aide-Mémoire 1996 novembre, n° 119.

Ott D.

Approche épidémiologique de la malnutrition protéino-calorique dans un contexte de

soins de santé primaire.

Médecine d'Afrique Noire 1989 ; 36: 465-72.

Paracha P. I., Jameel A.

Vitamin A deficiency and infections in pakistani preschool children.

In : SIGHT AND LIFE Newsletter, n° 1, 2000, p. 25-26.

Pelletier D.L., Frongillo E.A., Habicht J.P.

Epidemiological evidence for a potentiating effect of malnutrition on child mortality.

In American Journal of Public Health, 1993, p83.

Pelletier D.L., Frongillo Jr E.A., Schroeder D.G., & Habicht J.P.

The effects of malnutrition on child mortality in developing countries.

Bull of the WHO 1995; 73 : 443-48.

Petkovich M., Brand N., Krust A., Chambon P.

A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors.

Nature 1987; 330 : 444-50.

Raoul Y.

Mode d'action de la vitamine A.

In : Besoins vitaminiques de l'homme.

Journées de la société de nutrition et de diététique de langue française.

Eds. F. Hoffmann-La Roche & Cie, Genève, 1970, p 67-87.

Reed R.P., Wegerhoff F.O., & Rothberg A.D.

Bacteraemia in malnourished rural African children.

Anal of Tropical paediatrics 1996 ; 16 : 61-68.

Ross A.C.

Vitamin A. and retinoids.

In : Modern Nutrition in Health and Disease, 9th ed. Baltimore, 1999 ; p 305-27.

Ross C.A., and Gardner E.M.

The function of vitamin A in cellular growth and differentiation, and its roles during pregnancy and lactation.

In : Nutrient Regulation during pregnancy, Lactation, and Infant Growth (Allen, L., King, J., Lönnerdal, B., eds) Plenum Press New York. 1994, 187-200.

Roy C.

Croissance

In: Pédiatrie (Aujard Y., Bourrillon A., Gaudelus J.) Universités francophones. Edition Marketing / Ellipses, Paris, 2^{ème} ed, 1993, p27-34.

Semba R.D.

The role of vitamin A and related retinoids in immune function.

Nutr Rev 1998 ; 56 : 38-48.

-
- Semba R.D.
Vitamin A and immunity to viral, bacterial and protozoan infections.
Proc. Nutr. Soc. 1999 ; 58 : 719-27.
- Semba R.D., Miotti P.G., Chipangwi J.D., Saah A.J., Canner J.K., Dallabetta G.A., Hoover D.R.
Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1.
Lancet 1994 Jun 25 ; 343: 1593-97.
- Service National de l'Alimentation et de la Nutrition Appliquée au Sénégal (S.A.N.A.S.)
Manuel de formation en nutrition pour les personnels de santé et de l'action sociale.
USAID/Mangment Science for Health, Pritech., 1993.
- Shankar A.H.
Vitamin A and malaria.
Am J. Clin. Nutr. 1995 ; 62 : 842-83.
- Shankar A.H., Genton B., Semba R.D., Baisor M., Paino J., Tamja S., Adiguma T., Wu L., Rare L., Tielsch J.M., Alpers M.P., West K.P Jr.
Effect of vitamin A supplementation on morbidity due to *Plasmodium Falciparum* in young children in papua New Guinea : a randomised trial. Lancet 1999 ; 354: 203-09.
- Smith F.R., Goodman D.S.
Vitamin A transport in human, vitamin A toxicity.
New Engl. J. Med., 1976; 294 : 805-08.
- Sommer A.
Vitamin A deficiency and its consequence : a field guide to detection and control. OMS (3^{eme} ed.), 1995 ; 69 p.
- Sommer A.
Vitamin A, infectious disease, and childhood mortality ; a 2-cent solution ?
Journal of infectious diseases 1993 ; 167 : 1003-07.
- Sommer A., Quesada J., Doty M., Faich G.
Xérophthalmia and anterior - segment blindness among preschool-age children in el salvador.
Amer. J. Ophthalmol. 2000 ; 80 : 1066-72.
- Sommer A., Tarwotjo I., Djunaedi E., West K.P Jr., Loeden A.A., Tilden R., Mele L.
Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality. A randomised controlled community trial.
Lancet 1986 May 24 ; 1 : 1169-73.
- Sommer A., Tarwotjo I., Hussaini G., Susanto D.
Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency.
Lancet 1983 Sept 10 ; 2 : 585-88.
- Stolzfus R.J., Underwood B.A.
-

Breastmilk vitamin A as an indicator to assess vitamin A status of women and infants.
Bulletin OMS, 1995; 73 : 703-11.

Sylla A.

Impact de la supplémentation en vitamine A dans un service de Pédiatrie générale
(Résultats Préliminaires).

"Th. Med. Dakar; 2000; no 51; 140 p."

Touré M., Sall M.G., Gauthier F., Weill J., Mouray H., and Fall M.

Apolipoprotein A₁ as an early index of protein-energy malnutrition.

European Journal of Clinical Nutrition 1991; 45 : 511-14.

Toury J.

La consommation alimentaire.

In : Alimentation et pathologie nutritionnelles en Afrique noire, Maloine S. A. EDITEUR,
Paris 1974, p 59-73.

Underwood B.A.

Methods for assessment of vitamin A status.

Journal of Nutrition 1990; 120 : 1459-63.

Underwood B.A.

Vitamin A in animal and human nutrition.

In the Retinoids (Sporn, M.B., Roberts, A.B., Goodman, D.S., eds). Academic Press,
New York. 1984 ; 1 : 281-392.

Underwood B.A., Arthur P.

The contribution of vitamin A to public Health.

FASEB J. 1996 ; 10 : 1040-48.

95. United Nations Children's Fund(UNICEF)

La malnutrition : causes, conséquences et solutions.

La situation des enfants dans le Monde, 1998 ; p 7-77.

United Nations Children's Fund(UNICEF)

Nutrition.

Rapport annuel 1994, p 50-54.

United Nations Children's Fund(UNICEF)

Malnutrition in South ASIA : A Regional Profile. November 1997 (ROSA publication n°
5).

Uterman T.G., Vasquez R.M., Slas A.J., Martyn P.A., Phillips L.S.

Nutrition and somatomedin. Usefulness of somatomedin-C in nutritional assessment.

Am. J. Med., 1985; 78 : 228-33.

Vitte S., Lawani R., Bouat C., Boitte J.P., Meyer F., Queguiner P.

La xérophtalmie : Données actuelles.

Médecine tropicale, 1995 ; 55 : 434-38.

Vuong Le T.

A food-based strategy to prevent vitamin A deficiency - the vietnam experience.

In : SIGHT AND LIFE Newsletter, 1, 2000, p. 18-20.

Wallingford J., and Underwood B.A.

Vitamin A deficiency in pregnancy, lactation, and the nursing child.

In: vitamin A Deficiency and its control (Bauernfeind, J.C. ed), Academic Press, New York. 1986, p. 101-52.

Waterlow J.C.

The assessment of marginal protein malnutrition.

Proc. Nutr. Soc. 1963 ; p 22-66.

West K.P Jr., Pokhrel R.P., Katz J., Le Clerq S.C., Khattry S.K., Shrestha S.R., Pradhan E.K., Tielsch J.M., Pandey M.R., Sommer A.

Efficacy of vitamin A in reducing preschool child mortality in Nepal.

Lancet 1991 Jul 13 ; 338 : 67-71.