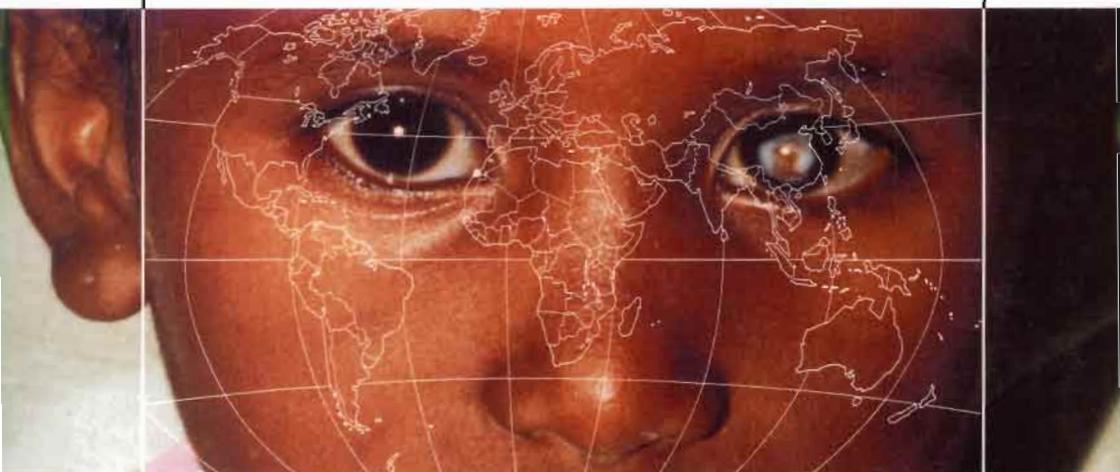

LE DEFICIT EN VITAMINE A

STRATEGIES DIAGNOSTIQUES

ET THERAPEUTIQUES



O AMEED-ANESME □ E DE MAEYER

INSERM

ORSTOM

Test d'impression oculaire transférée

- . Découper manuellement des bandelettes de 5 x 25 mm
- . Poser le papier sur une longueur d'environ 5 mm, sur le quadrant temporal inférieur de la conjonctive bulbaire pendant 3 secondes
- . Retirer le papier sans qu'il y ait frottement sur l'oeil
- . Poser le papier immédiatement sur une lame de verre prénumérotée
- . Transférer les cellules ainsi collectées du papier sur la lame par une simple pression du doigt
- . Fixer et colorer la lame durant 15 minutes dans une solution composée de 8 volumes de fuschine phéniquée, de 16 volumes de bleu alcian à 0,2 % dans de l'acide acétique à 5 % et de un volume d'éthanol à 95 %
- . Laver les lames à l'eau simple
- . Sécher

Membrane réf. HAWP 304 F0

Millipore B.P. 307 78054 Saint-Quentin - France

Tél.: (1) 30.45.70.00 Telex : 698 371 F

LE DEFICIT EN VITAMINE A

STRATEGIES DIAGNOSTIQUES

ET THERAPEUTIQUES

O AMEDEE-MANESME □ E DE MAEYER

INSERM

ORSTOM

**CE FASCICULE, A LA REDACTION DUQUEL IL A POUR LA DERNIERE FOIS COLLABORE ,
EST DEDIE AU PR DE MAEYER †.**

**"ADIEU, DIT LE RENARD. VOICI MON SECRET. IL EST TRES SIMPLE:
ON NE VOIT BIEN QU'AVEC LE CŒUR. L'ESSENTIEL EST INVISIBLE POUR LES YEUX"**

ST EXUPERY-LE PETIT PRINCE

NOUS TENONS A REMERCIER TOUT PARTICULIEREMENT POUR LEUR AIDE :

LE PR D ALAGILLE, LE DR F ALVAREZ, LE PR O BERNARD, LE DR E BOIS, Mlle C CARLIER, LE DR JF
CECCON, LE MEDECIN GENERAL DURAND, MME C GRAYOT, LES DR M ET P HADCHOUEL, LE PR G
HUAULT, LE DR O HURSTEL, LE DR JC LECLERC, MME R LUZEAU, MME S MOUCHET, LE DR D MREJEN,
LE MEDECIN PRINCIPAL DES ARMEES JP MOULIA-PELAT, Mlle MS MOUREY, LE PR JA OLSON, LE
MEDECIN PRINCIPAL S RESNIKOFF, LE PR J REY, LE PR C RICOUR, LE PR B UNDERWOOD.

CE TRAVAIL A PU EGALEMENT ETRE REALISE GRACE A LA COLLABORATION
DES PARTENAIRES SUIVANTS :

- MINISTERE DE LA COOPERATION
- MINISTERE DES AFFAIRES ETRANGERES
- FOND DE RECHERCHE DE NESTLE NUTRITION
- FONDATION POUR LE PROGRES DE L'HOMME
- FONDATION VOIR ET VIVRE
- CENTRE D'ETUDE ET D'INFORMATION SUR LES VITAMINES (PRODUITS ROCHE)

LES DOCUMENTS PHOTOGRAPHIQUES SONT DUS AU MEDECIN PRINCIPAL S RESNIKOFF, AU DR DE
MAEYER ET AU DR O AMEEDÉ-MANESME.

O AMEEDÉ-MANESME
INSERM U 56 ET UNITE D'HEPATOLOGIE PEDIATRIQUE
HOPITAL DE BICETRE
78 AVENUE DU GENERAL LECLERC
93270- LE KREMLIN BICETRE

Editions de L'INSERM
101, rue de Tolbiac
75654 Paris Cedex 13
Tel (1) 45 84 14 41

Editions de l'ORSTOM
213, rue Lafayette
75480 Paris Cedex 10
Tel (1) 48 03 77 77

© INSERM-ORSTOM Paris 1989
ISBN INSERM 2-85598-408-4
ISBN ORSTOM 2-7099-0944-8

SOMMAIRE

1

METABOLISME ET FONCTION DE LA VITAMINE A

ASPECTS BIOCHIMIQUES

- ◆ SOURCES
- ◆ UNITES
- ◆ BESOINS
- ◆ METABOLISME

ABSORPTION
MISE EN RESERVE DANS LE FOIE
AUTRES VOIES METABOLIQUES DE LA VITAMINE A
TRANSPORT PLASMATIQUE

- ◆ FONCTIONS DE LA VITAMINE A

VITAMINE A ET VISION
FONCTIONS CELLULAIRES
VITAMINE A ET CANCER
RELATION AVEC D'AUTRES VITAMINES
ET AVEC DES OLIGOELEMENTS

2

STRATEGIES DE DIAGNOSTIC DU DEFICIT EN VITAMINE A

- ◆ EXAMENS CLINIQUES
- ◆ EXAMENS BIOLOGIQUES

RETINOL PLASMATIQUE
DIVERS COMPOSES PLASMATIQUES
RELATIVE DOSE RESPONSE TEST (RDR TEST)
METHODE DE DILUTION ISOTOPIQUE

- ◆ TEST D'IMPRESSION OCULAIRE

TECHNIQUE
INTERPRETATION
AVANTAGES ET LIMITES

3

LE DEFICIT EN VITAMINE A

- ◆ FACTEURS NUTRITIONNELS
- ◆ FACTEURS NUTRITIONNELS ET
MALADIES INFECTIEUSES
- ◆ FACTEURS PATHOLOGIQUES
- ◆ CARENCE EN VITAMINE A : MORBIDITE ET
MORTALITE INFANTILES
- ◆ IMPORTANCE DU PROBLEME

4

STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU DEFICIT EN VITAMINE A

- ◆ STRATEGIE DE PREVENTION CONTRE LE DEFICIT
EN VITAMINE A A L'ECHELON NATIONAL

A LONG TERME
A MOYEN TERME
A COURT TERME

- ◆ STRATEGIE DE LUTTE CONTRE LE DEFICIT EN
VITAMINE A A L'ECHELON INDIVIDUEL

ENFANTS DE 1 A 6 ANS
ENFANTS DE PLUS DE 6 ANS, ADOLESCENTS
ET HOMMES ADULTES
FEMMES EN AGE DE PROCREER
STRATEGIE EN CAS DE DEFICIT
DU A UNE PATHOLOGIE

5

ROLE DE L'OMS DANS LA PROPHYLAXIE ET LE TRAITEMENT DE LA CARENCE EN VITAMINE A

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

CARNET PHOTOGRAPHIQUE

La vitamine A est un nutriment essentiel au maintien des fonctions physiologiques normales, aussi bien en ce qui concerne la différenciation cellulaire que l'intégrité des membranes, la vision, les réponses immunitaires et la croissance. La vitamine A joue un rôle dans la prévention et le traitement des cancers et des maladies dermatologiques. L'absence durable d'un apport suffisant en vitamine A ou de ses précurseurs fait apparaître des troubles de plus en plus graves. A terme, le sujet devient aveugle puis meurt.

Le déficit en vitamine A est un problème de santé publique prioritaire. Il est grave car il est la première cause de cécité au monde; grave car une cécité partielle ou complète pèse sur le sujet et aussi sur la collectivité; grave car il touche la première enfance. Récemment, le déficit en vitamine A a tout particulièrement retenu l'attention de la communauté scientifique en raison de la description de sa relation étroite avec la morbidité et la mortalité infantiles, avec des risques de diarrhée et d'infection pulmonaire nettement augmentés. Ces résultats sont très discutés. La réponse est pourtant d'importance car les programmes d'interventions dans les pays avec forte mortalité et morbidité infantiles pourraient être profondément modifiés, avec dans tous les cas une supplémentation vitaminique A.

Ce fascicule a pour but de faire le point des données actuelles sur le métabolisme de la vitamine A, sur les méthodes de diagnostic, sur les causes et la répartition du déficit dans le monde, sur les stratégies d'interventions préventives et thérapeutiques à l'échelon individuel et national.



1

METABOLISME ET FONCTION DE LA VITAMINE A

◆ ASPECTS BIOCHIMIQUES

◆ SOURCES

◆ UNITES

◆ BESOINS

◆ METABOLISME

ABSORPTION

MISE EN RESERVE DANS LE FOIE

AUTRES VOIES METABOLIQUES DE LA VITAMINE A

TRANSPORT PLASMATIQUE

◆ FONCTIONS DE LA VITAMINE A

VITAMINE A ET VISION

FONCTIONS CELLULAIRES

VITAMINE A ET CANCER

RELATION AVEC D'AUTRES VITAMINES

ET AVEC DES OLIGOELEMENTS

◆ ASPECTS BIOCHIMIQUES

Le terme de vitamine A est utilisé pour les dérivés β -ionone (autres que les caroténoïdes) qui possèdent une structure ou une activité biologique comparables à celles de la molécule de base qui est le trans-rétinol (ou rétinol). Les structures, noms de référence et synonymes des composés principaux du groupe de la vitamine A sont indiqués dans le tableau I. Les formes trans sont les plus fréquentes. Six formes cis ont été décrites dont l'une a une importance pratique : le 11 cis rétinol, chromophore des pigments visuels.

Les méthodes d'analyse les plus précises utilisent les propriétés physicochimiques des rétinoïdes : absorption en ultraviolets (UV) à 325 nm, fluorimétrie, combinaison de la chromatographie à haute pression et d'une lecture en absorption UV ou en fluorescence.

Les étapes de synthèse des différents composés sont connues. Les méthodes industrielles (Hoffmann-La Roche, BASF) permettent d'obtenir du trans-rétinyl-acétate ou trans-rétinyl-palmitate à un coût faible. De nombreux analogues ont été synthétisés. Dans tous les cas, les composés doivent être protégés de la lumière, de l'humidité et de la chaleur afin d'éviter toute oxydation.

Le terme de provitamine A est utilisé pour tous les carotènes possédant une activité biologique comparable à celle de la vitamine A. Il en existe une cinquantaine dont le plus important quantitativement est le trans- β carotène (Tableau I).

◆ SOURCES

La vitamine A est présente dans les aliments sous deux formes ; ester de rétinyl et provitamine A. Les esters de rétinyl se trouvent uniquement dans les aliments d'origine animale tels le foie, le lait, le beurre, le fromage, l'œuf, le poisson. Les provitamines sous forme de caroténoïdes se trouvent dans le règne végétal. Certains légumes et fruits sont particulièrement riches en bêta-carotène. Parmi ceux-ci, nous citerons les légumes verts feuillus (épinards, choux verts, feuilles de manioc, amarante), les légumes jaune-orange (carottes, courges), certains tubercules (patates douces jaunes), et les fruits jaune-orange (abricots, papayes, mangues). Enfin, il faut signaler la haute concentration en bêta-carotène de l'huile de palme non raffinée.

Tableau I: Principaux composés du groupe de la vitamine A.

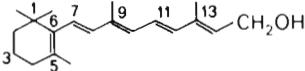
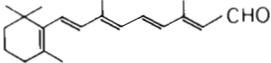
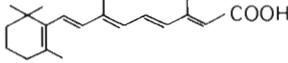
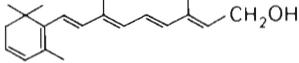
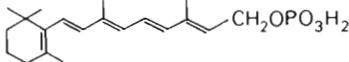
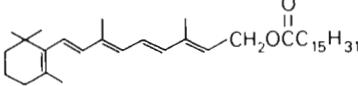
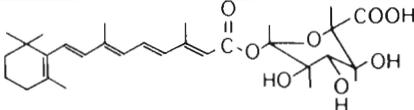
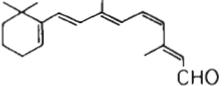
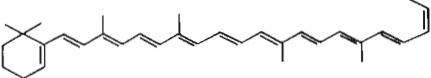
| TERMES RECOMMANDES | SYNONYMES | FORMULES |
|-----------------------|-----------------------------------|---|
| Rétinol | Vitamine A ₁ Alcool |  |
| Rétinal | Vit. A ₁ Aldéhyde |  |
| Acide 2 rétinoïque | Vit. A ₁ acide |  |
| 3 déhydrorétinol | Vit. A ₂ |  |
| Rétinyl phosphate | Vit. A phosphate |  |
| Rétinyl palmitate | Vit. A palmitate |  |
| Rétinyl β-glucuronide | Vit. A acide β-glucuronide |  |
| 11 Cis rétinol | 11 Cis vit. A |  |
| Trans β-carotène | |  |

Tableau II: Table de composition en protéines et vitamine A d'aliments couramment consommés en Afrique

| Aliments (pour 100 gr) | Energie (kcal) | Protéines (grammes) | VIT. A (µg) |
|--|---------------------------|--------------------------------|------------------------|
| <i>CEREALES</i> | | | |
| Mais ,jaune ,immature sur pied, frais | 166 | 5 | 60 |
| Mais, grain entier jaune, séché | 353 | 10,4 | 25 |
| Mais, grain entier blanc, séché | 345 | 9,4 | 0 |
| Mais, blanc sur pied, grillé | 334 | 8 | 0 |
| Farine de maïs | 341 | 9,3 | 4 |
| Mil en grain entier | 315 | 7,4 | 4 |
| Riz | 333 | 7 | 0 |
| Sorgho en grain entier | 343 | 11 | 3 |
| Blé entier | 330 | 12 | 0 |
| <i>FECULENTS-TUBERCULES-FRUITES</i> | | | |
| Cassave fraîche | 138 | 1,2 | 5 |
| Pomme de terre | 75 | 1,7 | 4 |
| Pomme de terre douce, jaune, crue | 109 | 1,6 | 300 |
| Pomme de terre douce, blanche, crue | 109 | 1,6 | 0 |
| Pois-chiche cru séché | 327 | 20 | 10 |
| Igname frais | 111 | 1,9 | 2 |
| <i>LEGUMES</i> | | | |
| Haricots frais | 104 | 8,2 | 20 |
| Haricots séchés | 320 | 22 | 2 |
| Lentilles séchées | 325 | 25 | 19 |
| Haricots de soja séchés | 407 | 34 | 9 |
| Carottes séchées | 35 | 0,9 | 1100 |
| <i>NOIX et GRAINES</i> | | | |
| Noix de coco fraîche immature | 191 | 2 | 0 |
| Grain de melon | 595 | 26 | 0 |
| Grain de citrouille | 577 | 23 | 3 |
| Grain de tournesol | 592 | 20 | 0 |
| <i>VEGETAUX</i> | | | |
| Feuilles d'amarante séchées | 45 | 4,6 | 380 |
| Feuilles d'amarante cuites | 46 | 4 | 505 |
| Feuilles de baobab séchées | 67 | 3,8 | 0 |
| Feuilles de manioc séchées | 90 | 7 | 800 |
| Feuilles de haricots séchées | 45 | 4,7 | 450 |
| Laitues séchées | 20 | 1,2 | 325 |
| Feuilles de pomme de terre séchées | 49 | 4,6 | 510 |
| <i>FRUITS</i> | | | |
| Avocats secs | 121 | 1,4 | 90 |
| Baobab mûr sec | 279 | 12 | 12 |
| Bananes mûres sèches | 82 | 1,5 | 20 |
| Citrons et oranges sèches | 44 | 0,6 | 120 |

| | | | |
|---------------------------------------|-----|-----|--------|
| Mangue mûre sans la peau | 60 | 0,6 | 400 |
| Mangue immature sans la peau | 55 | 0,5 | 60 |
| Papaye séchée | 30 | 0,4 | 75 |
| Tomates séchées | 22 | 1 | 75 |
| <i>VIANDES-VOLAILLES-OEUFS</i> | | | |
| Bacon | 626 | 9,1 | 0 |
| Boeuf | 234 | 18 | 0,26 |
| Oeuf | 140 | 12 | 200 |
| Coeur de boeuf | 105 | 17 | 42 |
| Reins de boeuf | 116 | 14 | 300 |
| Foie de boeuf | 137 | 19 | 840 |
| <i>POISSONS</i> | | | |
| Crustacés | 95 | 18 | 100 |
| Poissons séchés | 255 | 47 | 0 |
| <i>LAITAGES</i> | | | |
| Lait de vache | 79 | 3,8 | 40 |
| Lait de vache en poudre | 463 | 2,6 | 300 |
| Beurre | 31 | 3 | 0 |
| Beurre | 699 | 0 | 730 |
| <i>DIVERS</i> | | | |
| Huile de foie de poisson | 900 | 0 | 145000 |
| Margarine fortifiée | 747 | 0 | 680 |
| Huile de palme fraîche | 892 | 0 | 13000 |
| Huile de palme vieillie | 892 | 0 | 2400 |
| Pain blanc | 240 | 7,7 | 0 |

Les concentrations sont fonction des conditions de conservation ou de cuisson. West a récemment publié de bonnes tables de composition en nutriments pour les aliments les plus couramment consommés en Afrique (Tableau II). Les caroténoïdes sont mieux absorbés en présence d'huiles ou de graisses ; leur absorption est inversement proportionnelle à la quantité de caroténoïdes présente dans le repas ; un état de carence en vitamine A favorise l'absorption et l'utilisation des caroténoïdes.

◆ UNITES

La concentration en vitamine A préformée d'un aliment ou d'un repas est généralement exprimée en microgrammes de rétinol. La quantité de provitamine A (caroténoïdes) est également exprimée en microgrammes. La provitamine A étant biologiquement beaucoup moins active que le rétinol, on a convenu, en vue de simplifier le calcul de l'activité vitaminique globale d'un repas ou d'un régime (rétinol + caroténoïdes), d'utiliser le concept d'équivalent rétinol (ER) dans lequel :

1 μg de rétinol = 1 μg d'équivalent-rétinol (ER)

1 μg de bêta-carotène d'origine alimentaire = 0,167 μg
d'équivalent rétinol

1 μg d'autres caroténoïdes d'origine alimentaire à activité
vitaminique A = 0,084 μg d'équivalent rétinol (ER).

L'unité internationale (UI) de vitamine A est égale à 0,3 μg de rétinol.

En vue de faciliter le calcul, on utilise généralement la formule suivante pour calculer la quantité totale d'équivalents rétinol d'un repas ou d'un régime :

$$\text{ER} = \mu\text{g rétinol} + \mu\text{g bêta-carotène}/6 + \mu\text{g autres caroténoïdes}/12$$

◆ BESOINS

Les apports recommandés, appelés encore apports de sécurité, sont destinés à maintenir les individus en bonne santé à moyen terme et à leur permettre de constituer des réserves de vitamine A suffisantes pour couvrir leurs besoins journaliers. Ces apports recommandés couvrent en fait les besoins de 97,5 % de la population. Ils ont récemment été revus par un groupe d'experts de la FAO et de l'OMS (Tableau III).

Les besoins moyens d'une population, tenant compte des différentes classes d'âge et de sexe, se situent aux environs de 450-500 μg d'ER par individu et par jour. Ils sont probablement supérieurs dans les pays en développement, en raison de la structure démographique plus jeune que dans les pays industrialisés.

Si l'on compare ce chiffre aux disponibilités mondiales, on constate que celles-ci sont amplement suffisantes. Il existe cependant de grandes

différences dans les disponibilités suivant les pays, les groupes d'âge et les groupes de conditions socio-économiques différentes.

A l'échelle mondiale, environ 220 µg de vitamine A préformée (rétinol) et 3000 µg de caroténoïdes sont disponibles par personne et par jour, soit un total de plus de 700 µg d'ER. Il faut se rappeler cependant qu'une partie de cette vitamine A est perdue au cours du stockage et de la préparation des aliments.

Les disponibilités varient d'un pays à l'autre et sont fortement influencées par le degré de développement socio-économique : c'est ainsi que, dans les pays industrialisés, l'apport en rétinol est supérieur à 500 µg/personne/jour, alors que, en Afrique, il est, en moyenne, de l'ordre de 160 µg/personne/jour et en Asie de 95 µg/personne/jour. Cela est, heureusement, en partie compensé par des apports de caroténoïdes relativement importants.

Les réserves hépatiques en vitamine A du nouveau-né sont faibles (entre 10 et 40 µg/gramme de foie), ce qui permet de souligner que le risque de déficit en vitamine A existe très tôt, dès les 3 à 4 premiers mois de la vie en cas de manque d'apport. Les enfants qui naissent avec des réserves limitées de vitamine A sont donc très dépendants de l'allaitement maternel. Lorsque la mère est déjà carencée, les réserves sont encore plus réduites, ainsi que la quantité de vitamine A fournie par le lait maternel.

En Afrique, la consommation de vitamine A est fortement dépendante du facteur climatique ; dans les pays du Sahel où la saison sèche est fort longue, la quantité de caroténoïdes diminue fortement au cours de cette saison; en Afrique tropicale centrale, en revanche, la consommation d'huile de palme, de fruits et de légumes assure un apport stable de vitamine A durant toute l'année. Dans tous les pays où il existe une différence marquée entre les saisons, l'apport peut être fort réduit durant la saison sèche, le rapport étant de 1 à 4. Les disponibilités en vitamine A de quelques pays sont données dans le tableau IV.



METABOLISME

Absorption

L'alimentation apporte des dérivés de la vitamine A (principalement sous forme d'esters de rétinol) et des provitamines (principalement sous forme de β-carotène). Les composés du groupe de la vitamine A sont liposolubles et subissent les actions successives des sécrétions gastriques et/ou pancréatiques et intestinales. Les esters de rétinol sont hydrolysés par la carboxy-ester-hydrolase et par une hydrolase de la bordure en brosse de l'entérocyte. Ces deux enzymes sont activées par les sels biliaires. En cas de malnutrition protéinoénergétique, leur absorption reste bonne (90% contre 95%).

Tableau III: **Apports journaliers recommandés (en μg d'équivalents rétinol par jour)**

| | Age (années) | Equivalent rétinol (μg) |
|---|------------------------|---|
| Enfants | 0- 1 | 350 |
| | 1- 9 | 400 |
| | 9-12 | 500 |
| | 12-15 | 600 |
| Adolescents *garçons *filles | 15-18 | 600 |
| | 15-18 | 500 |
| Adultes *hommes *femmes | > 18 | 600 |
| | | 500 |
| Femmes enceintes | | 600 |
| Femmes allaitantes | | 850 |

Tableau IV: **Disponibilité en vitamine A d'origine alimentaire dans quelques pays d'Afrique et d'Asie où la xérophtalmie est fréquente (en μg par personne et par jour)**

| Pays | Rétinol | Caroténoïdes | Equivalent rétinol |
|--------------|----------------|---------------------|---------------------------|
| Afghanistan | 142 | 156 | 298 |
| Bangladesh | 48 | 198 | 246 |
| Burkina-Faso | 68 | 108 | 176 |
| Indonésie | 26 | 241 | 267 |

Après cette hydrolyse, le rétinol est incorporé aux micelles formées sous l'influence de sécrétions biliaires et est absorbé. A faible concentration, l'absorption du rétinol est saturable, ce qui implique un système de transfert spécifique. A fortes concentrations, l'absorption devient directement proportionnelle à la concentration intraluminaire. La diffusion est facilitée aux concentrations physiologiques et simple aux concentrations pharmacologiques. A l'intérieur de la cellule intestinale, le rétinol est réestérifié essentiellement en palmitate de rétinol, incorporé aux chylomicrons, excrété dans la lymphe, rejoignant la circulation générale par le canal thoracique (Fig.1). Une faible quantité de rétinol est absorbée directement et atteint le foie par le système porte. Les provitamines A sont absorbées sans clivage puis hydrolysées en rétinol dans la cellule intestinale. Le rétinol peut alors être réduit en rétinol qui est transporté par les chylomicrons. On ne connaît pas la quantité de rétinol produit à partir du β -carotène. Une faible quantité de β -carotène ne subit aucune hydrolyse et gagne le foie par le canal thoracique et la circulation générale.

Chez un sujet normal, 80% des composés vitaminiques A et 50% des provitamines A de l'alimentation sont absorbés dans l'intestin. De nombreux facteurs peuvent faire varier le degré d'absorption.

Mise en réserve dans le foie

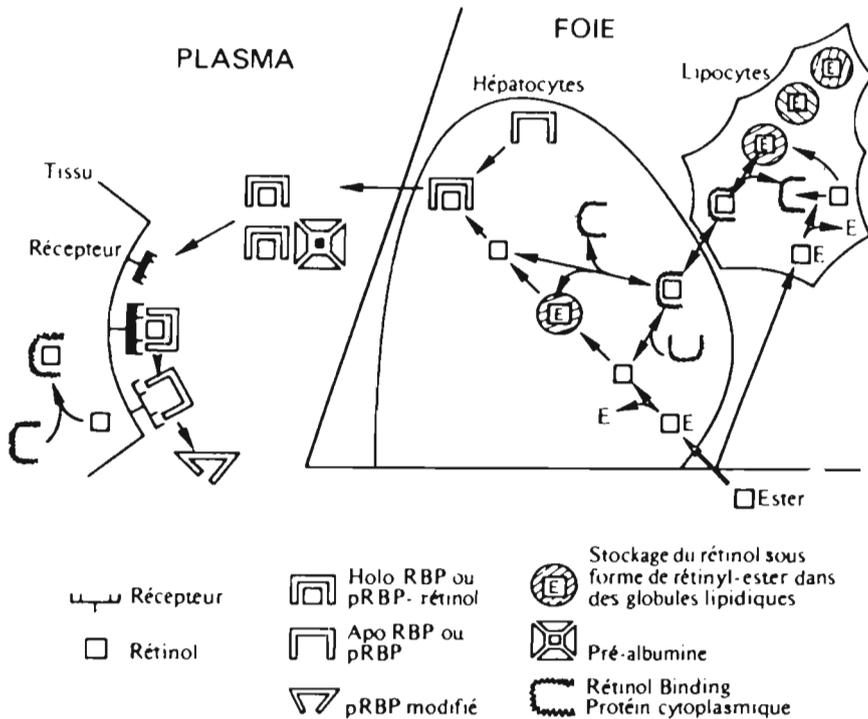
Le foie contient 90% de la vitamine A de l'organisme. 40% seront utilisés immédiatement, tandis que le reste est mis en réserve dans le foie.

La transformation du palmitate de rétinol dans le foie est encore très discutée. On peut proposer le schéma suivant (Fig. 1) : le rétinol est libéré à partir du palmitate de rétinol sous l'action d'une rétinyl-ester-hydrolyase. Il rejoint le pool des molécules de rétinol. Il peut alors se lier à la "retinol binding protein"(RBP) plasmatique pour passer dans le plasma (le complexe ainsi formé est appelé Holo RBP, la "retinol binding protein "plasmatique libre est appelée apo RBP) ou être pris en charge par la "retinol binding protein " cytoplasmique et amené aux sites de stockage que sont les globules lipidiques des lipocytes et des hépatocytes. Le stockage se fait sous forme d'ester de rétinol après action de la rétinol-acyl-transférase sur le rétinol. En réponse à une stimulation d'origine encore inconnue, la rétinyl-ester hydrolyase libère le rétinol des globules lipidiques. Celui-ci rejoint le pool des molécules de rétinol.

Autres voies métaboliques de la vitamine A

Dans le foie, le rétinol peut être:

-oxydé en rétinol puis en acide rétinoïque; cette oxydation est irréversible; l'acide rétinoïque n'est pas mis en réserve et ne possède qu'une partie des actions de la vitamine A; en particulier, il ne possède pas d'action sur la vision et la croissance ; en revanche, son action au niveau génique dans



Stockage hépatique de la vitamine A.

Fig 1: Métabolisme de la vitamine A

différents organes vient d'être récemment souligné par la découverte de récepteurs nucléaires spécifiques à l'acide rétinoïque;

-phosphorylé en rétinyl phosphate avec formation d'un rétinyl phosphomannose qui interviendrait dans l'importante synthèse des glycoprotéines ;

-glucuroconjugué et excrété dans la bile. Ce métabolisme est encore très peu étudié.

Transport plasmatique

Le rétinol est libéré dans le plasma lié à la RBP. La RBP libre (ou apo RBP) est synthétisée dans le foie. C'est un monomère de poids moléculaire 21 000, possédant un site récepteur pour le rétinol. Juste avant la sortie de l'hépatocyte, soit dès l'arrivée dans le plasma, le complexe rétinol-apoRBP se lie à la transthyrétine (ou préalbumine), ce qui le protégerait d'une dégradation dans le rein. Après liaison à des récepteurs membranaires, le rétinol entre dans la cellule cible et la RBP est remise en circulation puis dégradée ou recyclée. Après son entrée dans la cellule, le rétinol se fixe sur une molécule de transport cytoplasmique, la "retinol binding protein" (spécifique de l'organe) qui le transporte jusqu'au site d'action (Fig. 1). Par ailleurs, ce rétinol peut être modifié et donner de l'acide rétinoïque.



FONCTIONS DE LA VITAMINE A

Vitamine A et vision

L'adaptation à l'obscurité est un phénomène physicochimique lié à la présence dans les bâtonnets de la rétine de rhodopsine, pigment photosensible dont la décomposition par une 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, d'autre part, par la transformation du rétinol d'origine plasmatique. Le trans-rétinol et le 11 cis rétinol seraient transportés par une "retinol binding protein" cytoplasmique spécifique des cellules de la rétine; le détail des réactions commence à être mieux connu grâce à l'utilisation des techniques de biologie moléculaire (Fig 2).

Fonctions cellulaires

L'acide rétinoïque possède deux récepteurs nucléaires spécifiques, homologues des récepteurs nucléaires stéroïdiens, thyroïdiens et vitaminiques D. Par ce système, l'acide rétinoïque agirait directement sur l'expression du génome et aurait une très grande importance dans les mécanismes d'embryogenèse. Il est possible que le rétinol possède aussi un récepteur spécifique. Ce mécanisme essentiel prouve l'importance de la vitamine A dans la régulation et la différenciation cellulaires et explique peut-être son rôle dans le développement du cancer. La synthèse de certaines protéines serait ainsi sous la dépendance directe de la vitamine A.

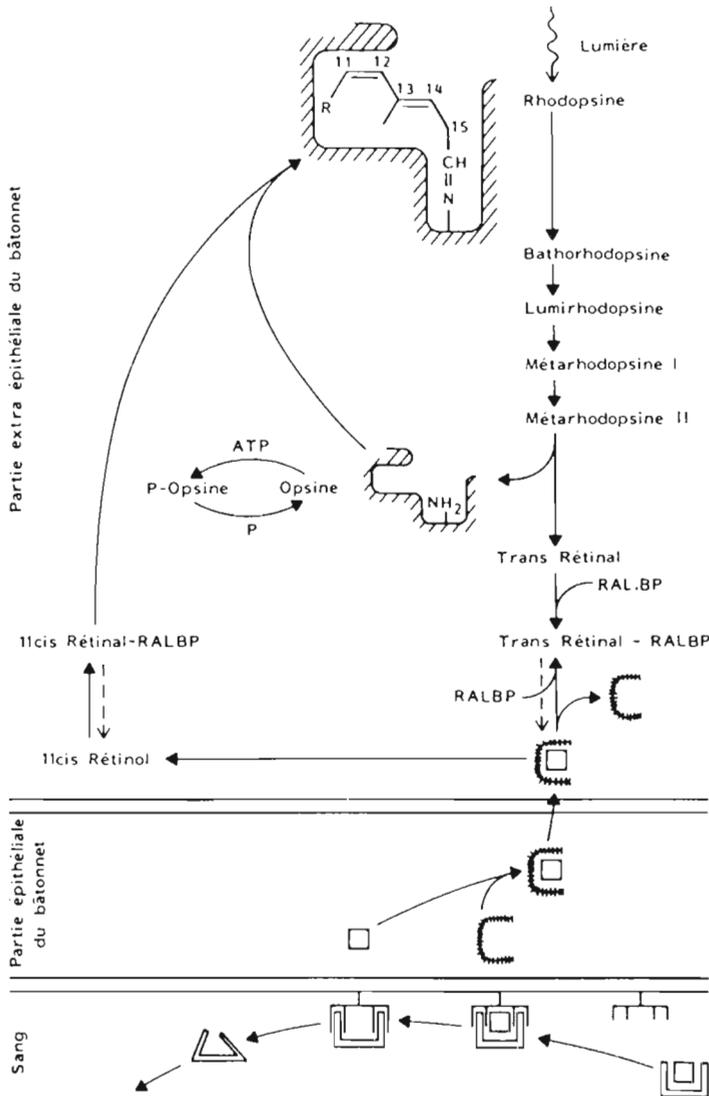


Fig 2: Le cycle visuel

La rhodopsine, chromoprotéine élaborée dans l'obscurité, est le pigment décomposé lors de la vision crépusculaire. Elle est formée d'opsine liée à un aldéhyde de néovitamine A ou 11 cis rétinol. Quand un photon arrive sur la rhodopsine, celle ci subit plusieurs transformations (accompagnées de la naissance d'influx nerveux) aboutissant à la métarhodopsine II, qui se décompose en opsine et trans-rétinal.

Vitamine A et cancer

Les résultats d'enquêtes épidémiologiques et d'études expérimentales chez l'animal et sur des populations humaines suggèrent que certains facteurs nutritionnels pourraient avoir une influence sur l'incidence de la maladie cancéreuse. Ils peuvent agir en favorisant la cancérogenèse ou en l'inhibant .

La vitamine A et le β -carotène font partie des nutriments pouvant avoir un effet protecteur. Des enquêtes prospectives ont mis en évidence que des sujets ayant un cancer pulmonaire avaient consommé moins de β - carotène que les sujets non atteints, que les taux de rétinolémie abaissés étaient corrélés à un risque accru de cancer du poumon ou du tube digestif . De même, l'effet prophylactique de la vitamine A et de ses analogues a été démontré pour de nombreuses tumeurs spontanées ou induites chez l'animal. Les données sont nombreuses et confortent la thèse selon laquelle la vitaminothérapie pourrait avoir une place à côté et en complément des traitements classiques du cancer.

Relation avec d'autres vitamines et avec des oligoéléments

Le métabolisme de la vitamine E, du fer et du zinc est lié à celui de la vitamine A. Ainsi, la vitamine E protégerait la vitamine A de l'oxydation intraluminaire et intracellulaire et aurait un rôle important de coopération avec la vitamine A au niveau des cellules photoréceptrices en protégeant le rétinaldéhyde .

Un déficit en vitamine A provoque une anémie et une hyposidérémie insensibles à un traitement martial .L'étude nationale développée au Guatemala avec une supplémentation vitaminique A dans le sucre a permis de mettre en évidence une augmentation des taux sériques de rétinol ,de fer, mais une baisse de la ferritine.

La carence en zinc provoque une baisse du rétinol plasmatique et une augmentation de la vitamine A hépatique. Pour certains, le zinc agirait sur la synthèse de la "retinol binding protein" plasmatique.



2

STRATEGIES DE DIAGNOSTIC DU DEFICIT EN VITAMINE A

◆ EXAMENS CLINIQUES

◆ EXAMENS BIOLOGIQUES

RETINOL PLASMATIQUE
DIVERS COMPOSES PLASMATIQUES
RELATIVE DOSE RESPONSE TEST (RDR TEST)
METHODE DE DILUTION ISOTOPIQUE

◆ TEST D'IMPRESSION OCULAIRE

TECHNIQUE
INTERPRETATION
AVANTAGES ET LIMITES

L'évaluation des réserves vitaminiques A chez l'homme est un problème difficile : 90% de la vitamine A de l'organisme étant stockés dans le foie, le dosage hépatique est la méthode de référence, permettant d'établir l'existence ou non d'un déficit en vitamine A. Récemment, il a été démontré que l'évaluation d'un taux hépatique sur une biopsie du foie d'au moins un centimètre de longueur était représentative de la moyenne du foie malgré l'hétérogénéité de la distribution hépatique .

La meilleure méthode de dosage hépatique fait appel à la chromatographie liquide à haute performance, couplée à une spectrophotométrie avec absorption à 325 nm .

Selon l' "International Vitamin A Consultative Group" (IVACG) , il existe un déficit en vitamine A au-dessous de 20µg de vitamine A par gramme de foie. En réalité, on peut proposer la classification en trois groupes :

- état déficitaire si inférieur à 10 µg/gramme de foie
- état marginal entre 10 et 20 µg/gramme de foie
- état normal si supérieur à 20 µg/gramme de foie.

Cet état vitaminique A normal ou acceptable est défini par rapport à une durée de protection. C'est la période de protection durant laquelle un sujet pourrait conserver des fonctions normales malgré une ration insuffisante en vitamine A sans présenter aucun signe de carence . Cette période est de 100 jours chez un enfant de 15 kg bien nourri au départ. En réalité, le taux de vitamine A hépatique n'est pas toujours représentatif de l'imprégnation périphérique en vitamine A; tel est, par exemple, le cas de la malnutrition.

Les autres méthodes d'évaluation du statut vitaminique A, de types clinique, biologique ou histologique, sont indirectes (voir plus loin,Tableau VII).



EXAMEN CLINIQUE

La carence en vitamine A affecte les structures épithéliales de plusieurs organes, l'oeil étant le plus évident. Mais l'atteinte des épithéliums des voies respiratoires et digestives serait à l'origine d'affections pulmonaires et digestives.

Les atteintes oculaires peuvent être externes, avec atteinte des épithéliums de la cornée et de la conjonctive (xérophtalmie) ou internes, avec baisse de la sensibilité de la rétine à la lumière (héméralopie). Une classification précise des atteintes oculaires a été proposée par l'OMS (Tableau V, Photos 1 à 7).

Le xérosis conjonctival ou stade XIA est dû à une transformation de l'épithélium de la conjonctive,de type cylindrique normal, en un épithélium de type pavimenteux stratifié avec disparition des cellules à mucus , formation

d'une couche cellulaire granuleuse et kératinisation de la surface. Le xérosis conjonctival associe plusieurs des caractères suivants souvent mieux vus en éclairage oblique :

- une disparition de la brillance normale de la conjonctive bulbaire par plages "comme des bancs de sable à marée descendante";
- une perte de la transparence de la conjonctive où le système vasculaire est masqué et seules demeurent visibles les grandes artérioles;
- une tendance à l'épaississement et au durcissement de la conjonctive;
- l'apparition de petits plis plus ou moins verticaux facilement, mis en évidence en plissant le bord temporal de la conjonctive contre le canthus externe;
- une pigmentation fine ,diffuse et fumeuse sur les sujets à peau sombre.

Ce stade est de diagnostic difficile et ne doit pas être recommandé comme critère de dépistage dans une collectivité.

La tache de Bitot ou stade X1B (Photos 1 et 2) est une plaque de teinte gris argent à surface souvent spumeuse, superficielle, au dessus du niveau de la surface de la conjonctive bulbaire . Cette tache apparaît en premier lieu dans le quart temporal et est très souvent bilatérale. La couche superficielle de la tache s'essuie facilement; son épaisseur varie souvent d'un jour à l'autre.

La tache de Bitot peut être ou non associée à un xérosis conjonctival . L'association serait pathognomonique d'un déficit en vitamine A. Dans la plupart des cas, le traitement ne fait pas disparaître tous ces signes.

En cas de traitement,la plupart de ces signes commencent à se résorber en 2 à 5 jours et disparaissent en 2 semaines. Un sujet peut développer un déficit en vitamine A majeur sans passer par le stade de la tache de Bitot.

Le xérosis cornéen ou stade X2 (Photo 3) fait suite au xérosis conjonctival. Le premier stade de l'atteinte est la kératite ponctuée qui débute dans le quadrant nasal inférieur. Ce stade est détectable par un examen à la lampe à fente après coloration à la fluorescéine. On parle vraiment de stade X2 lorsque la surface cornéenne présente un aspect rugueux, finement"caillouteux" et manquant de brillant.

Le xérosis cornéen répond au traitement en 2 à 5 jours et est guéri en 2 semaines.

L'ulcération cornéenne avec xérosis ou stade X3A (Photo 4) est le premier stade irréversible de la destruction de l'œil. Une perte de substance d'une partie ou de la totalité de l'épaisseur de la cornée affecte le plus souvent la moitié inférieure de la cornée, lui donnant un aspect caractéristique, comme si un trépan ou un tire-bouchon avaient été appliqués à l'œil. La surface

environnante est généralement xérotique. Il n'y a pas de suppuration conjonctivale associée.

Après traitement, les ulcérations superficielles guérissent en laissant des cicatrices réduites mais les ulcérations profondes et notamment les perforations forment des leucomes denses.

La kératomalacie ou stade X3B (Photo 5) consiste en un ramollissement de l'épaisseur entière d'une partie (au moins le tiers) ou plus souvent de l'ensemble de la cornée, conduisant invariablement à une déformation et à une destruction du globe oculaire.

L'évolution est rapide. La structure cornéenne disparaît pour faire place à une masse gélatineuse. L'extrusion du cristallin et la perte du vitré peuvent survenir.

Les stades X3A et X3B sont déterminants puisqu'ils correspondent à une atteinte de la vision. A ce stade, il y a une destruction irréversible d'une partie ou de la totalité du stroma cornéen et donc à une altération permanente de la structure de la cornée.

Lorsque ces stades affectent moins d'un tiers de la surface de la cornée, l'atteinte épargne généralement la zone pupillaire centrale et un traitement rapide permet souvent de préserver une vision utile.

Lorsque l'atteinte est supérieure au tiers de la surface de la cornée, un traitement rapide reste indispensable pour sauver l'autre œil, voire la vie de l'enfant.

Il n'est pas toujours facile de distinguer des cas d'ulcérations et de nécroses dus à une carence en vitamine A de ceux dus à des infections bactériennes ou fongiques et, d'autant plus que, il existe souvent une infection secondaire des lésions consécutives au déficit en vitamine A. Dans ce cas, l'examen de l'autre œil peut révéler la nature exacte du problème mais ce n'est pas toujours le cas. Il est plus sûr d'admettre que l'on se trouve en présence d'une carence en vitamine A et d'une infection et que l'enfant doit être soigné en conséquence.

La carence en vitamine A peut s'accompagner de signes secondaires:

L'héméralopie ou stade XN est due à une diminution de la synthèse de la rhodopsine des bâtonnets. Elle peut être décelée par l'interrogatoire de la famille. Ainsi, on recherchera si l'enfant après le coucher du soleil se déplace dans la maison ou s'il reste assis dans un coin, incapable de trouver sa nourriture ou ses jouets. La découverte de nombreux cas d'héméralopie est un

Indice important pour orienter des études de prévalence du déficit en vitamine A. Dans notre expérience, cette recherche est particulièrement difficile.

Une évaluation objective, par l'étude de l'adaptation à l'obscurité, ou l'électrorétinogramme, est difficile chez les enfants d'âge préscolaire.

Le stade XF correspond à un aspect particulier du fond d'oeil, fait de taches multiples disséminées le long des vaisseaux. Ces taches associées à une héméralopie sont très évocatrices d'une xérophtalmie.

Le stade XS (Photos 6 et 7) est la conséquence de la cicatrisation des lésions cornéennes irréversibles mentionnées ci-dessus. On parle de leucome. Lorsqu'il existe une déformation pseudo-tumorale, on doit utiliser le terme de staphylome.

Il n'y a pas de chronologie dans les atteintes de la conjonctive et de la cornée. Les signes ophtalmologiques décrits ci-dessus sont d'autant plus spécifiques d'un déficit en vitamine A que le sujet est jeune.

Une autre méthode d'enquête doit être signalée, **l'interrogatoire diététique**, qui peut orienter vers le diagnostic de déficit en vitamine A. Ces enquêtes sont difficile à mener sur le terrain.

Tableau V: **Classification de la xérophtalmie**

| | |
|------|---|
| X N | Héméralopie |
| X 1A | Xérosis conjonctival (kératinisation) |
| X 1B | Tache de Bitot avec xérosis conjonctival |
| X 2 | Xérosis cornéen |
| X 3A | Ulcération cornéenne < 1/3 surface de la cornée |
| X 3B | Ulcération cornéenne ou kératomalacie > 1/3 surface de la cornée |
| X F | Fond d'oeil xérophtalmique |
| X S | Cicatrices cornéennes ou leucomes |



EXAMENS BIOLOGIQUES

Il est nécessaire de mentionner au début de ce chapitre, même lorsqu'il s'agit d'enfants, que dans des zones où la prévalence du SIDA est importante, les prélèvements sanguins et leur maniement peuvent poser des problèmes techniques. Ceux-ci sont actuellement totalement résolus par l'utilisation des normes de précaution proposées par l'OMS.

Par ailleurs, le stockage, le transport, et l'analyse des prélèvements peuvent être problématiques et coûteux.

Rétinol plasmatique

La détermination du rétinol plasmatique peut être faite par spectrophotométrie d'absorption en ultraviolet, par fluorimétrie, par colorimétrie, par chromatographie liquide à haute performance couplée à une spectrophotométrie avec une absorption à 325 nm. Cette dernière méthode est la plus fiable.

La concentration plasmatique de vitamine A ne reflète les réserves de l'organisme que lorsque les réserves hépatiques sont en grande partie épuisées et que la concentration plasmatique est inférieure à $10 \mu\text{g} / 100 \text{ ml}$ ou $0,35 \mu\text{mol/l}$. Ce taux permet de conclure à un déficit hépatique en vitamine A. Par ailleurs, les taux plasmatiques de vitamine A doivent être interprétés avec une très grande prudence car un apport protéique insuffisant, une atteinte hépatique, une infection intercurrente peuvent affecter le transport du rétinol.

Le dosage du rétinol plasmatique peut être utile pour évaluer le statut vitamínique A d'une population. En France, le taux plasmatique moyen des garçons (0-14 ans) est de $43 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (n: 207) et des filles (0-14 ans) de $41,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (n=185). Pour cette population normale, la courbe de distribution du rétinol plasmatique va de 20 à $80 \mu\text{g}/100\text{ml}$. Au Sénégal, le taux plasmatique moyen des enfants en-dessous de 6 ans des zones de Fatick et de Djourbel est de $14 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$. Bien entendu, la courbe de distribution du rétinol plasmatique est nettement plus basse que pour la France, avec des concentrations plasmatiques allant de 1 à $60 \mu\text{g}/100\text{ml}$. C'est dans ce sens que l'évaluation de la moyenne plasmatique du rétinol peut être utile. Si plus de 5% d'une population a un taux plasmatique inférieur à $10 \mu\text{g}/100\text{ml}$, cela pose un problème de Santé publique pour le pays.

Divers composés plasmatiques

Le taux de "retinol binding protein" plasmatique évalué par fluorimétrie, néphélométrie ou radio-immuno-essai ne semble pas être un bon moyen d'appréciation du déficit en vitamine A, car il est peu sensible et sujet à des variations d'autres origines (tels la malnutrition, l'état inflammatoire). Le rapport rétinol / RBP exprimé en moles pourrait être un indicateur de déficit en vitamine A lorsqu'il est inférieur à 0,6.

Certains auteurs considèrent qu'il existe un rapport entre l'état vitaminique A et des métabolites plasmatiques tels que le β -carotène, l'acide rétinoïque, le rétinol, le β -glucuronide et le rétinyl β -glucuronide. La relation de ces métabolites avec l'état vitaminique A n'a pas été validée par comparaison avec les taux hépatiques de vitamine A.

Relative Dose Response test (RDR test)

Le RDR test est un test dynamique sanguin, décrit par B. Underwood. Lorsque du palmitate de rétinol parvient au foie, il est hydrolysé en acide palmitique et rétinol. Celui-ci est soit stocké, soit fixé par la "retinol binding protein" plasmatique et relargué dans la circulation générale. En cas de déficit en vitamine A, le taux plasmatique de rétinol est en dessous du seuil homéostatique du sujet. Celui-ci va donc libérer ce rétinol pour faire remonter le taux plasmatique vers le taux homéostatique. S'il n'y a pas de déficit en vitamine A, le rétinol est stocké. Si l'on compare les taux de rétinol plasmatique au temps 0 (avant apport de palmitate de rétinol) et cinq heures après, on observe une augmentation du rétinol plasmatique d'autant plus importante qu'il existe moins de vitamine A hépatique. Le RDR test se traduit par la formule suivante :

$$\text{RDR test} = \frac{\text{rétinol plasmatique T 5 h} - \text{rétinol plasmatique T 0 h}}{\text{rétinol plasmatique T 5 h}} \times 100 = \text{X\%}$$

Un exemple est démonstratif. Si un sujet a un taux plasmatique de base de rétinol à 30 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ et que ce taux passe à 48 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ cinq heures après administration de palmitate de rétinol, le RDR test sera de $\{(48-30)/48\} \times 100$, soit 37%. Si le taux plasmatique passe à 35 $\mu\text{g}/100\text{ml}$, le RDR test sera à 14%.

L'apport de palmitate de rétinol peut être effectué par voie orale ou par voie intraveineuse en cas de malabsorption. Les doses de palmitate de rétinol utilisées dans la littérature sont de 500 à 1000 $\mu\text{g}/100\text{ml}$. Un résultat supérieur à 20% correspond à un déficit en vitamine A (taux hépatique inférieur à 20 $\mu\text{g}/\text{gramme}$ de foie). Si le RDR test est inférieur à 10%, l'état vitaminique A est normal. Le RDR test est un moyen précis d'évaluation des réserves vitaminiques A. Cependant, il reste imparfait car entre 10 et 20% et en cas de

malnutrition protéino-calorique, on ne peut pas conclure. Une étude effectuée par H. Florés au Brésil semble prouver que ce test est valide en cas de malnutrition protéino-énergétique modérée. Bien que peu invasif, il nécessite cependant une injection intraveineuse (en cas de malabsorption) de palmitate de rétinol à une concentration précise et deux prélèvements sanguins.

Récemment, JA Olson a proposé l'utilisation d'un nouveau composé, le 2-3-déhydrorétinol, composé qui n'existe pas dans le plasma et dont le métabolisme semble similaire à celui du palmitate de rétinol. Dans le cas d'un RDR test utilisant ce produit, un seul prélèvement de sang, cinq heures après l'administration du produit, suffirait. Ce nouveau RDR test nécessite d'être validé chez l'homme, de fixer la dose à donner aux sujets et de comparer les résultats obtenus par ce test aux taux de vitamine A hépatiques.

Le RDR test est actuellement la plus fiable de toutes les méthodes indirectes. Mais ce test n'est pas validé dans la malnutrition protéinique sévère ou modérée, ce qui pourrait rendre sa sensibilité et sa spécificité limitées.

Méthode de dilution isotopique

Le groupe de JA Olson travaille depuis plusieurs années sur la méthode de dilution isotopique qui utilise un composé de synthèse, la vitamine A tétradeutériée. Ce composé est injecté par voie intraveineuse. Les premiers résultats chez l'homme montrent une bonne corrélation avec les taux hépatiques. Cette méthode est inutilisable hors du contexte d'un laboratoire possédant la méthode de synthèse du composé et la méthode d'analyse du plasma sur spectromètre de masse.



TEST D'IMPRESSION OCULAIRE

Le test d'impression oculaire est basé sur la différenciation cellulaire induite par la vitamine A. La méthode de prélèvement a été proposée par Egbert en 1977 et simplifiée par Luzeau et Amédée-Manesme.

La relation avec l'existence d'un déficit en vitamine A a été proposée par Sommer, confirmée par Tseng. Nous avons établi de façon formelle une relation des résultats du test avec les taux hépatiques de vitamine A en l'absence de malnutrition et proposé une classification des résultats du test en 3 groupes (normal, déficitaire, marginal).

Technique

La technique d'impression oculaire transférée, dérivée de l'impression oculaire, utilise un papier filtre d'acétate de cellulose pour prélever des cellules de la conjonctive de chaque œil.

Le papier filtre Millipore (HAWP, taille des pores 0,45µm, exemple joint) est découpé manuellement en bandelettes de 5 x 25 mm (Photo 8) à partir d'une feuille 15 x15 cm. Cette préparation ne nécessite pas de précaution d'asepsie particulière. L'extrémité d'une bandelette est posée, sans anesthésie et sans contention active de l'enfant, sur une longueur d'environ 5 mm, sur le quadrant temporal inférieur de la conjonctive bulbaire (Photo 9), pendant 3 secondes. Le papier est rapidement retiré sans qu'il y ait frottement sur l'œil. Le prélèvement doit être fait sur chaque œil. Le papier doit impérativement être placé en temporal inférieur car les cellules de la fente palpébrale peuvent, dans certaines ethnies, être affectées d'une kératinisation qui peut fausser le résultat.

Il existe deux possibilités de lecture:

-lecture du papier: le papier filtre est conservé après un passage de 10 minutes dans un mélange fixateur (éthanol à 70%, acide acétique glacial, formaldéhyde 37% dans les rapports volume/volume 20-1-1) et coloré ultérieurement par la méthode de Harris-Shorr;

-lecture de lame: le papier est posé immédiatement sur une lame de verre prénumérotée; le transfert des cellules ainsi collectées du papier sur la lame s'effectue par une simple pression du doigt (Photo 10). Les cellules sont fixées et colorées durant 15 minutes. La solution est composée de 8 volumes de fuchsine phéniquée (solution de Ziehl-Nielsen), de 16 volumes de bleu Alcian à 0,2% dans de l'acide acétique à 5% et de un volume d'éthanol à 95%. Ce colorant est stable à température ordinaire. Après cette étape, les lames sont lavées à l'eau simple et laissées à sécher.

De récentes études multicentriques à Paris (n=105) , à Djibouti (n=263), au Sénégal (n=860), au Congo (n=450) ont comparé les résultats obtenus par la lecture du papier et la lecture des lames. La différence est au maximum de 1,9%. Aucune complication ophtalmologique n'a été rapportée dans notre expérience. Le gain en simplicité et en temps de travail est très en faveur de la lecture simple des lames.

Interprétation

Le résultat du test d'impression oculaire correspond à la somme des résultats obtenus pour les deux yeux.

Lorsque l'épithélium conjonctival est normal (concentration de vitamine A hépatique supérieure à 20 µg/gramme de foie), les cellules prélevées sont de deux types:

- très nombreuses cellules épithéliales roses, avec noyaux rose foncé, en amas; les limites membranaires sont peu ou pas visibles et le rapport cytoplasme/noyau est d'environ 1,5 ;

leur densité est variable et leur répartition irrégulière sur l'ensemble de la conjonctive, ce qui justifie de faire le prélèvement toujours au même endroit du globe oculaire. On peut observer également des traces de mucus bleu en dehors des cellules, reflétant soit le mucus libre sur la conjonctive, soit le mucus provenant des mucocytes éclatés au moment du prélèvement. Ces traces ont la même valeur que la présence de cellules à mucus. Les sujets sont dits normaux ou N (Photos 11 et 12).

En cas de déficit en vitamine A, l'empreinte montre des cellules épithéliales beaucoup moins nombreuses, isolées et par petits groupes; les cytoplasmes sont grands (x 3 ou 4) et les noyaux petits, voire picnotiques; il n'y a pas de mucocyte. Les sujets sont dits déficitaires ou D (Photos 13 et 14). La correction d'une empreinte oculaire anormale prend de l'ordre de 2 mois.

Tous les stades entre ces deux aspects, normal et déficitaire, peuvent être observés : cellules épithéliales s'agrandissant et s'isolant tandis que la taille des noyaux diminue et que les mucocytes se raréfient. On parle de formes intermédiaires. On ne connaît pas actuellement la valeur de ces formes. Elles peuvent être classées comme des formes à risque de déficit (Photos 15 et 16). Les sujets sont dits marginaux ou M. Dans cette catégorie, des sous groupes ont été proposés (Tableau VI).

Tableau VI : Classification des quatre stades cytologiques du test d'impression oculaire transférée.

| Goblet cells | Aspects des cellules épithéliales | Résultats |
|---------------------|---|------------------|
| présentes | nombreuses, petites en amas | normale(N) |
| rares | nombreuses, petites en amas agrandies, séparées les unes des autres | marginale+ (M+) |
| absentes | nombreuses, petites en amas agrandies, séparées les unes des autres | marginale- (M-) |
| absentes | agrandies, séparées les unes des autres noyau à tendance picnotique | déficitaire (D) |

Il existe une excellente corrélation entre l'aspect de l'impression oculaire d'un sujet dit déficitaire et un taux de vitamine A hépatique inférieur à 20 µg/gramme de foie ou un taux plasmatique de rétinol inférieur à 10 µg/100ml. De même, il existe une relation entre les taux de rétinol plasmatique et le résultat du test d'impression oculaire. Cette relation persiste en cas de malnutrition modérée mais disparaît en cas de malnutrition protéinoénergétique majeure (taux de préalbumine effondré, "retinol binding protein" abaissé); le test d'impression oculaire devient alors le seul moyen de détection d'un déficit périphérique en vitamine A.

Avantages et limites du test

Le test d'impression oculaire transférée a l'avantage d'être non invasif, fiable et peu coûteux; il peut être réalisé partout avec un matériel extrêmement réduit et la lecture en est très facile. Il semble tout à fait adapté au dépistage de masse, particulièrement dans les pays en voie de développement.

Ses limites sont cependant importantes à souligner :

- chez les très jeunes enfants, le prélèvement est difficile à effectuer; il est par ailleurs impossible si l'enfant pleure; dans notre expérience,chez les enfants de moins de deux ans, le pourcentage d'échec du test est de 10 à 15 %;
- les formes intermédiaires sont d'interprétation difficile; elle peuvent être considérées comme indiquant un risque d'évolution vers un vrai déficit;
- il existe des problèmes techniques de réalisation sur le terrain: l'humidité affecte la qualité du papier; une trop grande chaleur (supérieure à 40°) empêche un bon transfert du papier sur la lame;
- le pourcentage de sujets dit déficitaires par le test d'impression oculaire est augmenté en cas de trachome, de conjonctivites, de limbo-conjonctivite tropicale (étude faite sur 865 sujets au Sénégal et 581 sujets en République de Djibouti); on ne peut pas déceler si c'est le déficit en vitamine A qui prédispose à la maladie ophtalmologique ou, inversement, si la maladie ophtalmologique modifie le résultat du test.

La spécificité et la sensibilité de ce test doivent être précisées par d'autres chercheurs. Les résultats dépendent de toute façon de 2 critères qui sont le nombre de patients et la classification utilisée si on considère comme critère de référence, pour un déficit en vitamine A, la présence d'un taux plasmatique de rétinol inférieur à 10µg/100ml (nous avons déjà souligné les limites de ce critère). Des exemples de calcul au Sénégal sont à cet égard très évocateurs.

Si on compare les patients normaux aux patients déficitaires additionnés des patients marginaux, la sensibilité est de 54%, la spécificité est de 57%.

Si on compare les patients normaux additionnés des patients marginaux plus les patients déficitaires additionnés des patients marginaux moins, la sensibilité est de 40%, la spécificité est de 70%.

Si on compare les patients déficitaires à tous les autres patients, la sensibilité est de 14%, la spécificité est de 96%.

Des études récentes ont permis de pallier la plupart de ces problèmes:

- la présence d'un interprète de la langue, voire du dialecte, ainsi que la présence de la mère ou d'un proche, sont importantes;
- la qualité et l'endroit du prélèvement peuvent être contrôlés par un test au rose bengale mais ce contrôle est douloureux;
- le papier peut être précoupé et protégé de l'humidité, en le préparant par série de 10 dans des sacs en plastique;
- le test peut être effectué en matinée ou en soirée en cas de forte chaleur;
- pour pallier un risque de mauvais transfert, les papiers peuvent être conservés après fixation (éthanol - acide acétique - formaldéhyde) et colorés en cas de doute .

Le test d'impression oculaire mérite d'être plus étudié, afin de mieux préciser la signification des formes intermédiaires. L'influence de la malnutrition pourrait être primordiale. Nos récents résultats vont dans ce sens puisque nous avons trouvé une relation étroite entre les résultats du test d'impression oculaire transférée, le poids, la taille, lors d'une étude épidémiologique effectué sur 865 enfants au Sénégal. Si ces résultats sont confirmés, le test d'impression oculaire transférée deviendrait une méthode combinée d'évaluation du déficit périphérique en vitamine A et de la malnutrition.

Parmi toutes les techniques actuellement utilisables pour l'évaluation du statut vitaminique A, l'impression oculaire transférée nous paraît être la méthode applicable dans tous les pays pour rechercher une prévalence de déficit en vitamine A. On peut proposer que si le résultat du test d'impression oculaire transférée est supérieur à 5% d'une population étudiée, on puisse conclure à un problème de Santé publique.

Tableau VII: **Méthodes d'évaluation de l'état vitaminique A**

| Méthode de référence | Déficit si ... | Applicabilité |
|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Dosage hépatique | < 20 µg/g de foie | Impraticable, sauf exception |
| Méthodes cliniques | | |
| Examen ophtalmologique | X1A,X2,X3 (atteinte tardive) | Bonne méthode de terrain |
| Lampe à fente | (non spécifique) | |
| Interrogatoire diététique | (très discutable) | Méthode difficile |
| Adaptation à l'obscurité | | Bonne méthode de dépistage |
| Electrorétinogramme | (non spécifique) | Très difficile |
| Méthodes biologiques | | |
| Rétinol plasmatique | < 10 µg/100ml | Dosage simple |
| "Retinol binding protein "plasmatique | non sensible | Dosage simple |
| Rétinol/RBPP | < 0,6 | |
| Esters de rétinol | non sensible | |
| Rétinyl glucuronide | non sensible | |
| β-carotène | non sensible | |
| RDR test | > 20% | Dosage simple |
| Méthode histologique | | |
| Impression oculaire | Absence de cellules à mucus | Méthode simple, peu coûteuse. |

3

LE DEFICIT EN VITAMINE A

- ◆ FACTEURS NUTRITIONNELS
- ◆ FACTEURS NUTRITIONNELS ET MALADIES INFECTIEUSES
- ◆ FACTEURS PATHOLOGIQUES
- ◆ CARENCE EN VITAMINE A : MORBIDITE ET MORTALITE INFANTILES
- ◆ IMPORTANCE DU PROBLEME

◆ FACTEURS NUTRITIONNELS

Il y a carence en vitamine A lorsque l'apport alimentaire en cette vitamine est insuffisant pour couvrir les besoins. La carence s'accompagne d'un épuisement progressif des réserves hépatiques en vitamine A. Des signes de xérophtalmie apparaissent et il peut en résulter de graves lésions de la cornée et éventuellement une destruction de l'oeil (kératomalacie), aboutissant à une cécité partielle ou totale. La kératomalacie s'accompagne généralement, mais pas nécessairement, d'une malnutrition protéinoénergétique de type marasmique ou œdémateuse. Bien que cette association soit fréquente, on peut observer, cependant, des cas de xérophtalmie sévère (kératomalacie) chez des enfants ne présentant pas de signe de malnutrition.

La xérophtalmie s'observe le plus fréquemment chez des enfants d'âge préscolaire, entre 6 mois et 6 ans. Ceci n'est pas étonnant si on se rappelle que les besoins des enfants à cet âge sont trois fois plus élevés par kg de poids que ceux d'un adulte. L'absence de vision nocturne est également observée en certaines régions chez des femmes enceintes ou allaitantes. Les garçons paraissent plus fréquemment atteints que les filles et un rapport de 3/2 entre sexes masculin et féminin a été signalé, notamment en Indonésie et en Inde. Cette vulnérabilité plus grande des garçons s'accroît avec l'âge.

La carence en vitamine A est associée au sous-développement et est généralement observée dans les couches sociales les plus pauvres et les moins éduquées de la population. Elle était fréquemment observée en Europe durant la période préindustrielle ; elle existait au Japon jusqu'en 1930. Elle a disparu tout récemment de pays tels que la Corée et Singapour en raison de leur développement socio-économique accéléré. En de nombreux endroits, son existence n'a pas été reconnue, tout simplement parce qu'elle atteint les couches les plus marginales de la population qui n'ont pas accès aux soins de santé, ou encore parce qu'elle est associée à une maladie infectieuse considérée comme directement responsable de la cécité. Cela a été longtemps le cas de la rougeole en Afrique considérée comme seule responsable des cas de cécité survenant chez les jeunes enfants. Elle est fréquemment associée à la malnutrition protéinoénergétique.

Le revenu familial est étroitement lié à l'apport alimentaire en vitamine A. C'est ainsi qu'au cours d'une enquête alimentaire réalisée en Tunisie, on a pu constater que la consommation de rétinol et de bêta-carotène croissait avec le revenu. Au niveau des populations, on observe une relation similaire entre apports en vitamine A et développement socio-économique, à tel point que le premier est généralement un bon indicateur du second.



FACTEURS NUTRITIONNELS ET MALADIES INFECTIEUSES

Les maladies infectieuses de l'enfant et, plus spécialement, la rougeole et les infections gastro-intestinales, respiratoires et urinaires précipitent l'apparition de la xérophtalmie chez des enfants n'ayant pas ou peu de réserves hépatiques en vitamine A. De très nombreux cas de xérophtalmie ont été observés après des épisodes de diarrhée ou d'affections respiratoires ; leur apparition peut être saisonnière et liée à la plus grande fréquence de certains types d'infections à certains moments de l'année (infections respiratoires en hiver, infections gastro-intestinales durant la saison chaude). Bien que de nombreuses maladies infectieuses s'accompagnent d'anorexie et donc d'une diminution de l'apport alimentaire en vitamine A, celle-ci est particulièrement marquée dans la rougeole où la concentration de vitamine A sérique est diminuée de façon très significative. Le fait que la rougeole précipite l'apparition de la xérophtalmie peut s'expliquer par son impact sur l'état nutritionnel de l'enfant. Il est en effet bien connu en Afrique que les épidémies de rougeole sont généralement suivies quelques semaines plus tard de malnutrition protéinoénergétique. Bien que la rougeole cause des lésions spécifiques de la cornée, celles-ci disparaissent rapidement sans laisser de trace chez un enfant bien nourri. Il y a de nombreuses raisons de penser que ce n'est qu'en présence d'une hypovitaminose A sous-jacente que les lésions évoluent vers l'ulcération de la cornée et éventuellement la destruction de celle-ci.

L'absorption intestinale de la vitamine A est généralement affectée par les maladies infectieuses. Le fait que le taux plasmatique de la vitamine A décroisse au cours de nombreuses infections mais revienne rapidement à son taux antérieur semble indiquer que la libération de vitamine A à partir des réserves hépatiques et son transport dans le plasma puissent être directement affectés par le processus infectieux. Ainsi, un taux particulièrement bas de rétinol plasmatique a été récemment trouvé dans l'accès palustre (14 µg/100ml contre 24 µg/100ml chez le porteur chronique).



FACTEURS PATHOLOGIQUES

Toute maladie atteignant le fonctionnement hépatique, soit par altération des hépatocytes, soit par altération des lipocytes peut diminuer les réserves de l'organisme en vitamine A (cholestase, cirrhoses). D'autres maladies, telles les maladies digestives chroniques (diarrhées), les parasitoses (ascaridases, lamblases, schistosomiasis) peuvent aussi diminuer ces réserves par malabsorption.

Le cas de la mucoviscidose est particulier, car le stockage hépatique est diminué. En cas de supplémentation vitaminique, ce stock est rétabli, voire même trop élevé. Le transfert plasmatique est altéré et le taux plasmatique de

vitamine A est, dans la plupart des études, significativement inférieur au taux normal. Le mécanisme de ce phénomène n'est pas élucidé.



CARENES EN VITAMINE A MORBIDITE ET MORTALITE INFANTILES

La carence en vitamine A est généralement associée à des phénomènes infectieux, de nature respiratoire ou gastro-intestinale. Cela peut s'expliquer en partie par le fait que la vitamine A assure l'intégrité des endothéliums respiratoire et gastro-intestinal et que toute altération de cette intégrité entraîne une plus grande vulnérabilité aux infections locales. Une étude clinique conduite récemment en Australie sur des enfants présentant des infections respiratoires a montré que l'administration de vitamine A réduisait la fréquence des épisodes infectieux ultérieurs chez ceux-ci. Il est difficile d'extrapoler ces résultats à d'autres groupes car les enfants en question avaient un état vitaminique normal.

C'est principalement Sommer et ses collaborateurs qui ont mis l'accent sur les relations existant entre la morbidité et la mortalité infantiles et le déficit en vitamine A. Plusieurs études doivent être citées.

Une étude prospective sur 4 600 enfants vivant en région rurale a permis d'observer une plus grande fréquence de cas de diarrhée chez les enfants en avitaminose A et également un risque accru de xérophtalmie après diarrhée. Cela ne constituait évidemment pas une preuve absolue de l'existence d'une relation causale entre diarrhée et xérophtalmie car d'autres facteurs sous-jacents, telle la pauvreté, pouvaient également intervenir.

Dans une autre étude, un groupe d'enfants de 1 à 5 ans reçut un supplément de vitamine A, alors que le groupe témoin n'en recevait pas. L'étude avait été conduite dans 450 villages où la carence en vitamine A était bien connue dans la population. La différence de mortalité entre les deux groupes, traités et témoins, était de 34 % en faveur des premiers. Chez les garçons, la mortalité était de 7,2 pour mille dans le groupe traité contre 12,2 pour mille dans le groupe témoin. Cette étude a été critiquée, notamment pour la faiblesse de son protocole et de l'enregistrement des données. Il n'en reste pas moins qu'une nouvelle analyse des données indique que l'impact de la vitamine A sur la mortalité dans certains groupes d'âge est peut-être encore plus grand qu'estimé antérieurement.

Aux Philippines, une enquête menée chez des enfants d'âge scolaire mais ne fréquentant pas l'école a révélé qu'un grand nombre d'entre eux était atteint de cécité partielle ou totale. La mortalité au cours des années qui suivent l'apparition de la cécité reste élevée. Ceci s'explique facilement si l'on se rappelle que beaucoup de ces enfants aveugles sont plus exposés que d'autres

aux accidents, ont plus de difficultés à se nourrir et à se défendre contre tous les aléas de la vie.

Enfin, il a été clairement démontré que le taux de mortalité après kératomalacie est élevé chez les enfants présentant une malnutrition sévère ; il est d'autant plus élevé que l'enfant est plus jeune. Dans tous les cas d'ulcération de la cornée, on estime que 30 à 35 % seulement des enfants survivent en l'absence d'un traitement adéquat. Le fait que la cécité apparaisse dès le plus jeune âge cause un handicap considérable au développement mental et physique de l'enfant.

Il est évident que d'autres études seront nécessaires pour comprendre et éventuellement confirmer cette relation entre carence en vitamine A et mortalité infantile dans les pays en développement. A l'heure actuelle, plusieurs sont en cours.



IMPORTANCE DU PROBLEME

L'OMS a proposé des critères de prévalence de xérophtalmie visant à déterminer l'importance de celle-ci du point de vue de la Santé publique. Ces critères sont exprimés en pourcentage de la population d'âge préscolaire (6 mois à 6 ans) exposée au risque et sont les suivants :

- héméralopie (XN) chez plus de 1 % des enfants;
- tache de Bitot (X1B) chez plus de 0,5 % des enfants;
- xérosis cornéen/ulcération (X2, X3A, X3B) chez plus de 1 pour dix mille des enfants;
- cicatrice cornéenne (XS) chez plus de 0,05 % des enfants (2 pour dix mille).

En l'absence de signes cliniques de xérophtalmie, on estime que la carence en vitamine A constitue un sérieux problème lorsque plus de 5 % des enfants ont une concentration plasmatique en vitamine A inférieure à 10 µg/100ml.

En se basant sur des enquêtes faites au cours des dix dernières années, il est possible d'établir une carte des pays où la xérophtalmie constitue un sérieux problème de Santé publique (Carte du monde). Dans plus de 37 pays, il existe suffisamment de données ou d'indications permettant de l'affirmer. Dans un certain nombre de cas, le problème est limité à une partie du territoire : c'est ainsi que dans certains pays africains, de la région du Sahel notamment, où les conditions climatiques et écologiques diffèrent fortement entre le nord et le sud du pays, seule la région septentrionale est affectée. Dans d'autres pays où la xérophtalmie est généralisée, la prévalence peut varier très significativement d'une région à l'autre ; c'est notamment le cas de l'Indonésie où la prévalence des taches de Bitot dans la population de moins de 5 ans varie entre 0,4 et 2 % (moyenne 1 %) et celle des lésions cornéennes de 0 à 21,2 pour dix mille

(moyenne 6,4 pour dix mille). La même variabilité se retrouve en Inde, non seulement entre régions mais également d'une année à l'autre.

Parmi les régions les plus affectées par la xérophtalmie, on peut citer l'Asie méridionale depuis l'Afghanistan jusqu'aux Philippines, l'Afrique sahélienne et l'Afrique orientale, l'Amérique centrale et le Nord-Est du Brésil (Carte du monde).

Une estimation basée sur les résultats d'enquêtes effectuées en Inde, au Bangladesh et en Indonésie a révélé une incidence de 250 000 nouveaux cas de cécité chaque année pour ces trois pays. A l'échelle du monde, 500 000 enfants, présenteraient tous les ans des lésions actives de la cornée, affectant soit un, soit les deux yeux, et conduisant à une cécité partielle ou totale si elles ne sont pas traitées immédiatement et de façon adéquate.

Approximativement, les 2/3 des enfants devenus partiellement ou totalement aveugles meurent au cours des semaines qui suivent ; on estime donc qu'environ 150 000 enfants survivent, qui présentent une cécité partielle ou totale. Même après la phase aiguë initiale, la mortalité reste élevée chez ces enfants et le nombre de survivants après une dizaine d'années est fort réduit.

Les causes de cette mortalité élevée sont, comme on peut le deviner, multiples :

- sociales avec rejet de l'enfant aveugle par la société et la famille ;
- nutritionnelles car l'enfant a des difficultés à se nourrir et il faut que quelqu'un l'aide constamment ;
- accidentelles car l'enfant est la victime de nombreux accidents en raison de son incapacité à se protéger .

C'est peut-être à cause de ce faible taux de survivants que les autorités sanitaires sont si souvent peu concernées, d'autant que les causes de la mortalité auront été méconnues.

En ce qui concerne la prévalence de l'hypovitaminose A sans signes de xérophtalmie, en l'absence d'études portant chez un nombre suffisant de sujets, il est difficile de fournir une évaluation précise de l'ampleur du problème. A l'heure actuelle, on estime que l'hypovitaminose A sans xérophtalmie touche approximativement 7 à 8 millions d'individus. Il faut se rappeler ici que cette hypovitaminose, même légère ou modérée, affecte les mécanismes de défense anti-infectieux de l'enfant et est donc responsable d'un accroissement des taux de morbidité et de mortalité, principalement à la suite de maladies infectieuses des appareils respiratoire et gastro-intestinal.

4

STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU DEFICIT EN VITAMINE A

- ◆ STRATEGIE DE PREVENTION CONTRE
LE DEFICIT EN VITAMINE A
A L'ECHELON NATIONAL

A LONG TERME
A MOYEN TERME
A COURT TERME

- ◆ STRATEGIE DE LUTTE CONTRE
LE DEFICIT EN VITAMINE A
A L'ECHELON INDIVIDUEL

ENFANTS DE 1 A 6 ANS
ENFANTS DE PLUS DE 6 ANS, ADOLESCENTS
ET HOMMES ADULTES
FEMMES EN AGE DE PROCREER
STRATEGIE EN CAS DE DEFICIT
DU A UNE PATHOLOGIE



STRATEGIE DE PREVENTION CONTRE LE DEFICIT EN VITAMINE A, A L'ECHOLON NATIONAL

La carence en vitamine A était fréquemment observée en Europe occidentale jusqu'au début de ce siècle ; elle a existé au Japon jusque dans les années 30. Il est certain que sa disparition est due à une amélioration qualitative de l'alimentation des populations, à la suite d'une amélioration des conditions socio-économiques et du fait de l'intérêt grandissant porté aux aspects nutritionnels de l'alimentation. La consommation de fruits et de légumes, de viande, de laitages, d'œufs, a considérablement augmenté au cours de ce siècle et ce dans toutes les couches de la population . De plus, certains aliments ont été supplémentés en vitamine A, tels le lait, la margarine et les aliments diététiques pour enfants et ces programmes de renforcement en vitamine A sont passés dans la routine : ils permettent d'assurer, de façon permanente et quelles que soient les conditions d'approvisionnement du marché en vivres frais, un apport stable en vitamine A. Cette évolution de l'apport alimentaire assure une prophylaxie permanente de la carence en vitamine A. Elle s'est faite quasi spontanément et n'a réclamé aucun effort particulier de la part de la population. C'est évidemment la solution idéale vers laquelle devraient tendre tous les efforts. Des pays "en développement" tels la Corée, Taiwan, Singapour, Hong-Kong, la Malaisie, pour n'en citer que quelques-uns, connaissent actuellement cette évolution et la carence en vitamine A a disparu ou est en voie de disparition rapide.

En l'absence de cette évolution naturelle, divers moyens d'intervention existent qui peuvent permettre de remédier à la situation plus ou moins rapidement et de façon plus ou moins permanente. Ces moyens d'action peuvent être classés en actions à long terme, moyen terme et court terme:

A long terme

Sur le plan nutritionnel, toute lutte nationale contre le déficit en vitamine A passe par des propositions malheureusement très évidentes que sont:

- le développement de la production d'aliments riches en vitamine A,
- le développement du jardinage familial et scolaire,
- l'irrigation permettant la culture de légumes et de fruits toute l'année,
- un meilleur usage des ressources alimentaires existantes,
- une augmentation de la ration lipidique, si celle-ci est trop faible,
- la prophylaxie des maladies infectieuses,
- l'éducation nutritionnelle,
- l'encouragement de l'allaitement maternel,
- l'élévation du revenu, permettant aux couches les plus pauvres d'avoir accès aux aliments riches en vitamine A.

Toutes ces méthodes sont de réalisation difficile et actuellement appliquées avec de nombreuses erreurs. Ainsi par exemple, l'éducation nutritionnelle est un outil puissant dans la lutte contre la malnutrition, à condition d'être intégrée à l'ensemble des politiques de développement et surtout à celles de soins de santé primaires. Elle peut, dans certaines circonstances, devenir parfaitement inefficace, spécialement lorsqu'elle reste isolée ou considérée comme substitut des politiques sociales adéquates. Le manque apparent de succès caractérise aujourd'hui de nombreux programmes d'éducation nutritionnelle dans les pays en développement.

L'analyse de ces situations révèle un certain nombre d'erreurs et de carences qui, en dépit des progrès accomplis, tendent à se reproduire :

- erreurs des stratégies nationales d'éducation nutritionnelle avec absence de coordination centrale des nombreuses activités, se traduisant par une perte du potentiel humain et matériel du pays,
- erreurs dans la formation du personnel d'encadrement, avec un fossé profond entre les éducateurs et les éduqués, les possesseurs des vérités scientifiques d'un côté et les autres,
- erreurs dans la stratégie du contenu d'éducation nutritionnelle sous-estimant bien souvent l'importance des traditions et des modèles locaux de comportement avec un contenu éducatif inadapté aux conditions économiques et sociales et au cadre culturel,
- absence de stratégie scolaire; c'est pourtant à un âge précoce que se créent les habitudes et l'insertion de la nutrition dans les activités scolaires,
- faible utilisation des médias (radio ,publicité),
- absence d'évaluation des programmes de nutrition , évaluation qui devrait être planifiée bien avant sa mise en œuvre.

Dans le cas de maladies infectieuses, le programme étendu de vaccination devrait jouer alors un rôle capital, plus particulièrement en ce qui concerne les conséquences redoutables de la rougeole. La réhydratation précoce au cours de la diarrhée joue également un rôle utile.

A moyen terme

On range souvent dans les actions à moyen terme les programmes d'enrichissement alimentaire qui sont couramment utilisés dans les pays industrialisés. Parmi ceux-ci, nous mentionnerons l'enrichissement de la margarine, du lait et des aliments diététiques pour enfant. Il faut également noter que le β -carotène est fréquemment utilisé dans l'industrie alimentaire pour ses propriétés colorantes et constitue donc une source supplémentaire de vitamine A. Quelques pays en développement ont également entrepris des programmes d'enrichissement, du sucre au Guatemala, du monoglutamate de sodium aux Philippines et en Indonésie. Ces programmes se heurtent à des difficultés diverses : manque de collaboration des industriels producteurs des

vecteurs, hostilité du corps médical et plus particulièrement des pédiatres, difficultés pour obtenir la législation nécessaire. Tenant compte du fait qu'un à deux ans sont nécessaires pour résoudre tous les problèmes techniques inhérents à l'enrichissement, il faut généralement compter 4 à 5 ans avant qu'un programme puisse être appliqué à l'échelle de la population.

Le problème du coût du programme se pose également : au Guatemala les sucriers avaient accepté de couvrir les frais d'enrichissement. C'était au temps où le sucre (1975-76) atteignait des prix records. Depuis lors, il n'a cessé de fluctuer dans des limites très larges mais en moyenne, son prix a tendance à baisser. Les producteurs de sucre ont trouvé la charge trop lourde et ont demandé au gouvernement de subventionner le programme, ce que celui-ci n'a pas pu faire. Actuellement le programme ne survit que grâce à l'aide étrangère (USAID), mais pour combien de temps ?

En ce qui concerne le monoglutamate de sodium, les gouvernements des Philippines et d'Indonésie s'orientent vers une politique de couverture de la charge financière par le consommateur. Il est difficile de chiffrer avec exactitude le coût d'un programme d'enrichissement. Pour prendre le cas du Guatemala, le prix au détail de la livre (454 g) de sucre était en 1976-77 de 0,11 \$ US. En divisant le coût total du programme par la quantité de sucre enrichi, on obtenait un coût de 0,013 \$ US par livre. Ceci représentait une augmentation du prix de détail du sucre d'environ 1,1 %. Le coût calculé par tête d'habitant et par an s'élevait à environ 0,07 \$ US. Il convient de se rappeler que la consommation moyenne journalière de sucre par habitant était d'environ 40 g à cette époque.

A court terme

La supplémentation médicinale constitue un programme d'urgence qui peut être mis en place en un temps relativement court, n'excédant généralement pas un an. L'administration périodique d'une dose élevée de vitamine A (200 000 UI) comme moyen de prévention chez des groupes vulnérables a été proposée pour la première fois en 1964 et a été rapidement suivie d'essais sur le terrain.

Lorsque la méthode a été proposée, il a fallu résoudre un certain nombre de problèmes, en vue de déterminer ses conditions d'application sur le terrain. Il faut en effet examiner le taux d'absorption de la vitamine A lorsque celle-ci est administrée à des doses différentes et en fonction des pathologies pouvant affecter la population cible. Il faut également étudier le taux de rétention de la vitamine A absorbée et la durée de protection de l'individu contre tout signe ou état de carence. Le taux d'absorption de doses physiologiques de palmitate ou acétate de rétinol chez l'enfant normal est supérieure à 95 % ; il tombe à environ 70-80 % chez des enfants malades, diarrhéiques ou présentant des parasitoses intestinales à *Giardia* ou *Ascaris*. Lorsque des doses de 200 000 UI sont administrées, l'absorption chez des enfants normaux est

approximativement de 70 à 80 %. L'absorption du palmitate et de l'acétate de rétinol en solution huileuse n'est pas significativement différente. En revanche, le palmitate de rétinol en suspension aqueuse est absorbé beaucoup plus rapidement que les formes huileuses. Cela peut présenter un avantage lorsqu'il faut agir vite mais, d'autre part, le risque d'effets secondaires (nausées, vomissements) lorsqu'il s'agit de doses de 200 000 UI est nettement plus élevé. C'est une des raisons pour laquelle la forme huileuse est plus couramment stockée et utilisée, la suspension aqueuse en utilisation orale tendant à ne plus être utilisée. Il faut signaler cependant que la suspension aqueuse de palmitate de rétinol est la seule préparation qui puisse être administrée par voie intramusculaire, les solutions huileuses n'étant pratiquement pas absorbées par cette voie.

Il est probable que la mise en réserve hépatique est moindre chez des enfants infectés ou présentant un état de malnutrition généralisée .

La durée de protection, sur la base d'une mise en dépôt de 50 %, a été estimée à 100 jours pour un jeune enfant normal pesant 15 kg, dont les besoins sont de 20 µg d'équivalents rétinol (ER) par kg de poids et par jour, et qui consommerait un régime alimentaire complètement carencé en vitamine A. Si le régime alimentaire fournit 200 µg d'équivalents rétinol, la durée de protection sera de 200 jours.

Il est rare que le régime alimentaire du jeune enfant soit totalement carencé en vitamine A et c'est la raison pour laquelle, en pratique, on considère que la durée de protection est de quatre à six mois. Elle peut cependant être plus courte, trois mois, si le régime est totalement carencé comme cela a été le cas pour les réfugiés soudanais et éthiopiens durant la grande sécheresse de 1984 en Afrique.

Cette dose élevée de palmitate ou d'acétate de rétinol en solution huileuse se présente généralement sous forme d'une capsule en gélatine qui porte un petit appendice à l'une des extrémités. Si l'appendice est coupé, on peut facilement expulser l'huile dans la bouche ou la gorge du jeune enfant. Au-delà de deux ans, l'enfant n'a pas de difficulté pour avaler la capsule. La vitamine A est généralement combinée à de la vitamine E pour assurer une meilleure stabilité de la vitamine A à la conservation et également une meilleure mise en dépôt dans le foie (40 UI de DL-tocophérol pour 200 000 UI de vitamine A) . En Inde, la vitamine A à dose élevée est administrée aux enfants, à la cuillère, sous forme d'un sirop.

La durée de conservation est excellente : la vitamine A ne requiert pas de congélation. Conservée à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25° C, elle conserve toute son activité pendant au moins deux ans. Un flacon de la solution huileuse, une fois ouvert, doit être consommé relativement rapidement (deux semaines au maximum). Un flacon de capsules, même ouvert,

est utilisable pendant plusieurs mois s'il est conservé à l'abri de la lumière et à une température ne dépassant pas 25 ° C. Le coût de la capsule est de 2 cents, soit environ 13 centimes français.

Les stratégies de distribution des capsules sont de plusieurs types. Nous citerons les suivantes :

La **distribution universelle** s'adresse à tous les individus d'un groupe vulnérable, généralement les enfants de un à cinq ans. Elle est effectuée tous les trois à six mois, soit par des équipes spécialisées parcourant les villages les uns après les autres, soit par du personnel sanitaire situé au niveau du village ou de la communauté. Les doses classiquement utilisées sont reportées dans le tableau VIII. Cette méthode a été utilisée avec succès en Inde, au Bangladesh et en Indonésie. Le taux de participation des enfants est d'environ de 80 % lors de la première distribution. Il tombe aux environs de 70 % dès la seconde distribution. Cela veut dire qu'un véritable effort de "marketing social" doit être entrepris pour que la distribution se poursuive après la première année, surtout lorsqu'il s'agit d'équipes mobiles venant de l'extérieur. Le fait que même au moment de la première distribution, il est difficile d'atteindre plus de 80 % des enfants indique qu'il reste toujours un certain pourcentage d'enfants vivant en marge de la société et difficile à atteindre par les services sanitaires. Or ce sont précisément ces individus-là qui sont les plus vulnérables parce que les plus déshérités. Il en résulte toujours une certaine diminution de l'efficacité des programmes de distribution.

L'efficacité des programmes a été évaluée en Inde, aux Philippines et au Népal. En Inde, les évaluations faites à Mysore et au Kerala montrent une diminution de la prévalence de la xérophtalmie de 78 % et de 63 % respectivement, après deux distributions de vitamine A à six mois d'intervalle, avec une couverture d'environ 80 %. Il apparaît que dans ces deux cas, le programme de distribution a eu un impact marqué sur la prévalence de la xérophtalmie. Des résultats similaires ont été observés aux Philippines et au Népal. Le coût de la distribution varie suivant la stratégie utilisée : utilisation de personnel sanitaire local ou formation d'équipes spéciales, matériel de transport nécessaire, moyens utilisés pour le "marketing social" et l'éducation du public. Les comparaisons sont difficiles d'un pays à l'autre ; il semble cependant que lorsqu'il existe une infrastructure sanitaire qui peut prendre en charge la distribution, celle-ci peut s'effectuer pour un coût modique. Rappelons ici que le coût de la capsule qui est de deux cents américains, soit approximativement 13 centimes français doit être multiplié par deux pour assurer la protection pendant un an.

Là où il n'existe pas de programme de distribution universelle et périodique de vitamine A, on peut envisager une **distribution ciblée** pour tous les enfants au-dessous de six ans qui se présentent au dispensaire ou à l'hôpital. L'administration d'une capsule d'une quantité de 50 000 à 200 000 IU

suffit généralement (Tableau VIII), mais dans le cas de la rougeole en Afrique où cette maladie est particulièrement grave, il peut être nécessaire de donner une seconde capsule le jour suivant. En cas de malnutrition protéino-énergétique, il peut être nécessaire d'administrer deux capsules à un jour d'intervalle, en raison des capacités d'absorption, de stockage et de transport qui peuvent être réduites par la carence protéique. En raison de leur état instable, il peut être nécessaire de donner une autre capsule une à deux semaines plus tard et encore une au cours de la convalescence. Cette stratégie n'a pas encore été suffisamment appliquée pour que l'on puisse évaluer ses résultats. Elle est attrayante parce qu'apparemment moins coûteuse qu'une distribution universelle. Bien organisée, elle peut être également plus efficace car elle s'adresse directement aux groupes vulnérables.

Une autre stratégie, actuellement testée par l'OMS, consiste à combiner l'administration de vitamine A avec le programme étendu de vaccination chez les jeunes enfants et les femmes dans le dernier trimestre de la grossesse (lors de la vaccination contre le tétanos). On ne peut encore juger des résultats de cette stratégie qui vient d'être inaugurée.



STRATEGIE DE LUTTE CONTRE LE DEFICIT EN VITAMINE A, A L'ECHELON INDIVIDUEL

Tout enfant présentant une xérophtalmie active (depuis l'héméralopie jusqu'à la kératomalacie) doit être traité immédiatement (Tableau VIII)

Enfants de 1 à 6 ans

Au moment du diagnostic (1er jour), on propose l'apport de 200 000 UI de vitamine A par voie orale; le jour suivant (2ème jour), 200 000 UI de vitamine A par voie orale; une à quatre semaines plus tard, 200 000 UI de vitamine A par voie orale. Les enfants de moins de un an ou pesant moins de 8 kg recevront la moitié de la dose indiquée ci-dessus. Si l'enfant présente des vomissements répétés ou une diarrhée sévère, il peut être indiqué de donner la première dose par voie parentérale, sous forme d'une injection intramusculaire de 100 000 UI de palmitate de rétinol en suspension aqueuse.

L'efficacité comparée de l'administration intramusculaire de 100 000 UI de palmitate de rétinol en suspension aqueuse et de 200 000 UI de vitamine A en solution huileuse a été étudiée à Java dans le traitement d'enfants atteints de lésions cornéennes, de xérophtalmie et présentant des diarrhées ou des signes de malnutrition protéinoénergétique. Il n'y avait pas de différence significative dans les réponses aux deux types de traitements des deux groupes et il a été conclu que l'administration orale de vitamine A était apparemment aussi efficace que l'administration par voie intramusculaire dans le traitement de la xérophtalmie, l'administration per os ayant de plus l'avantage d'être plus aisée. Depuis lors, de nombreux chercheurs travaillant notamment en Inde, au

Bangladesh et également en Afrique ont contesté l'applicabilité universelle des études réalisés à Java. Il convient donc que le problème soit examiné dans chaque pays et si les conclusions sont positives pour l'utilisation d'injections intramusculaires que les ampoules de vitamine A en suspension aqueuse (100 000 UI) soient stockées par les unités hospitalières.

Tout patient présentant des lésions actives de la cornée devrait être hospitalisé le plus rapidement possible pour que soient traitées les lésions oculaires en même temps que la malnutrition souvent présente. Les enfants en état de malnutrition protéinoénergétique peuvent développer très rapidement des signes sévères de xérophtalmie ; ils exigent donc une surveillance spéciale et peuvent également nécessiter l'administration d'une dose supplémentaire de vitamine A si les lésions de xérophtalmie ne s'améliorent pas rapidement après administration des premières doses. Lorsque la préparation de 200 000 UI de vitamine A n'est pas disponible, on peut éventuellement utiliser d'autres préparations riches en rétinol, telles que certaines huiles de poisson (foie de requin). La vitamine A en solution huileuse ne doit jamais être injectée car elle est absorbée très lentement et très faiblement et est donc inefficace dans le traitement d'une affection où la rapidité d'intervention est fondamentale.

Lorsque la cornée est lésée, il est important de prévenir ou de traiter les infections secondaires, en appliquant localement un onguent contenant de la tétracycline ou du chloramphénicol. Il convient également de protéger l'œil au moyen d'un pansement non compressif et de restreindre les mouvements des bras du jeune enfant, de façon à ce qu'il ne se frotte pas les yeux et ne lèse pas une cornée fragilisée.

Enfants de plus de 6 ans, adolescents et hommes adultes

Les mêmes dosages que pour les enfants de un à six ans devront être appliqués.

Femmes en âge de procréer

Les femmes présentant des signes d'héméralopie ou des taches de Bitot doivent recevoir journalièrement 10 000 UI de vitamine A par voie orale pendant deux semaines. Cela s'applique à toutes les femmes en âge de procréer, en raison de l'existence toujours possible d'une grossesse ignorée, mais peut poser un problème car des tablettes de 10 000 UI de vitamine ne sont pas toujours disponibles ; d'autre part, il peut être difficile de s'assurer que les femmes prennent bien journalièrement la tablette de 10 000 UI. Ces doses n'ont aucun risque tératogène. Il convient enfin de se rappeler que dans les régions où l'hypovitaminose A règne, de nombreuses femmes présentent de l'héméralopie au cours de la grossesse qui disparaît souvent spontanément après l'accouchement.

Tableau VIII: **Stratégie de lutte contre le déficit en vitamine A, à l'échelon individuel**

Traitement de la xérophtalmie

| | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| < 1 an ou < 8 kg | Jour 1 : 100 000 IU per os |
| | Jour 2 : 100 000 IU per os |
| | Jour 28 : 100 000 IU per os |
| > 1 an | Jour 1 : 200 000 IU per os |
| | Jour 2 : 200 000 IU per os |
| | Jour 28 : 200 000 IU per os |

Femme en âge de procréer avec héméralopie (XN) ou taches de Bitot (X1B)

10 000 IU par jour durant 14 jours

Femme en âge de procréer avec une atteinte supérieure à XN ou X1B

même traitement que pour les enfants de plus de un an

Dose utilisée dans la distribution universelle et la distribution ciblée

| | |
|--|--|
| < 6 mois non allaité au sein | 50 000 IU |
| < 1 an ou < 8 kg | 100 000 IU per os tous les 3 à 6 mois |
| > 1 an | 200 000 IU per os tous les 3 à 6 mois |
| Femme allaitante | 200 000 IU per os lors de l'accouchement ou dans les 2 mois qui le suivent |

Chez une femme en âge de procréer présentant des lésions de la cornée dues à une hypovitaminose A, il faut peser le risque possible (malformations congénitales) qu'on fait courir au fœtus en administrant 200 000 UI de vitamine A selon le schéma classique de traitement et le risque certain qu'on fait courir à la mère de perdre la vue en s'abstenant d'administrer une dose efficace de vitamine A (soit 200 000 UI). Il faut également se rappeler que la possibilité de grossesse est relativement faible en cas de malnutrition généralisée et que le dilemme ne se posera vraiment que si la mère déclare être enceinte.



STRATEGIE EN CAS DE DEFICIT DU A UNE PATHOLOGIE

Dans tous les cas où le mécanisme d'absorption est altéré, les vitamines doivent être administrées par voie intramusculaire. Des résultats expérimentaux ont montré que les solutions huileuses étaient mal absorbées et que seules les solutions aqueuses étaient réellement utilisables. Nos résultats sont en accord avec ces études et ont montré que chez l'enfant et le nourrisson atteints de cholestase chronique, une dose de 100 000 UI de palmitate de rétinol en solution aqueuse (Arovit, Hoffmann-La Roche) injectée tous les deux mois en intramusculaire stricte maintenait un taux normal de vitamine A dans le foie. Les résultats sont similaires avec 50 000 UI par voie intramusculaire tous les mois. Cette thérapeutique pourrait être proposée pour d'autres malabsorptions, telles la mucoviscidose, l'abêtalipoprotéïnémie, chez les sujets traités de façon prolongée par cholestyramine.

Dans le cas où le patient a une voie d'abord parentérale, la vitamine A peut être directement injectée sur la base du besoin journalier minimal, mais une étude récente a montré que la quantité arrivant à l'organisme ne dépassait pas 31%, le reste étant adsorbé sur le matériel de perfusion.



ROLE DE L'OMS DANS
LA PROPHYLAXIE ET
LE TRAITEMENT DE
LA CARENCE EN
VITAMINE A

La 37ème Assemblée de l'Organisation Mondiale de la Santé adopta en mai 1984 une résolution priant le Directeur Général de fournir aux Etats membres toute l'aide nécessaire pour prévenir et traiter la carence en vitamine A, en raison de l'urgence du problème. Elle lui demandait de préparer un programme international d'action qui associerait les autres agences des Nations-Unies ainsi que des organismes non gouvernementaux et de coordonner sa gestion. Un programme decennal fut préparé en 1985 et lancé en 1986. Il comprenait une large gamme de mesures couvrant les long, moyen et court termes. Il apparaît actuellement que si de nombreux pays ont adopté des mesures à court terme, peu ont développé jusqu'ici des programmes à long terme visant à réaliser une prophylaxie permanente de la carence. Quant à la supplémentation avec des doses élevées de vitamine A, de larges programmes de prévention existent en Asie où dans des pays tels que l'Inde, l'Indonésie, le Bangladesh, les Philippines, le Népal qui ont entrepris une supplémentation à l'échelle nationale. En revanche, en Afrique, les efforts sont encore très fragmentaires, même si certains pays tels le Malawi, la Mauritanie et le Burkina Faso ont entrepris un programme de supplémentation relativement important. Il convient de signaler que dans les camps de réfugiés en Ethiopie et au Soudan, la supplémentation en vitamine A paraît être effectuée actuellement de façon efficace.

Il peut être intéressant de signaler ici que l'UNICEF/UNIPAC, Copenhague, a fourni aux pays où un problème de carence existe une moyenne annuelle de 63 millions de capsules de 200 000 UI de vitamine A entre 1985 et 1987. Certaines organisations non gouvernementales, telle la Helen Keller International, la fondation Voir et Vivre ont été particulièrement actives dans la distribution de ces capsules. Il faut souligner l'activité très importante développée par "l'International Vitamin A Consultative Group" qui a, par ses réunions, ses publications et ses groupes de travail, permis une information impartiale de la communauté scientifique et des gouvernements.

CONCLUSION

La vitamine A a repris ces dernières années un intérêt majeur dans la recherche fondamentale et dans la recherche en Santé publique. Ainsi, la description de récepteurs nucléaires pour l'acide rétinoïque est une très importante nouvelle voie de recherche des voies de régulation de l'expression du génome. La description du test d'impression oculaire met à la portée de tous les groupes de recherches une méthode simple, fiable, et permettant de préciser les prévalences de déficit en vitamine A. La carte de la répartition géographique mondiale du déficit en vitamine A va pouvoir être relativement rapidement mise à jour. Le résultat des différentes stratégies d'intervention pourra être réellement et rapidement établi.

De nombreux groupes travaillent actuellement sur les conséquences précises du déficit en vitamine A sur la morbidité et la mortalité infantile. Il est clair que si les premiers résultats sont confirmés, le problème du déficit en vitamine A deviendra fondamental dans tous les programmes nutritionnels.



BIBLIOGRAPHIE

AMEDEE-MANESME, FURR H, OLSON JA.

The correlation between liver vitamin A concentrations in micro and macro samples of human liver specimens obtained at autopsy.

Am J Clin Nutr, 1984, 39: 315-319.

AMEDEE-MANESME O, ANDERSEN D, OLSON JA.

Relation of the relative dose response to liver concentration of vitamin A in generally well nourished surgical patients.

Am J Clin Nutr, 1988, 47: 690-693.

AMEDEE-MANESME O, LUZEAU R, CARLIER C, ELLRODT A.

Simple impression cytology method for detecting vitamin A deficiency.

Lancet, 1987, i: 1263.

AMEDEE-MANESME O, LUZEAU R, WITTPENN J, HANCK A, SOMMER A.

Impression cytology detects subclinical vitamin A deficiency.

Am J Clin Nutr, 1988, 47: 875-888.

ARROYAVE G and al.

Evaluation of sugar fortification with vitamin A at the national level. Scientific publication 384, PAHO, Washington DC, 20 037

BARKER MB.

Vitamins in Medicine.

Heineman Medical Book LTD, London, Tome 2, 1982, p 211-290

BAUERNFEIND JC.

The safe use of vitamin A.

Washington DC, IVACG, 1980.

BERSON E.

Nutrition and retinal degenerations.

Retina, 1982, 2: 236-255.

EGBERT PR, LAUBER S, MAURICE D.

A simple conjunctival biopsy.

Am J Ophthalmol, 1977, 84: 798-801.

GADOMSKI A, KJOLHEDE C.

Vitamin A deficiency and childhood morbidity and mortality: scientific background and implications for child survival.

The Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, Baltimore, Tome 4, 1988.

GAFAR MA .

Report on vitamin A prophylaxis programme in Mysore
State.SEA/NUT/Xerophthalmia Meeting 4.
Regional Office for South East Asia, WHO, 1972.

GOODMAN DS.

Vitamin A transport and retinol binding protein metabolism.
Vit Horm, 1974, 32: 167-180.

GOODMAN DW.

Vitamin A and Retinoids in Health and Disease.
N Engl J Med, 1984, 310: 1023-1030.

International Vitamin A Consultative Group.

Guidelines for the eradication of vitamin A deficiency and xerophthalmia.
Washington DC, 1977.

International Vitamin A Consultative Group.

Biochemical methodology for the assessment of vitamin A status.
Washington DC, 1982.

LOERCH JD, UNDERWOOD BA, LEWIS KC

Response of plasma levels of vitamin A to a dose of vitamin A as an indicator of
hepatic vitamin A reserves in rats
J Nutr: 1979, 109, 778-786

LUZEAU R, CARLIER C, ELLRODT A, AMEED- MANESME O.

Impression cytology with transfer: an easy method for detection of vitamin A
deficiency
Int J Vit Res, 1988, 58: 166-170

Mc LAREN DS.

The symptoms and signs of vitamin A deficiency and their relationship to
applied nutrition.
Washington DC, International Vitamin A Consultative Group, 1982.

Mc LAREN DS.

Xerophthalmia
Nutr. Rev, 1964, 22: 289-291.

NAIR VN.

Report on vitamin A prophylaxis programme in Kerala
State.SEA/NUT/Xerophthalmia Meeting 5.
Regional Office in South East Asia, WHO, 1972.

OLSON JA.

Evaluation of vitamin A status in children.
World Rev Nutr Diet, 1978, 31: 130-134.

OLSON JA.

New approaches to methods for the assessment of nutritional status of the individual.
Am J CL Nutr, 1982,35:1166-1168.

PETKOVICH M, BRAND N, KRUST A, CHAMBON P.

A human retinoic acid receptors.
Nature, 1987, 330: 444-450.

SHENAI AND AL.

Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia .
J Ped ,1987, 111: 269-77.

SOMMER A.

Nutritional blindness : Xerophthalmia and keratomalacia.
Oxford University Press, New York, 1982.

SOMMER A, TARWOTJO I, HUSSAINI G, SUSANTO D

Increased mortality in mild vitamin A deficiency
Lancet,1983,11:585-588

SOMMER A, TARWOTJO I, DJUNAEDI and al

Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality
Lancet ,1986,1:1169-1173

SOMMER A, KATZ J, TARWOTJO I .

Increased risk of respiratory disease and diarrhoea in children with preexisting mild vitaminA deficiency.
Am J Clin Nutr,1984, 40:1090-1095.

SOMMER A,TARWOTJO I ,KATZ J.

Increased risk of xerophthalmia following diarrhoea and respiratory disease.
Am J Clin Nutr, 1987, 45: 977-980.

SPORN MB.

Vitamin A and its analogs (retinoids) in cancer prevention.
Nutrition and Cancer, John Wiley , New-York, 1977.

SWAMINATHAN MC,SUSHEELA TP, THIMMAYAMMA VS.

Field prophylactic trial with a single annual oral massive dose of vitamin A .
Am J Clin Nutr, 1970 ,23:119-122.

TSENG SCG

Staging of conjunctival squamous metaplasia by impression cytology
Ophthalmology, 1985, 92:728-733

UNDERWOOD B, DENNING C.

Blood and liver concentrations of vitamin A and E in children with cystic fibrosis of the pancreas.

Pediatric Res, 1972, 1: 26-30

UNDERWOOD B.

The safe use of vitamin A by women during the reproductive years

Washington DC, International Vitamin A Consultative Group, 1986

WEST KP, SOMMER A.

Periodic large oral doses of vitamin A for the prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia.

Washington DC, International Vitamin A Consultative Group, 1982.

World Health Organisation. Technical Report Series.

Vitamin A deficiency and xerophthalmia, 1976, N°590.

World Health Organisation. Technical Report Series.

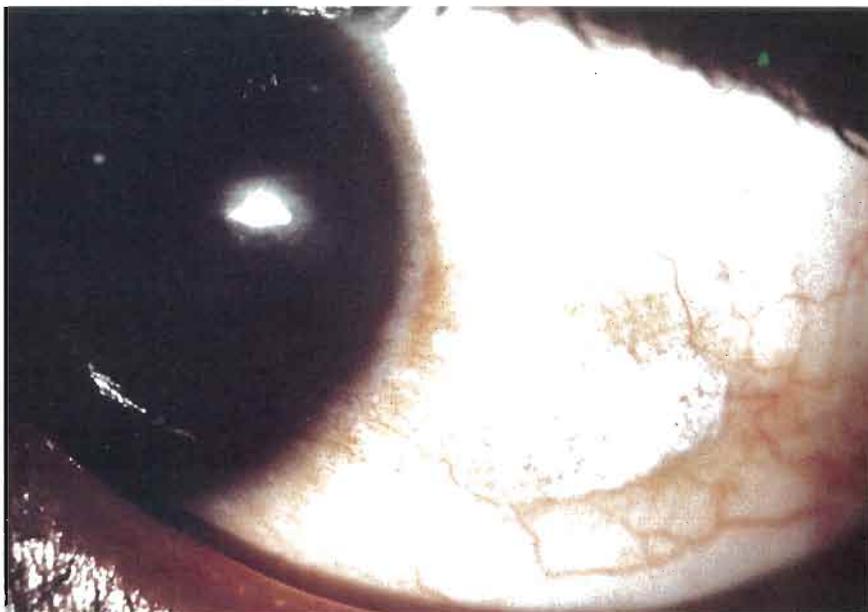
Control of vitamin A deficiency and xerophthalmia, 1982, N°672.

World Health Organisation. Technical Report Series.

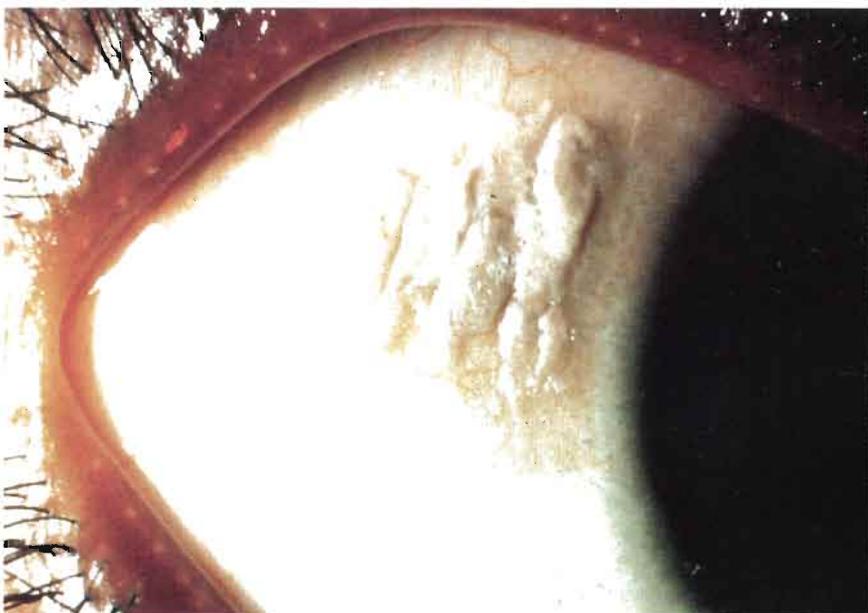
The use of essential drugs, 1988, N°770.

CARNET PHOTOGRAPHIQUE





1 Tache de bitot (X1B)



2 Tache de bitot (X1B)



3 Xérosis cornéen (X2)



4 Ulcération cornéenne,xérosis conjonctival et hypopyon (X3A)



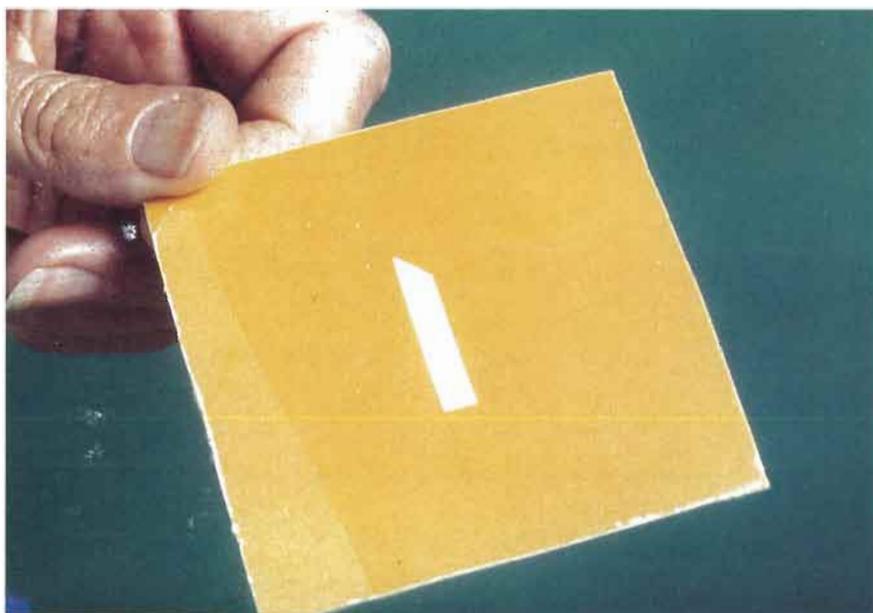
5 Rétraction de l'oeil avec atrophie (X3B)



6 Leucome unilatéral (XS)



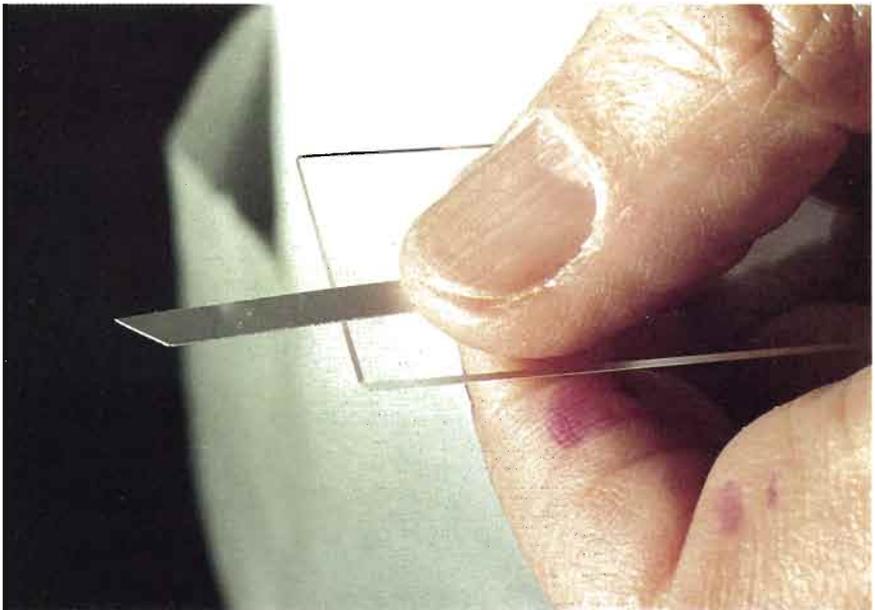
7 Leucome droit inférieur, staphylome (XS)



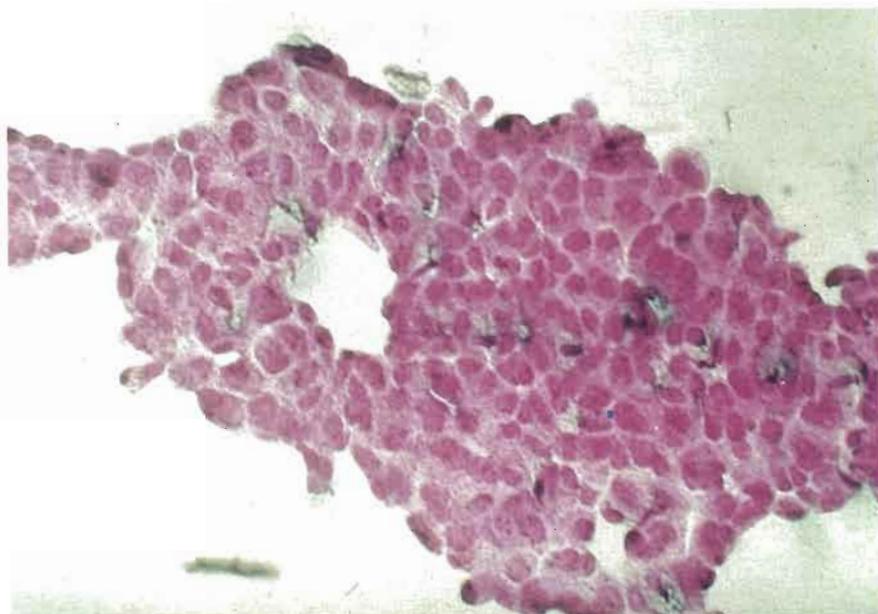
8 Bandelette de papier filtre Millipore



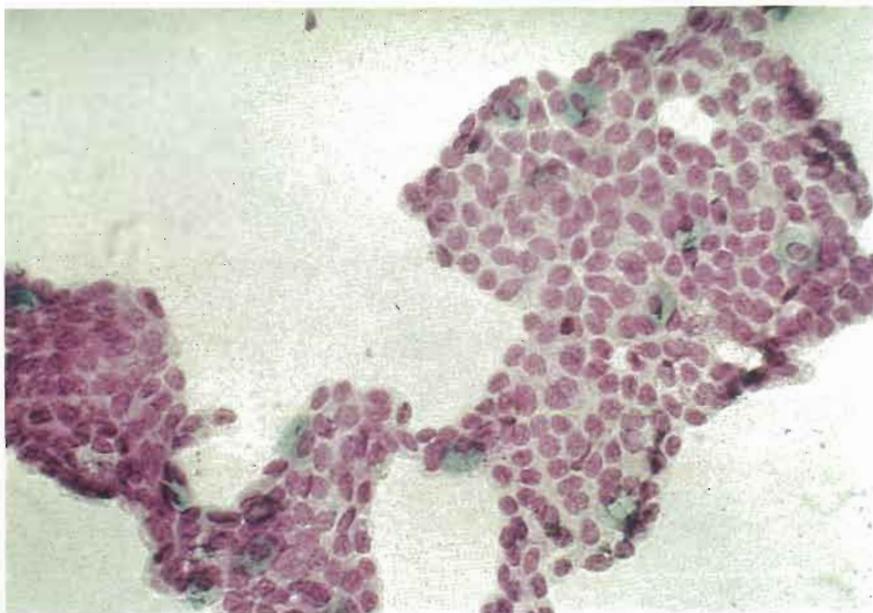
9 Bandelette de papier posé sur le quadrant temporal inférieur de la conjonctive bulbaire



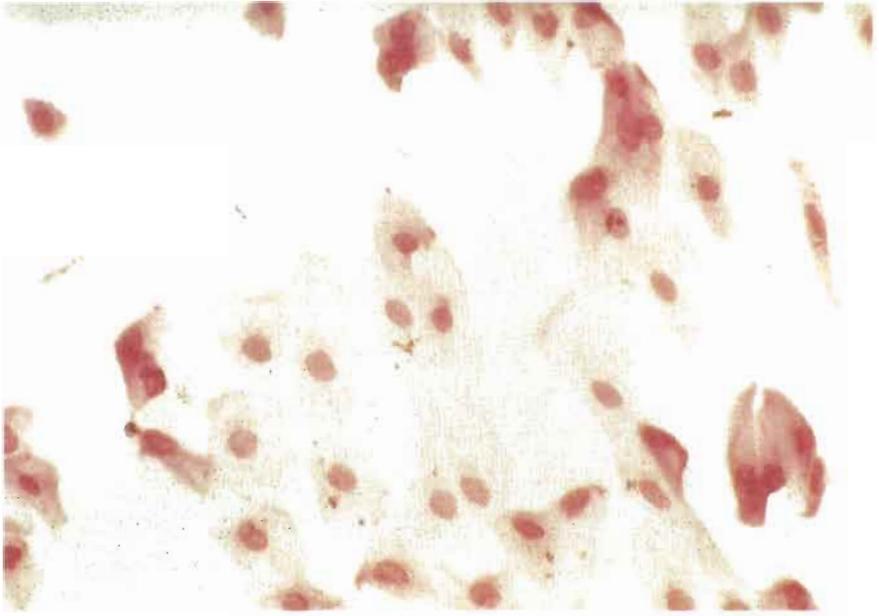
10 Transfert des cellules du papier sur la lame par pression



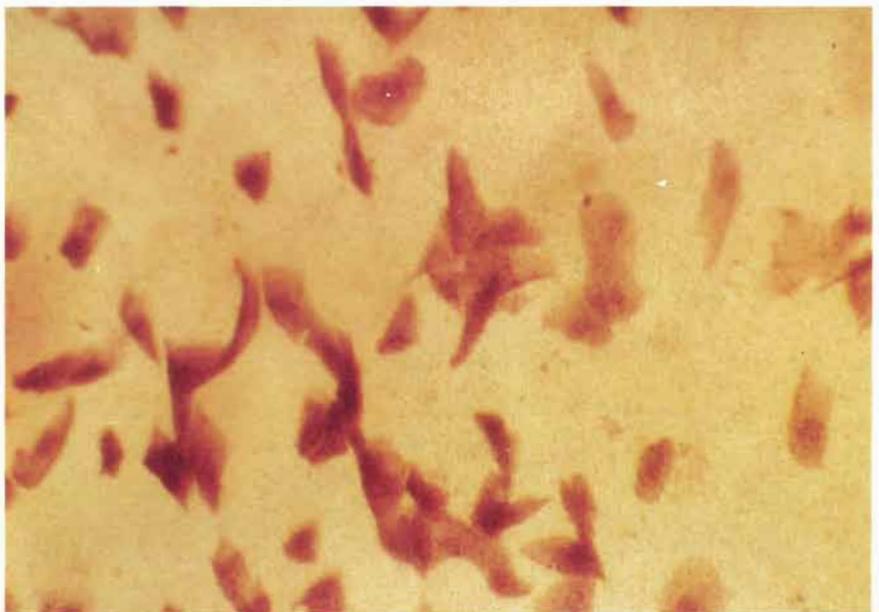
11 Aspect normal d'une empreinte conjonctivale



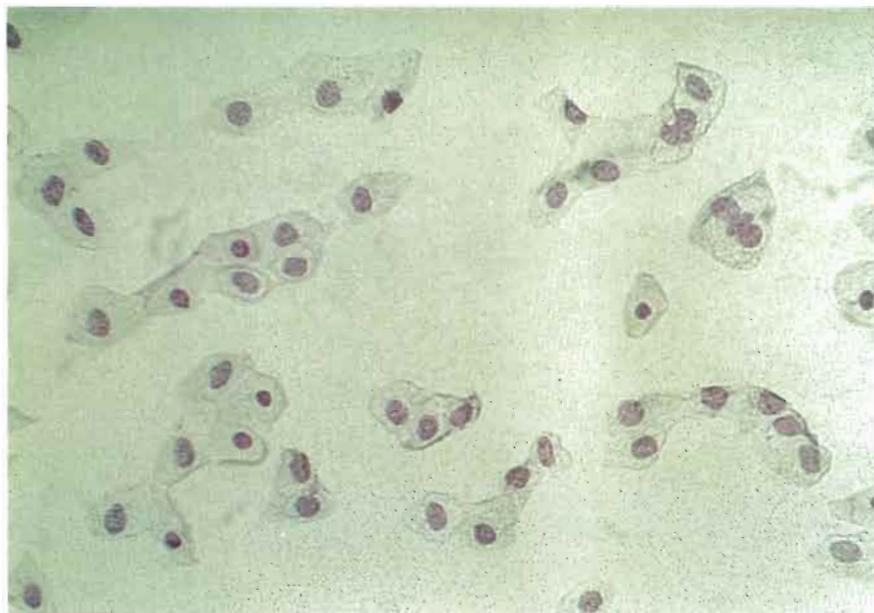
12 Aspect normal d'une empreinte conjonctivale



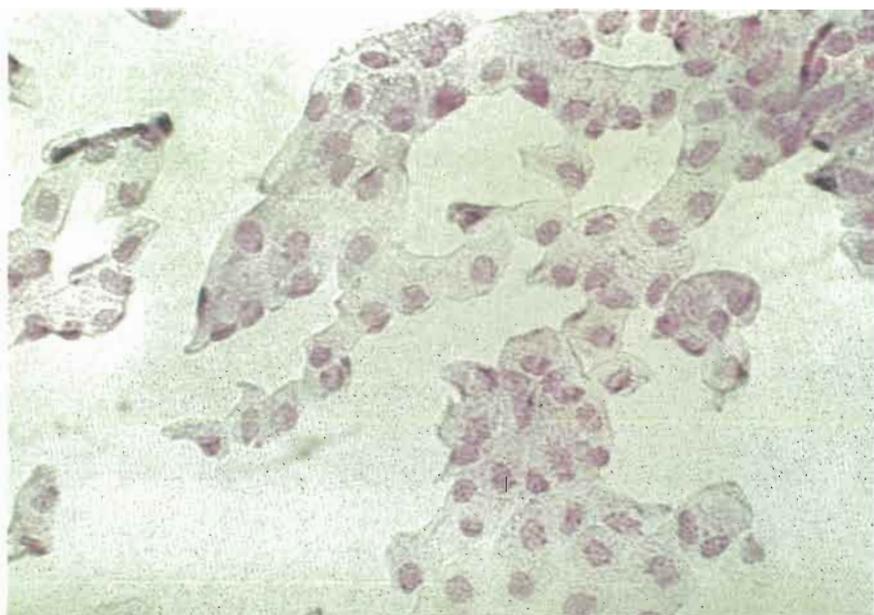
13 Aspect déficitaire d'une empreinte conjonctivale



14 Aspect déficitaire d'une empreinte conjonctivale



15 Aspect marginal d'une empreinte conjonctivale



16 Aspect marginal d'une empreinte conjonctivale

LE DEFICIT EN VITAMINE A

STRATEGIES DIAGNOSTIQUES

ET THERAPEUTIQUES

Le déficit en vitamine A est un problème majeur de Santé publique, considéré par l'OMS comme une priorité de lutte dans les pays en voie de développement. Dans le monde, 30 à 35 millions de personnes sont actuellement aveugles, un déficit profond en vitamine A en est la cause. Plusieurs dizaines de millions d'individus sont atteints d'un déficit modéré, considéré comme directement responsable d'une surmorbidity et d'une surmortalité infantiles. A titre d'exemple, dans les pays du Sud-Est Asiatique, on estime que 500 000 enfants sont atteints des complications oculaires du déficit en vitamine A (xérophtalmie et kératomalacie), entraînant une cécité chez 250 000 d'entre eux; un nombre important de ces enfants n'atteindra pas l'âge adulte.

Un guide, pratique, simple et accessible à tous des stratégies diagnostiques et thérapeutiques du déficit en vitamine A, tel est cet ouvrage qui comporte: ◆ un rappel du métabolisme de la vitamine A, ◆ les différentes méthodes d'appréciation du statut vitaminique A et les avantages et les inconvénients de chacune d'entre elles en fonction de leur fiabilité, de leur coût et de leur utilisation en dépistage de masse dans les pays particulièrement menacés, ◆ les causes détaillées des déficits en vitamine A chez l'homme et l'importance que revêt ce problème à l'échelon mondial, ◆ les gestes et les mesures simples de prévention et de traitement qui pourraient permettre d'éradiquer ce problème.

