

Les carences en micronutriments : perspectives historiques

Jacques BERGER*, Marjoleine DIJKHUIZEN** et Frank WIERINGA*

Dans le domaine des micronutriments, la plupart des interventions de santé publique comme les travaux de recherche ces dernières décennies se sont focalisés sur les carences en vitamine A, en fer et en iode, en conformité avec les priorités fixées par le « Sommet mondial pour les enfants » de 1990, la « Conférence sur la faim insoupçonnée » de 1991 et la « Conférence internationale sur la nutrition » de 1992¹. Le fait que ce soit ces micronutriments-là qui aient été choisis et pas d'autres est en partie dû à des raisons historiques, aux implications sanitaires significatives et claires des carences en ces micronutriments, et à l'absence de données ou au manque de preuves de l'importance des carences en d'autres micronutriments. Cependant, le manque de données sur les autres micronutriments ne signifie pas qu'on ne doive pas leur porter attention. Au contraire, les micronutriments tels que le zinc, la thiamine et la riboflavine par exemple jouent un rôle important pour la santé humaine, notamment en raison d'interconnexions dans les processus métaboliques, ce qui souligne l'urgence de recherches sur ces micronutriments. En outre, les individus et populations sont susceptibles d'être carencés en plusieurs micronutriments en même temps, ces carences pouvant être engendrées simultanément par les mêmes facteurs ou inadéquations alimentaires². Une bonne santé et une croissance optimale sont les signes d'un fonctionnement métabolique adéquat et toutes les composantes du processus métabolique y contribuent, bien qu'elles ne soient pas toutes également visibles ou directement mesurables. Plus la science de la nutrition avance, plus notre compréhension du

* Unité mixte de recherche Nutripass, Univ. Montpellier, IRD, Montpellier SupAgro, Montpellier, France.

** Nutrition, Exercise and Sports (NEXS), Copenhagen University, Denmark.

1. Maberly G. F. *et al.*, 1994, « Programs against micronutrient malnutrition: Ending hidden hunger », *Annu Rev Public Health*, 15, p.277-301.

2. Dijkhuizen M. A. *et al.*, 2001, « Concurrent micronutrient deficiencies in lactating mothers and their infants in Indonesia », *Am J Clin Nutr*, 73, p.786-791.

contexte complexe de la santé et de la croissance s'étend, plus nous prenons conscience que l'objectif de la nutrition devrait être plus holistique et inclure l'ensemble des (micro)nutriments, plutôt que de se concentrer seulement sur un micronutriment à la fois, ce qui bien évidemment rajoute à une complexité déjà importante.

De fait, nous commencerons dans ce chapitre par nous focaliser séparément sur trois micronutriments importants, la vitamine A, le fer et le zinc, avant d'envisager leurs interactions. Ce choix est lié au souhait de replacer tout d'abord ces micronutriments dans leur contexte historique, puis de discuter pourquoi et comment ces micronutriments sont devenus prédominants pendant que d'autres étaient oubliés, dans le but d'illustrer le développement de la science en nutrition et des politiques nutritionnelles de santé publique. Cela nous entraînera finalement vers plusieurs considérations importantes susceptibles de façonner l'avenir des micronutriments en général, dans la nutrition et les politiques de santé publique.

La vitamine A

La vitamine A est issue de l'alimentation, à partir de produits animaux (foie) ou de précurseurs comme les bêta-carotènes que l'on trouve dans les légumes ou les fruits jaune-orange. La vitamine A joue un rôle clef dans beaucoup de processus métaboliques. La fonction la plus connue se situe au niveau de l'œil et affecte le processus de la vision : l'acide 11-cis-rétinoïque, un dérivé du rétinol, est un composant essentiel de la rhodopsine, le pigment de la rétine particulièrement important pour la vision dans la pénombre³. Historiquement, la carence en vitamine A était décrite comme un syndrome de lésions oculaires et épithéliales, qui commençait par une cécité visuelle nocturne et se poursuivait avec la destruction de la cornée (*kéramalacie*), jusqu'à la perte totale de la vue. Déjà le physicien romain Celsius (25 avant J.-C. – 50 après J.-C.) utilisait le terme de « xérophthalmie » pour décrire ce que nous savons être aujourd'hui les signes oculaires d'une carence sévère en vitamine A. Hopkins, en 1912, fut le premier à identifier les défauts alimentaires entraînant la carence en vitamine A, puis Mc Collum et Davies ont isolé la vitamine A elle-même en 1913, et en 1931 sa structure fut complètement élucidée par Karrer *et al.* Cela entraîna un intérêt scientifique soudain pour la vitamine A, que l'on peut mettre en évidence rétrospectivement par le nombre de publications dédiées à celle-ci à l'époque (figure 1).

Cependant, c'est seulement bien plus tard qu'un autre rôle important de la vitamine A, principalement de l'acide rétinoïque, sera découvert.

3. McLaren D. S. et Kraemer K., 2012, « Vitamin A in nature », *World Review Nutr Dietetics*, 103, p. 7-17.

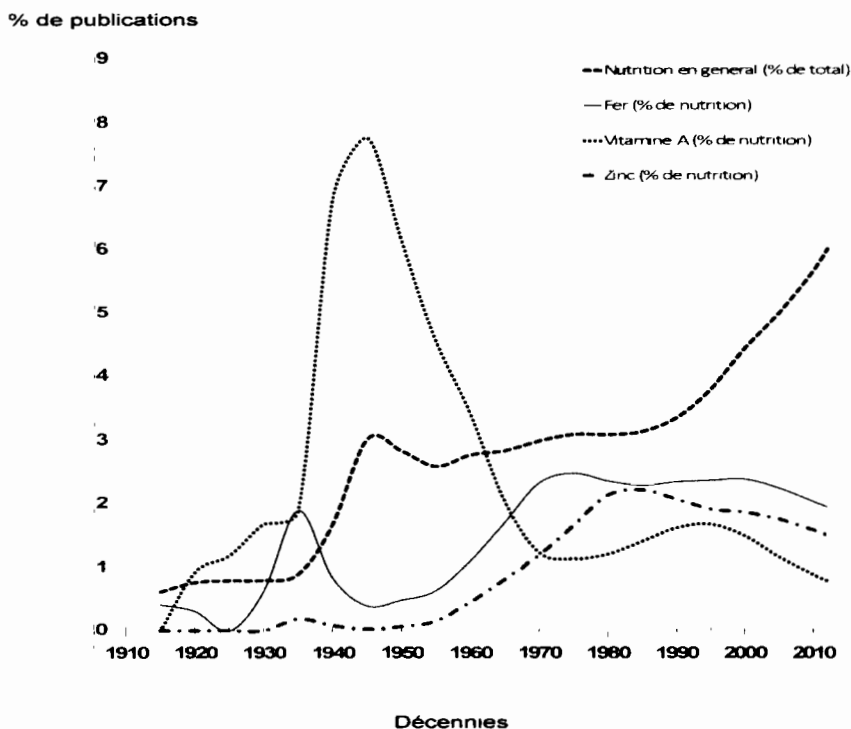
L'acide rétinol et ses dérivés jouent un rôle important dans la régulation de la différenciation et de la prolifération des cellules et contribuent au développement fœtal et au fonctionnement immunitaire⁴, la carence en vitamine A réduisant l'immunocompétence. Ce rôle a émergé plus récemment bien que la vitamine A ait déjà été labélisée « vitamine anti-infection » dès les années 1930, à la suite d'observations faites par Bloch liant les régimes pauvres en lipides d'orphelins danois et la présence de xérophtalmie, à un déficit de croissance et à la sensibilité aux maladies infectieuses. Ces observations firent que l'huile de foie de morue et autres suppléments en vitamines A furent alors largement utilisés pour traiter les carences en vitamine A avant même que le métabolisme et le rôle de cette vitamine dans les fonctions immunes ne soient complètement compris. Ainsi, dans les années 1930, la vitamine A était prête à devenir une des « stars » des micronutriments.

Toutefois la santé publique a ensuite connu la découverte des antibiotiques dans les années 1940 et le développement des programmes de vaccinations de masse des enfants. La rapidité d'action et l'efficacité des antibiotiques et des vaccins dans la réduction de la mortalité due aux maladies infectieuses furent telles que ceux-ci ont virtuellement éclipsé la vitamine A. L'intérêt scientifique déclinant, et du fait de la possibilité d'utiliser la vitamine A sous forme de médicament après le succès de la synthèse du rétinol en 1947, le rôle de la vitamine A en nutrition a été plus ou moins considéré comme dépassé, celle-ci n'étant dispensée que si vraiment nécessaire. Cela explique probablement la forte baisse de publications scientifiques concernant la vitamine A au milieu du siècle dernier (figure 1). Dans les faits, l'intérêt scientifique général pour la nutrition a décliné du fait de la place centrale que prenaient les avancées spectaculaires de la médecine curative. De plus, après les immenses désastres et les urgences humanitaires de cette époque liés notamment à la seconde guerre mondiale et la chute des empires coloniaux, les intérêts dans le domaine de la nutrition passèrent du métabolisme, des patients et des expériences fondamentales vers les populations, la famine et la sécurité alimentaire. Il faudra plus de deux décennies pour que les micronutriments suscitent un renouveau d'intérêt scientifique.

Les avancées de la compréhension en santé humaine, des fonctions immunitaires et du métabolisme, et la reconnaissance de l'interconnexion entre la pauvreté, la santé, les maladies infectieuses et la nutrition ont finalement ravivé cet intérêt pour les micronutriments et leurs rôles fondamentaux, bien qu'encore mal compris, dans la fonction immunitaire, le métabolisme et la croissance. Les indicateurs de santé publique devinrent des outils standards pour évaluer la pauvreté et la santé, et permirent d'établir l'importance de l'état nutritionnel pour une bonne santé.

4. Stephensen C. B., 2001, « Vitamin A, infection and immune function », *Annu Rev Nutr*, 21, p. 167-192.

Figure 1. *Publications par décennie dans le domaine de la nutrition en % du total des publications et pour chaque nutriment considéré en % des publications en nutrition*



Lorsque les progrès de la médecine offrirent des indicateurs de meilleure qualité et plus appropriés aux réalités du terrain pour l'étude des statuts en micronutriments et des carences, on prit conscience que la carence en vitamine A constituait une menace importante pour la santé des populations, même en l'absence de signes cliniques classiques tels que ceux de la xérophtalmie. En outre, comme les miracles attendus de la médecine du ^{xx}e siècle n'ont pas tous eu lieu et que le traitement médical ne pouvait pas toujours tout guérir ou tout le temps, l'accent est passé du traitement à la prévention, en nutrition comme dans le reste de la santé publique. De fait, le statut marginal en vitamine A, tout comme ses effets et ses fonctions métaboliques revinrent au centre des intérêts scientifiques⁵.

Ce regain d'intérêt est immédiatement perceptible à travers l'augmentation du nombre des articles scientifiques dans les années 1960, avec une série d'études d'intervention démontrant un effet direct et très impressionnant de la vitamine A, ou plutôt d'une forte dose semestrielle de vitamine A

5. Underwood B. A., 1998, « From research to global reality: The micronutrient story », *J Nutr*, 128, p. 145-151.

(sous forme de capsule) sur la mortalité infantile. La supplémentation médicamenteuse à dose élevée chez les enfants (100 000 unités internationales entre 6 et 12 mois, 200 000 UI pour les enfants de plus d'un an) a été un succès dans de nombreux pays avec l'élimination quasi totale de la xérophthalmie et la réduction de la mortalité. L'effet sur la mortalité infantile était alors estimé autour de - 20 à - 30 %, et ces résultats spectaculaires et prometteurs ont conduit à des publications positives, à nombre de réunions d'experts et de décideurs et ont été un coup d'accélérateur pour la promotion d'une supplémentation à forte dose en vitamine A dans le monde entier. Une « méta-analyse »⁶ célèbre du *Lancet*, qui résuma et quantifia ces effets positifs de manière très convaincante, reflète l'enthousiasme et l'excitation à l'époque pour la vitamine A comme solution efficace et même comme traitement pour les problèmes compliqués et résilients de morbidité et mortalité des populations pauvres⁷. La vitamine A est alors présentée comme une « solution magique » et saluée par les politiques publiques comme l'un des outils simples, directs, facilement disponibles, permettant de réaliser de fortes avancées dans la lutte contre la pauvreté et la maladie, notamment en contribuant directement aux Objectifs du Millénaire pour le développement. La couverture mondiale de la supplémentation en vitamine A devint un objectif en soi et l'intérêt scientifique pour la vitamine A devint plus intense que jamais, générant un nombre très important de publications dans les deux dernières décennies du xx^e siècle (figure 1).

Las ! Des études ultérieures sur des populations plus importantes, une analyse plus détaillée des données sur la morbidité et la mortalité et les résultats décevants des campagnes nationales de supplémentation commencèrent alors à suggérer une situation plus compliquée. Dans les pays développés, la supplémentation en bêta-carotène (précurseur de vitamine A) chez les fumeurs paraît augmenter la mortalité liée au cancer des poumons. En 2003, une revue sur les suppléments à haute dose en vitamine A ne démontre aucun effet global sur la diarrhée, et suggère même une augmentation des infections respiratoires. En particulier, l'incidence de la rougeole et la vaccination contre la rougeole se sont avérées d'importants facteurs de confusion, la rougeole étant l'une des rares infections dont la morbidité et la mortalité étaient effectivement directement affectées par la vitamine A. Pour compliquer les choses, la supplémentation en vitamine A était souvent combinée aux grands programmes de vaccination contre la rougeole, conduisant à l'hypothèse que c'était l'interaction entre la vaccination contre la rougeole et la vitamine A qui était responsable de la survie et non l'apport en vitamine A *per se*. L'intense intérêt scientifique pour la vitamine A généra des études fondamentales sur son métabolisme, tandis que de nombreuses autres fonctions et dérivés de la vitamine A étaient identifiés ou mis en évidence.

6. Méta-analyse : une étude statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné.

7. Bates C. J., 1995, « Vitamin A », *Lancet*, 345, p.31-35.

L'augmentation des connaissances sur la vitamine A a démontré que bien que la vitamine A soit un nutriment essentiel pour la santé humaine et la croissance, et que le statut en vitamine A soit facile à mesurer et les carences faciles à traiter, elle n'était peut-être pas la solution miracle tant espérée. De fait, la réévaluation d'études anciennes a montré que la vitamine A ne peut pas induire de réduction globale durable et substantielle de la mortalité infantile en une seule intervention⁸. Toutefois, une méta-analyse sur la morbidité et la mortalité publiée dans le *British Medical Journal* en 2011 a mis en évidence une réduction de la mortalité (24 %), ainsi qu'une réduction significative des diarrhées (15 %) et de la rougeole (50 %)⁹. Malheureusement, les données de la plus grande étude jamais réalisée (Devta) n'étaient pas incluses dans cette méta-analyse, ce qui aurait réduit l'impact sur la mortalité considérablement (environ 11 %), même si un tel effet peut toujours être considéré comme un impact important sur la santé¹⁰.

Les objectifs de la science et des politiques de santé publiques commencèrent à changer pendant cette période, allant de l'étude d'un seul micronutriment à celle des effets combinés de plusieurs micronutriments. D'autres déterminants de santé publique tels que la prévalence des maladies infectieuses, l'état nutritionnel général et la croissance, la vaccination et les facteurs socio-économiques ont été de plus en plus pris en compte. Pendant ce temps, les programmes mondiaux de supplémentation en vitamine A commencèrent à mettre en évidence un manque constant d'efficacité pour certaines populations comme lors de la distribution de doses élevées de vitamine A aux femmes en période de post-partum, ou des différences géographiques inexplicables sur l'effet de doses élevées de vitamine A pour les nouveau-nés, conduisant à un débat tendu au cours de la dernière décennie, avec des effets bénéfiques rapportés en Asie du Sud mais une augmentation de la mortalité dans les études africaines. Une réévaluation des politiques de santé publique concernant la vitamine A et son statut de « micronutriment star » est imminente. Un récent commentaire dans le *Lancet* sur les études déjà mentionnées indique qu'il est maintenant temps de se concentrer sur les stratégies alternatives afin d'améliorer l'état nutritionnel des populations à risque de carences en vitamine A et autres micronutriments, et conclut qu'il n'y a probablement pas de solution miracle pour atteindre cet objectif¹¹.

8. Underwood B. A., 2004, « Vitamin A deficiency disorders: International efforts to control a preventable "pox" », *J Nutr*, 134 (S), p. 231-236.

9. Mayo-Wilson E. *et al.*, 2011, « Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: Systematic review and meta-analysis », *BMJ*, 343, d5094.

10. Awasthi S. *et al.*, 2013, « Vitamin A supplementation every 6 months with retinol in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial », *Lancet*, 381, p. 1469-1477.

11. Haider B. A. et Bhutta Z. A., 2015, « Neonatal vitamin A supplementation: Time to move on », *Lancet*, 385, p. 1268-1271.

La progression de la connaissance scientifique du métabolisme, de la croissance et de la fonction immunitaire chez l'homme, associée à une nouvelle appréciation des facteurs sociaux déterminants de la pauvreté, a conduit à une approche plus intégrée. Les micronutriments sont de plus en plus étudiés dans le cadre plus large d'une gamme complète de nutriments, ou dans des modèles basés sur les aliments. La nutrition est de plus en plus perçue comme faisant partie de l'environnement complexe qui détermine la pauvreté et la santé. Dans le même temps, des études très précises sur les interactions entre vitamine A et zinc, et sur leurs effets immuno-modulateurs¹² et spécifiques lors de certaines maladies (VIH) sont en cours, avec l'objectif de contribuer à une meilleure compréhension des résultats parfois inattendus ou paradoxaux des études en population. Ainsi, alors que la santé publique passe de l'étude des micronutriments séparés à celle des effets de plusieurs nutriments combinés ou même d'une nutrition combinée à d'autres interventions telles que l'assainissement, l'hygiène ou l'éducation, des efforts de recherche importants sont toujours dirigés très précisément vers la vitamine A elle-même, conduisant finalement à une constante progression dans notre compréhension de la biologie de la vitamine A au-delà de ses effets sur la santé publique. En effet, de nombreuses études indiquent que cette vitamine a de nombreuses fonctions mais leur élucidation scientifique reste encore incomplète. Les études sont techniquement difficiles, souvent déroutantes et difficiles à interpréter. En fait le concept de « vitamine A » comprend un grand groupe de composés apparentés, pour la plupart des dérivés de bêta-carotène et du rétinol. Certains composés ont des fonctions très spécifiques, par exemple dans l'expression de l'ADN ou de la signalisation intracellulaire, d'autres sont rares ou à durée de vie courte.

Les études approfondies menées aujourd'hui sur la vitamine A bénéficient des questions et des hypothèses précises générées par les études menées sur des populations, et aussi des évolutions de domaines émergents tels que la santé publique internationale et la nutrition de santé publique. Ces études très spécifiques sur la vitamine A répondent ainsi aux questions de santé publique de façon plus précise car elles tiennent compte d'un modèle plus complexe des forces en interactions.

Le fer

Le fer est l'un des minéraux les plus abondants sur terre, dont le corps humain n'a besoin que de faibles quantités. Pourtant, la carence en fer est

12. Wieringa F. T. *et al.*, 2010, « Maternal micronutrient supplementation with zinc and beta-carotene affects morbidity and immune function of infants during the first 6 months of life », *Eur J Clin Nutr*, 64, p. 1072-1079.

probablement la plus répandue. L'Organisation mondiale de la santé estime que près de 2 milliards de personnes sont touchées par une carence en fer dans le monde entier¹³. Le fer présent dans les végétaux est notoirement beaucoup moins bien absorbé que celui contenu dans les produits animaux ; or une grande partie de la population mondiale a pour base un régime essentiellement végétarien, ce qui ne facilite pas la satisfaction quotidienne des besoins en fer. Le fer libre est aussi très réactif, et les organismes vivants ont développé des moyens ingénieux de stockage et d'utilisation du fer en toute sécurité, principalement en liant le fer aux protéines. Chez l'homme adulte, les deux tiers du fer dans le corps sont liés à l'hémoglobine dans les globules rouges. Les autres protéines liant le fer sont la myoglobine dans le tissu musculaire, les enzymes des cytochromes principalement dans les mitochondries, et les protéines impliquées dans le transport et le stockage du fer : la transferrine et la ferritine.

Contrairement à la vitamine A, il est difficile de préciser la date de la « découverte » de l'importance du fer pour la santé, mais Hippocrate utilisait déjà des sels de fer. Au début des années 1900, il était clair que certains types d'anémie pouvaient être guéris par l'administration de fer, mais aussi que le fer était mal absorbé au niveau du tractus intestinal. La carence en fer conduit à une altération fonctionnelle de nombreux tissus. Dès 1950 le fer a bénéficié d'une forte attention des chercheurs, une tendance qui se poursuit jusqu'à ce jour (figure 1).

La carence en fer conduit à une altération fonctionnelle de nombreux tissus. La réduction de l'érythropoïèse¹⁴ du fait d'une carence en fer, conduisant au développement d'une anémie hypochrome microcytaire, est l'exemple le plus connu. De fait, la mesure de la concentration d'hémoglobine a été largement utilisée pour sa mise en évidence, car facilement réalisable dans des conditions de terrain via des appareils de mesure automatiques ne nécessitant qu'une goutte de sang, et d'un coût abordable. Cependant, la mesure de la concentration d'hémoglobine ne permet pas de différencier les types d'anémies dont certaines sont causées par des carences en d'autres micronutriments, et d'autres dues à des causes non nutritionnelles. En outre, la baisse de la concentration d'hémoglobine est l'étape ultime de la sévérité de la carence en fer et les perturbations fonctionnelles se manifestent avant que l'érythropoïèse ne soit affectée et l'anémie détectée. La carence en fer altère la capacité de travail physique, non seulement en raison de la réduction de l'apport d'oxygène aux tissus du fait de l'anémie, mais aussi en raison du déficit de transport de l'oxygène cellulaire et du métabolisme oxydatif dans les tissus. L'importance du fer pour le développement du cerveau est également reconnue depuis assez récemment. La carence en fer au cours de l'enfance peut conduire à un retard de développement psychomoteur et à des troubles d'apprentis-

13. WHO, 2001, *Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control. A guide for programme managers*, Genève, World Health Organization.

14. Processus de production des érythrocytes ou « globules rouges ».

sage, comme nous l'avons récemment montré au Cambodge chez des enfants d'âge scolaire¹⁵. Il est à craindre que ces effets soient, au moins partiellement, irréversibles. Cela souligne aussi l'importance de traiter la carence en fer dans une approche « cycle de vie ». En effet, les femmes en âge de procréer qui débutent leur grossesse avec des réserves de fer marginales sont à risque de développer une carence en fer pendant la grossesse¹⁶. Cela se traduira par des réserves de fer diminuées ou inexistantes chez le nouveau-né, et par l'apparition d'une carence en fer avant l'âge de 1 an. En outre, le fer joue un rôle important dans le système immunitaire, et une carence en fer conduit en particulier à une diminution de la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Compte tenu de ces effets négatifs graves de la carence en fer sur la santé, il n'est pas étonnant que de nombreuses organisations internationales et les gouvernements tentent de lutter contre la carence en fer et l'anémie ferriprive, et que la carence en fer ait été une des premières préoccupations au début des années 1990. À l'échelle mondiale, plusieurs types d'interventions peuvent être mises en œuvre de manière intégrée et hiérarchisée en fonction de la prévalence et de la gravité de la déficience, des facteurs étiologiques et des groupes cibles des populations concernées. Ces interventions comprennent la supplémentation médicamenteuse en fer, les approches fondées sur l'alimentation dont l'enrichissement des aliments avec du fer et une diversification alimentaire favorisant un meilleur apport en fer bio disponible, ainsi que des mesures de santé publique telles que le contrôle des infections (parasitaires notamment) et des pathologies susceptibles d'aggraver les carences.

La plupart des efforts visant à réduire la carence en fer et l'anémie ferriprive se sont d'abord concentrés sur les femmes enceintes, car dans de nombreux pays la prévalence de l'anémie était beaucoup plus élevée chez ces femmes, dont les besoins en fer pendant la grossesse sont supérieurs à 4 mg de fer/jour. Or la plupart des femmes, en particulier dans les pays en développement, où le régime alimentaire est pauvre en fer disponible, ne sont pas en mesure de répondre à cette exigence sans suppléments de fer. Enfin, en ciblant les femmes enceintes, l'objectif était de rompre le cercle vicieux intergénérationnel négatif d'une croissance intra-utérine déficitaire conduisant à un risque de plus petite taille à l'âge adulte. Pendant la grossesse les femmes accèdent plus régulièrement aux services de santé, ce qui offrait des possibilités d'interventions comme la supplémentation régulière en fer. De fait, la plupart des études publiées ont été réalisées chez les femmes enceintes et la plupart des preuves de l'impact de la supplémentation en fer ont tout d'abord été disponibles pour ce

15. Perignon M. *et al.*, 2014, « Stunting, poor iron status and parasite infection are significant risk factors for lower cognitive performance in Cambodian school-aged children », *PLoS One*, 9, e112605.

16. Milman N., 2011, « Iron in pregnancy: How do we secure an appropriate iron status in the mother and child ? », *Ann Nutr Metab*, 59, p.50-54.

groupe cible, d'où des politiques de santé publiques bien établies en faveur des femmes enceintes.

Dans les années 1970, le besoin en fer des femmes enceintes était estimé à un minimum de 120 mg par jour, et il était admis qu'un supplément contenant de l'acide folique et de la vitamine B12 en plus du fer avait un meilleur effet sur la concentration en hémoglobine que le fer seul. Par la suite, les doses de fer quotidiennes recommandées pendant la grossesse ont été progressivement diminuées à 60 mg/jour pendant au moins 6 mois au cours de la grossesse, ou de 120 mg/jour en cas d'une durée plus courte de supplémentation ou lorsque la carence en fer ou l'anémie étaient fréquentes¹⁷.

Une méta-analyse de l'impact de la supplémentation en fer avec ou sans acide folique pendant la grossesse menée par Pena-Rosas et Viteri en 2009¹⁸ a démontré l'association de suppléments en fer avec une augmentation des concentrations d'hémoglobine dans le sang maternel avant l'accouchement et un risque réduit d'anémie et de déficience en fer à terme. Cependant, aucun effet significatif n'a été observé sur la santé des nourrissons, en particulier la naissance avant terme, le faible poids de naissance, la mortalité périnatale, ou le taux d'hémoglobine du nourrisson à 6 mois, pas plus qu'une amélioration significative des paramètres cliniques maternels et néonataux. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que l'accouchement prématuré, le poids de naissance et la mortalité périnatale liée au faible poids de naissance dépendent aussi de facteurs autres que l'anémie et la carence en fer, et que le nombre d'études concernant la mortalité périnatale était trop faible pour tirer des conclusions cohérentes. Des études menées sur de grands échantillons en Indonésie et en Chine ont montré que les programmes de supplémentation en fer et acide folique protègent bien contre la mort néonatale dans la première semaine après la naissance¹⁹ et qu'ils réduisent la mortalité néonatale précoce de moitié.

Comme la carence en plusieurs micronutriments chez un individu est plus fréquente que la carence en un seul micronutriment, on pouvait penser que les suppléments en micronutriments multiples pendant la grossesse auraient une meilleure efficacité que les suppléments en fer seul (ou avec l'acide folique). Trois méta-analyses récentes²⁰, dont l'une comprenait des études ayant pour la plupart utilisé le même supplément en micronutriments multiples UNIMMAP formulé par un groupe d'experts

17. WHO, 2006, *Iron and Folate Supplementation. Standards for Maternal and Neonatal Care. Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC)*, Genève, World Health Organization [27 oct. 2010]: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/iron_folate_supplementation.pdf

18. Pena-Rosas J. P. et Viteri F. E., 2009, *Effects and safety of preventive oral iron or iron-folic acid supplementation for women during pregnancy*, Cochrane database of Syst Rev (Online): CD004736.

19. Titaley C. R. et al., 2010, « Iron and folic acid supplements and reduced early neonatal deaths in Indonesia », *Bull WHO*, 88, p.500-508.

20. Haider B. A. et Bhutta Z. A., 2015, *Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy*, Cochrane Database Syst Rev (11): CD004905.

(15 vitamines et minéraux, dont 30 mg de fer et 400 mg d'acide folique), ont conclu que la supplémentation en micronutriments multiples améliore le poids à la naissance et diminue notamment la prévalence des plus faibles poids à la naissance, le nombre de nouveau-nés présentant un retard de croissance, et l'anémie maternelle, par rapport à la supplémentation en fer et acide folique. Toutefois, ces améliorations, bien que statistiquement significatives, demeurent faibles et suggèrent également que différentes combinaisons de micronutriments ont des effets différents sur la courbe de distribution des poids à la naissance, avec certaines combinaisons (fer et acide folique) affectant en particulier l'extrémité inférieure de la courbe de distribution, alors que d'autres combinaisons (plusieurs micronutriments) déplacent la totalité de la courbe de distribution.

Le moment au cours de la grossesse où la supplémentation est appliquée est crucial²¹, tout comme l'état des réserves en fer des femmes au début de leur grossesse. Plusieurs études ont confirmé que les suppléments en fer et en micronutriments mises en place avant ou au début de la grossesse ont un impact positif plus important que des suppléments prodigués en fin de grossesse. En particulier l'amélioration du statut en acide folique avant la grossesse a un effet conséquent sur la réduction des anomalies du tube neural²², près de 70 % de ces anomalies pouvant être évitées par un apport en acide folique²³.

Ainsi, améliorer le statut en fer et en acide folique, et plus généralement améliorer l'état nutritionnel global des femmes avant la grossesse, est une approche prometteuse. Un essai mené dans plusieurs pays d'Asie du Sud-Est est l'un des rares exemples à large échelle d'une recherche portant sur les effets de la supplémentation en fer et en acide folique des femmes en âge de procréer avant et pendant la grossesse, celles-ci ayant été suivies jusqu'à l'accouchement. L'intervention a consisté en une supplémentation hebdomadaire en fer et acide folique (WISF), des études antérieures ayant démontré un effet positif sur l'amélioration du statut en fer des adolescentes en Malaisie et en Indonésie, tout comme une supplémentation en fer hebdomadaire chez les enfants d'âge scolaire. L'étude réalisée au Vietnam a montré que chez les femmes non enceintes, le statut en fer s'est amélioré significativement et que les prévalences de carence en fer et d'anémie ont diminué de façon très significative. Chez les femmes enceintes, plus la période de supplémentation avant la grossesse était longue, plus la prévalence d'anémie se réduisait et meilleur était le statut en fer au cours des deux premiers trimestres de grossesse; avec même une absence d'anémie ferriprive au cours de ces deux trimestres de grossesse chez les femmes qui avaient reçu des suppléments plus de 3 mois avant la conception. Les données sur le poids de naissance, dispo-

21. Berger J. *et al.*, 2011, « Strategies to prevent iron deficiency and improve reproductive health », *Nutrition Rev.*, 69 (S1), p. 78-86.

22. Défaut de développement du cerveau et/ou de la moelle épinière.

23. Wang H. *et al.*, 2016, « Effectiveness of folic acid fortified flour for prevention of neural tube defects in a high risk region », *Nutrients*, 8 (3), p. 152.

nibles pour 200 nourrissons, ont montré une tendance à un poids de naissance plus élevé (+ 81 g) et une prévalence de faible poids de naissance plus basse dans le groupe WISF comparé à un groupe de femmes supplémentées quotidiennement lors de la grossesse selon la politique de santé en cours au Vietnam. Une autre étude a montré que la fourniture gratuite de suppléments fer-acide folique hebdomadaires associée au déparasitage a donné lieu à des réductions significatives de la prévalence de l'anémie et de la carence en fer. Ainsi, en 2009, l'OMS a édicté une recommandation indiquant que « dans les groupes de population où la prévalence de l'anémie est supérieure à 20 % chez les femmes en âge de procréer, et où les programmes d'enrichissement de masse des aliments de base en fer et en acide folique sont peu susceptibles d'être mis en œuvre rapidement, la supplémentation hebdomadaire fer-acide folique (WISF) devrait être considérée comme une stratégie pour la prévention de la carence en fer, l'amélioration des réserves en fer pré-grossesse et du statut en folates chez certaines femmes »²⁴.

La carence en fer est tout aussi préoccupante au cours de l'enfance, en particulier dans la période allant de la naissance à 24 mois, durant laquelle les déficits nutritionnels sont d'une importance particulière pour le développement de l'enfant par la suite. Il y a quelques années, l'OMS a publié un guide de supplémentation en fer pour les nourrissons et les enfants en fonction de la prévalence et de la sévérité de l'anémie dans la population, qui n'est malheureusement pas souvent mis en œuvre. Durant l'enfance les besoins en micronutriments, en particulier en fer, sont très élevés et la supplémentation quotidienne en fer améliore le statut en fer des nourrissons significativement, et plus qu'une simple supplémentation hebdomadaire²⁵. La supplémentation quotidienne en micronutriments multiples incluant du fer, sous forme de comprimés jetables, a un effet identique au fer seul sur le statut en fer, mais un meilleur effet sur la réduction de l'anémie et la prévention des troubles de la croissance. En outre, la supplémentation combinée de fer et de zinc est efficace pour réduire la prévalence de l'anémie et des carences en fer et en zinc chez les enfants de plusieurs pays, même si la supplémentation en zinc affecte négativement le statut en fer dans une certaine mesure.

À côté de la supplémentation, l'enrichissement des aliments en micronutriments est une solution à long terme pour améliorer le statut en micronutriments d'une population, y compris des groupes vulnérables, qui a reçu beaucoup d'attention au cours des deux dernières décennies. Un exemple bien connu est la fortification de la farine de blé avec de l'acide

24. WHO, 2009, *World Health Organization Position Statement. Weekly iron-folic acid supplementation (WIFS) in women of reproductive age: Its role in promoting optimal maternal and child health*, Genève, World Health Organization, http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/weekly_iron_folicacid.pdf

25. Nguyen X. N. *et al.*, 2002, « Efficacité de la supplémentation en fer quotidienne et hebdomadaire pour le contrôle de l'anémie chez le nourrisson en milieu rural au Vietnam », *Cah Santé*, 12, p.31-37.

folique aux États-Unis, qui a contribué à prévenir le risque de malformation du tube neural chez les nouveau-nés. L'enrichissement des aliments en fer est une question complexe en raison de la relation inverse entre la stabilité du composé de fer ajouté dans les aliments et sa bio-disponibilité²⁶. Au Vietnam, la consommation contrôlée pendant six mois de sauce de poisson (nuoc man) enrichie avec du fer EDTA a permis d'améliorer significativement le statut en fer de femmes anémiques, de diminuer la prévalence de l'anémie de moitié et la carence en fer de deux tiers. Après un an de consommation de la même sauce enrichie utilisée dans des conditions réelles (pour la cuisine et en assaisonnement), aucune femme en âge fertile ne présentait de carence en fer ou d'anémie ferriprive et toutes les femmes avaient des réserves en fer adéquates. La viabilité de cette approche a été confirmée récemment au Cambodge, mettant en évidence la nécessité d'une législation obligatoire pour l'enrichissement des aliments qui doit s'accompagner d'un système de suivi et d'un contrôle de qualité adapté²⁷.

Les femmes et les enfants ne sont pas le seul groupe cible et plusieurs essais contrôlés randomisés ont prouvé que les aliments enrichis en fer seul, ou en combinaison avec d'autres micronutriments, ont contribué à l'amélioration de l'état nutritionnel de l'ensemble de la population, enfants compris. Parmi quelques exemples récents, l'enrichissement de biscuits en multi-micronutriments (dont du fer) s'est montré aussi efficace que des suppléments de fer seul pour l'augmentation des réserves corporelles de fer chez les enfants des écoles vietnamiennes²⁸. En outre, seuls les biscuits enrichis (mais pas les suppléments en fer seul) ont permis de diminuer l'anémie et d'améliorer le poids des enfants, soulignant l'effet contributif ou synergique des autres micronutriments, en particulier de la vitamine A, pour la réduction de l'anémie. Plus récemment, la consommation au petit-déjeuner durant une année scolaire de riz enrichi avec plusieurs micronutriments au Cambodge a montré des effets positifs sur le statut en vitamine A et en zinc, mais pas sur le statut en fer, sans doute en raison de la faible disponibilité du fer dans le riz enrichi et de la faible prévalence de la carence en fer dans la population.

Pour le nourrisson, la consommation d'aliments de complément au lait maternel de bonne qualité à partir de 6 mois est essentielle et a un impact sur la croissance et le développement. Des recommandations pour concevoir des aliments de compléments appropriés ont été émises depuis de

26. WHO, 2009, *Recommendations on wheat and maize flour fortification meeting report: Interim consensus statement*, Genève, World Health Organization, http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/wheat_maize_fort.pdf

27. Laillou A. *et al.*, 2016, « Beyond Effectiveness-The Adversities of Implementing a Fortification Program. A Case Study on the Quality of Iron Fortification of Fish and Soy Sauce in Cambodia », *Nutrients*, 8, p. 94-101.

28. Hieu N. T. *et al.*, 2012, « Multi-micronutrient-fortified biscuits decreased the prevalence of anaemia and improved iron status, whereas weekly iron supplementation only improved iron status in Vietnamese school children », *Brit J Nutr.*, 108, p. 1419-1427.

nombreuses années²⁹, même s'ils font encore l'objet de recherches plus fines. Chez les nourrissons vietnamiens, des aliments de complément enrichis en micronutriments améliorent significativement le statut en fer et contribuent à la diminution de la prévalence de l'anémie, de la carence en fer et de l'anémie ferriprive plus spécifiquement. Ils permettent de contrôler en partie le retard de croissance avec toutefois des effets différents sur la taille et la croissance pondérale, indiquant que l'apport de micronutriments seuls au lieu d'une gamme complète de nutriments, au cours de cette période de croissance rapide, n'aurait qu'un effet à court terme sur la croissance en taille. De nouveaux types d'aliments complémentaires contenant des macro- et micronutriments, tels que les produits enrichis à base de lipides, ont montré un impact prometteur sur la croissance et l'état nutritionnel des nourrissons.

Les résultats ci-dessus indiquent clairement qu'il existe des interventions nutritionnelles directes et efficaces pour lutter contre la carence en fer. Malheureusement, les stratégies visant à réduire la carence en fer présentent le paradoxe suivant : alors qu'il existe de nombreuses études publiées sur l'efficacité scientifique des interventions pour améliorer le statut de fer, en particulier chez les femmes enceintes, les quelques études sur l'efficacité des interventions en conditions réelles de terrain ne montrent que peu ou pas d'impact. En outre, en dépit de tous les éléments de preuve apportés par de nombreuses études, la plupart des pays, en particulier les pays en développement, recommandent encore une supplémentation quotidienne en fer et en acide folique aux femmes enceintes seulement à partir du moment où leur grossesse est dépistée (souvent vers le quatrième mois et parfois plus tard) et la supplémentation en fer des nourrissons et des jeunes enfants n'est pas souvent mise en œuvre.

Il s'agit d'une politique tout à fait regrettable étant donné les énormes sommes d'argent dépensées pour des programmes de supplémentation en fer chez les femmes enceintes. Au début de ce siècle, on pensait que sachant enfin résoudre « techniquement » le problème de la carence en fer, il s'agissait surtout d'un problème de communication avec les utilisateurs comme les femmes enceintes et, en amont, avec les décideurs. Cependant même avec une bonne communication, l'impact des interventions ou des programmes peut échouer en raison d'autres facteurs, tels que des carences concomitantes en d'autres micronutriments ; et pour ajouter à cette complexité, un article publié en 2006 dans le *Lancet* a montré que la supplémentation systématique en fer chez les jeunes enfants vivant dans une zone endémique de paludisme induisait une augmentation de la mortalité d'environ 15 %³⁰. De même les doses élevées de fer données quotidiennement au cours de la grossesse ont été associées à des effets néfastes

29. Lutter C. K. et Dewey K. G., 2003, « Proposed nutrient composition for fortified complementary foods », *J Nutr*, 133 (S), p.3011-3020.

30. Sazawal S. *et al.*, 2006, « Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high

sur la santé maternelle, tels qu'une hémococoncentration et un risque plus élevé d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance³¹. Même l'enrichissement des aliments en fer peut avoir des effets défavorables quand le fer est mal absorbé par le corps et augmente par conséquent le risque de certaines morbidités, comme l'ankylostomiase, par exemple. Donc, du point de vue de la santé publique, nous sommes actuellement à un stade où le paradigme du contrôle de la carence en fer et plus largement des carences en micronutriments est en train de changer : des approches raisonnées, préventives et durables doivent maintenant être envisagées. En effet, comme nous l'avons déjà dit plus haut, le fer est un composé très réactif qui peut réagir différemment en fonction de l'état nutritionnel de l'individu, notamment lorsque des doses élevées de fer sont utilisées, et en particulier sous forme libre (supplément médicamenteux).

Un autre problème non négligeable affecte bien souvent ces programmes : dans la plupart des pays à faible revenu, les politiques actuelles visant à réduire la carence en fer sont fondées sur des estimations de la carence en fer obtenues à partir des seules données de prévalence de l'anémie, qui peuvent conduire à de fausses estimations de la carence en fer elle-même, et par conséquent à des interventions non adaptées au contexte spécifique du pays et des groupes cibles de populations. Ainsi une enquête réalisée en 2014 au Cambodge montre que 51 % des enfants de moins de 5 ans sont anémiques. En revanche, seulement 5,7 % des enfants auraient une anémie ferriprive. Par conséquent, pour le Cambodge, l'étiologie de l'anémie dominante doit être établie avant de fixer des objectifs réalistes pour la réduction de la prévalence de l'anémie chez les jeunes enfants, et on ne peut se contenter de programmes visant à améliorer le seul statut en fer. Au Vietnam, après un an de consommation de sauce de poisson fortifiée en fer aucune des femmes ne présente une carence en fer (la prévalence avant l'intervention était de 22 %), mais environ 8 % souffrent encore d'anémie, probablement liée à des hémoglobinopathies. En termes de carence en fer cette intervention est donc un succès, mais les conclusions auraient pu être différentes si seules les données de l'anémie avaient été disponibles. La première étape pour mieux informer les décideurs politiques, et pour concevoir ainsi les programmes d'intervention les plus appropriés, est donc d'obtenir des données directes et pertinentes sur le statut en fer de la population (en utilisant les bons indicateurs) et sur les différentes causes de l'anémie, sans quoi les décideurs pourraient s'interroger et être déçus du manque d'impact de leur programme *in fine*.

malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial », *Lancet*, 367, p. 133-143.

31. Viteri F. E. et Berger J., 2005, « Importance of pre-pregnancy and pregnancy iron status: Can long-term weekly preventive iron and folic acid supplementation achieve desirable and safe status ? », *Nutrition Rev*, 63 (12 Pt 2), p. 65-76.

Le zinc

Bien que le zinc soit reconnu depuis plus de cent ans maintenant comme nutriment essentiel pour la croissance des plantes, il a fallu attendre le début des années 1960 pour qu'il le soit aussi comme nutriment important pour la santé des hommes. Prasad a été le premier à décrire dans les années 1960 un syndrome de nanisme et de puberté retardée dû à une carence primaire en zinc chez un Iranien adulte. Une des raisons pour lesquelles il a fallu si longtemps pour apprécier le rôle du zinc dans la santé humaine est l'absence d'un indicateur fiable et spécifique du statut en zinc. Comme indiqué précédemment dans ce chapitre, de nombreuses carences en micronutriments sont associées à un syndrome clinique clair : par exemple la carence en vitamine A est associée à la xérophtalmie et la carence en fer est associée à l'anémie. Mais la carence en zinc n'est pas associée à un syndrome spécifique, et il n'existe pas de bio-marqueur spécifique. La carence en zinc conduit généralement à des signes ou des symptômes tels que des troubles de la croissance, une puberté retardée et une déficience immunitaire générale, mais ces symptômes peuvent être le résultat de beaucoup d'autres causes.

Le zinc a été classé comme un nutriment de type II ou nutriment de « croissance », par opposition aux nutriments de type I (vitamine A, fer) qui sont des éléments nutritifs associés à des manifestations cliniques précises. Tous les nutriments de type II ont un large éventail de fonctions dans le métabolisme humain et sont essentiels pour tous les tissus. Mais, comme ces nutriments sont présents dans tous les tissus, il n'y a pas de compartiment clairement identifiable à partir duquel le nutriment peut être mobilisé. La carence en l'un de ces éléments nutritifs conduira avant tout, au moins chez les enfants, à un retard de croissance. Si la carence persiste, le corps humain subira un catabolisme avec une dégradation des tissus afin de recycler les éléments nutritifs manquants permettant ainsi de sauvegarder les processus métaboliques essentiels. Une légère carence d'un nutriment de type II va donc conduire à une croissance déficiente et finalement à un retard de croissance, alors qu'un déficit plus sévère s'accompagnera de cachexie et d'amaigrissement.

L'intérêt initial pour le zinc dans les années 1930 avait principalement concerné la teneur en zinc des différents tissus, et bien qu'Eggleton ait montré des différences de teneur en zinc des ongles entre patients atteints de béribéri et sujets normaux, suggérant ainsi le rôle du zinc dans le béribéri, l'intérêt pour le zinc a ensuite diminué (figure 1). La plupart des chercheurs considéraient alors le rapport de Prasad sur la carence en zinc en Iran comme un cas isolé, qui ne méritait pas beaucoup d'attention³²; cela a changé au début des années 1970, lorsque Halsted a poursuivi les

32. Sandstead H. H., 2013, « Human zinc deficiency: Discovery to initial translation », *Adv Nutr*, 4, p. 76-81.

travaux de Prasad en Iran, et montré que la carence en zinc était présente chez 15 hommes iraniens qui n'avaient pas été recrutés par l'armée parce qu'ils étaient considérés comme souffrant de malnutrition. Fait intéressant, ces hommes âgés de 19-20 ans ont grandi significativement après avoir reçu des suppléments de zinc, à un âge où la croissance est normalement supposée avoir déjà pris fin. En outre, au début des années 1970, les patients atteints d'une maladie génétique, l'acrodermatite entéropathique, qui cause une déficience grave en zinc en raison d'une mutation de la protéine intestinale de transport du zinc ZIP4, partageaient de nombreuses caractéristiques avec le patient décrit par Prasad en 1961.

Mais l'intérêt pour le zinc et plus spécialement pour la carence marginale en zinc s'est renforcé dans les années 1980 quand il est devenu clair, à partir de données de consommation alimentaire, qu'une très large proportion de la population humaine pouvait en souffrir, avec des conséquences établies sur la santé et le développement. L'attention pour le zinc n'atteint vraiment son apogée que dans les années 1990 lorsqu'on démontra son rôle dans le traitement et la prévention de la diarrhée chez les enfants, une des causes les plus importantes de décès chez les enfants de moins de 5 ans. Ceci amènera l'Organisation mondiale de la santé à modifier en 2004 ses recommandations, vieilles de plusieurs décennies, au sujet du traitement de la diarrhée avec un apport complémentaire en zinc pendant 10 à 14 jours en association aux sels de réhydratation orale. En 2000, une « task-force », The International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG), a été créée, 25 ans exactement après la création de l'International Vitamin A Consultative Group (IVACG) et de l'International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG) concernées elles par les nutriments précédents. On notera qu'on va aujourd'hui vers une fusion de ces différents groupes (Micro Nutrient Forum), en accord avec l'évolution des études en matière de multi-micronutriments.

Le zinc est alors devenu à son tour une sorte de « nutriment miracle » et a suscité de nombreuses études pour trouver d'autres effets bénéfiques. Une recherche rapide dans le cadre de la bibliothèque Cochrane, qui est une base de données de méta-analyses d'études cliniques et d'études basées en populations, a abouti à 39 résultats concernant le zinc. Ces méta-analyses ont conclu à un effet potentiellement bénéfique du zinc en cas de rhume, de thalassémie et d'anémie falciforme, et pour la prévention de la pneumonie. Au contraire, le zinc n'aurait pas d'effet sur le paludisme et des conclusions n'ont pu être émises concernant les infections de l'oreille moyenne, la prévention du diabète sucré de type 2 ou le traitement de la rougeole faute de preuves ou de données fiables. En outre, du fait de l'association de la carence en zinc avec le retard de croissance, on a pensé qu'une carence en zinc marginale pouvait expliquer la forte prévalence du retard de croissance dans de nombreux pays en développement. Pourtant, l'enrichissement d'aliments à domicile avec plusieurs micronutriments sous forme d'une poudre facile à ajouter, dont du zinc, n'a pas montré d'impact sur le retard de croissance des jeunes enfants, malgré la

réduction de la prévalence de l'anémie³³. Ainsi, tout comme la vitamine A et le fer, il est devenu clair que le zinc n'était pas non plus « la » solution magique pour résoudre tous les problèmes de santé-nutrition, comme certains l'avaient espéré.

Pour le zinc, peut-être encore plus que pour le fer, il est urgent de disposer de données fiables sur la prévalence de la carence dans les populations afin d'orienter les politiques publiques. À l'heure actuelle, la plupart des estimations sont fondées sur des indicateurs indirects tels que la prévalence du retard de croissance ou sur des données sur les apports alimentaires. Lowe a examiné différents indicateurs de carence en zinc et a rapporté 32 bio-marqueurs différents³⁴. Récemment, nous avons montré au Vietnam que selon l'indicateur indirect choisi les estimations de la prévalence de la carence en zinc pouvaient aller de 9 % à 52 % chez les enfants, et entre 12 et 67 % chez les femmes en âge de procréer³⁵, cela ne pouvant conduire qu'à la confusion parmi les décideurs politiques sur les politiques publiques à mettre en œuvre ! L'IZiNCG a proposé des lignes directrices pour évaluer la prévalence de la carence en zinc dans les populations, mais la collecte et l'interprétation des bio-marqueurs tels que les concentrations plasmatiques en zinc sont souvent considérées comme fastidieuses et sujettes à caution. Il est donc nécessaire de continuer les recherches sur des indicateurs simples à mesurer, fiables et précis, afin d'évaluer le statut en zinc des populations avec le maximum d'exactitude.

Les micronutriments dans le contexte général de l'évolution de la nutrition de santé publique

Au cours des décennies passées, l'évolution des connaissances sur la santé humaine, les métabolismes et la croissance, a permis de démontrer les fonctions importantes des micronutriments, notamment de ceux dont l'historique a été rapidement présenté ici, et de mieux apprécier la complexité des processus, les nombreuses interrelations, et les voies d'interconnexion qui fonctionnent en synergie pour assurer une santé et une croissance optimales. Progressivement, des représentations telles que la « carte Boehringer des voies métaboliques », pendant longtemps confinées aux laboratoires de biologie moléculaire, ont commencé à être utilisées par

33. Suchdev P. S. *et al.*, 2012, « Selling Sprinkles micronutrient powder reduces anemia, iron deficiency, and vitamin A deficiency in young children in Western Kenya: A cluster-randomized controlled trial », *Am J Clin Nutr*, 95, p. 1223-1230.

34. Lowe N. M. *et al.*, 2009, « Methods of assessment of zinc status in humans: A systematic review », *Am J Clin Nutr*, 89 (S), p. 2040-2051.

35. Wieringa F. T. *et al.*, 2015, « Determination of zinc status in humans: Which indicator should we use ? », *Nutrients*, 7, p. 3252-3263.

les sciences de la nutrition³⁶. Les approches interdisciplinaires telles que l'analyse génétique/environnement, la modélisation alimentaire incluant les flux métaboliques, l'étude de la flore intestinale, ou encore l'évaluation des risques, ont contribué à l'émergence de nouveaux concepts. Au-delà d'un plus grand intérêt pour les interactions entre micronutriments, cela a permis une meilleure reconnaissance de l'importance de la nutrition, de l'alimentation et des régimes alimentaires vus comme une entité complexe et non plus comme un assortiment de nutriments sans lien.

Il est en effet de plus en plus évident qu'il est nécessaire d'aborder les questions liées aux malnutritions par une approche plus holistique et d'y intégrer ces interactions. Cette prise de conscience s'est concrétisée dans l'évolution d'une supplémentation en micronutriments isolés vers des interventions reposant sur des supplémentations multiples en micronutriments ou encore des stratégies basées sur une amélioration de la qualité de l'alimentation. Cependant, les interventions en multi-micronutriments ne donnent pas nécessairement des avantages additionnels simples, et il devient crucial de mieux appréhender les effets synergiques et antagonistes des micronutriments pour en évaluer correctement l'impact bénéfique pour la santé.

Voici de manière résumée quelques évolutions scientifiques récentes de ces dernières décennies, qui illustrent notre compréhension croissante de la complexité des principaux micronutriments présentés dans ce chapitre.

Un bon exemple en est l'interaction entre la vitamine A et le fer observée lors d'études d'intervention en populations. Ces études montrent que l'anémie ferriprive est souvent associée à une carence en vitamine A : dans ce cas la supplémentation en fer seule est moins efficace pour améliorer l'anémie que combinée avec une supplémentation en vitamine A. De plus, un apport de vitamine A sans supplémentation en fer peut avoir aussi bien un effet positif sur l'incidence de l'anémie qu'un effet négatif sur le statut en fer. Ces résultats sont autant de preuves de l'interaction entre ces deux micronutriments au niveau de la moelle osseuse pour la synthèse d'érythropoïétine puis la mobilisation du fer pour la synthèse des globules rouges³⁷. Les répercussions en termes de santé publique sont potentiellement importantes : l'ingestion d'une dose élevée de vitamine A pourrait induire une carence en fer chez des jeunes enfants avec un statut marginal en fer ! On a aussi pu démontrer qu'une supplémentation en fer chez les jeunes nourrissons peut rendre moins disponible la vitamine A pour les processus biologiques³⁸.

36. La métabolomique, qui analyse l'ensemble des métabolites d'un tissu ou d'un liquide biologique, est reconnue comme pertinente de nos jours pour l'étude de la complexité des relations alimentation-santé.

37. Zimmermann M. B. *et al.*, 2006, « Vitamin A supplementation in children with poor vitamin A and iron status increases erythropoietin and hemoglobin concentrations without changing total body iron », *Am J Clin Nutr*, 84, p.580-586.

38. Wieringa F. T. *et al.*, 2003, « Redistribution of vitamin A after iron supplementation in Indonesian infants », *Am J Clin Nutr*, 77, p.651-657.

Une autre interaction entre micronutriments concerne l'interaction entre le fer et le zinc lorsqu'ils sont administrés en même temps. Bien que le zinc et le fer soient absorbés dans l'intestin par des mécanismes différents, il semble y avoir dans ce cas un effet inhibiteur du zinc sur l'absorption du fer, réduisant d'autant l'efficacité de la supplémentation en fer. Ce serait moins probant toutefois dans le cas d'aliments enrichis en ces deux minéraux. D'autres interactions similaires ont été décrites comme celle entre le zinc et le calcium, le calcium réduisant l'absorption du zinc dans les aliments de complément, en particulier lorsqu'ils sont riches en phytates³⁹.

Mais toutes les interactions ne sont pas négatives. L'addition de zinc à des suppléments en bêta-carotène donnés aux femmes enceintes améliore non seulement le statut en vitamine A de ces femmes, mais aussi celui des nouveau-nés jusqu'à six mois après l'accouchement, probablement en améliorant la conversion du bêta-carotène en rétinol par certains mécanismes encore mal connus.

Ces résultats soulignent la complexité des relations entre les micronutriments et la nécessité d'aborder les questions de nutrition, en particulier les impacts des interventions en micronutriments dans le cadre d'une approche globale de santé publique. En effet, un regard rapide sur le développement des politiques nutritionnelles et leur position vis-à-vis de la santé montre que les constellations ont changé de façon substantielle au cours des années, ce qui reflète non seulement les progrès des connaissances scientifiques et l'émergence de nouveaux domaines tels que la nutrition publique, mais aussi les évolutions des politiques publiques.

Après la deuxième guerre mondiale, les politiques de santé étaient très concentrées sur les soins médicaux, avec une approche de type « résolution de problèmes » axée sur le traitement. La dénutrition sévère était considérée alors comme un syndrome de déficience protéino-énergétique devant être traité à l'hôpital. Les suppléments en minéraux et les doses pharmaceutiques de vitamines étaient considérés comme des interventions utiles au même titre que les vaccins et les antibiotiques. La nutrition était regardée comme un aspect mineur de la santé, définie par des symptômes très spécifiques de carence, devant être traités dans le cadre des systèmes de santé. Fait intéressant, à l'époque la nutrition était considérée plutôt séparément des aliments et des régimes alimentaires, qui étaient eux rattachés aux domaines de la sécurité alimentaire et de la politique agricole.

Cette perspective a été développée et maintenue pendant plusieurs décennies, jusqu'en 1970 où l'amélioration des efforts de surveillance et d'évaluation basées sur de larges populations a montré que les résultats des politiques publiques étaient décevants, incapables de produire de

39. Les phytates et les composés polyphénoliques qui se trouvent dans les aliments d'origine végétale sont connus pour s'associer à un certain nombre de minéraux, les rendre insolubles, et diminuer leur absorption.

nouveaux progrès faute de traiter la plupart des causes fondamentales des problèmes de santé et de santé publique, et que ceux-ci étaient plus complexes et multifactoriels que présumé. La conception d'un modèle élargi de la santé incluant des soins préventifs au travers des soins de santé primaires, et la reconnaissance de l'interconnexion entre pauvreté, infection et nutrition, et de leurs rôles en tant que principaux déterminants de l'état de santé, ont conduit à une réorientation des politiques de santé.

Durant les trois décennies suivantes, les politiques de santé ont cherché à inclure une plus grande variété de niveaux et de stratégies en ciblant le mieux possible les groupes de population les plus vulnérables. Au-delà de la prévention, les politiques de santé se préoccupèrent de plus en plus des problèmes d'accès aux soins et d'évaluation des bénéfices pour les populations. On vit ainsi émerger des politiques de plus en plus axées sur les impacts en termes de santé publique dans les domaines du retard de croissance, du faible poids de naissance, des mortalités maternelle et infantile et on vit apparaître la notion de risque relatif pour certains groupes versus d'autres au sein des populations. Ainsi, les politiques de santé des trois dernières décennies du ^{xx}e siècle ont permis le développement des soins de santé primaires, de l'éducation sanitaire et des programmes d'eau et d'assainissement, ou encore des programmes ciblés pour les femmes enceintes, les nourrissons et les enfants de moins de cinq ans, aboutissant progressivement à une véritable approche intégrée des soins de santé de la mère et de l'enfant.

Les programmes de cette époque montrent également que les politiques de santé ont combiné les différentes stratégies existantes pour mieux répondre aux déterminants complexes, multi-causaux, des problèmes de santé, tandis que le curseur se déplaçait des hôpitaux vers les programmes de santé en direction des communautés. De fait, le regain d'intérêt pour la nutrition dans les années 1970 et 1980 fut non seulement lié à une prise de conscience croissante du rôle clé de la nutrition dans les résultats de la santé publique, mais aussi à l'élargissement du champ de la politique sanitaire qui a permis d'inclure la nutrition comme discipline à part entière. L'impact apparemment simple de la vitamine A sur la mortalité infantile a certainement contribué à stimuler davantage l'intérêt des politiques pour la micro-nutrition, tout comme l'importance d'un statut en fer correct pour le bon développement cognitif. L'évolution vers des interventions et des résultats basés sur la population et le développement d'indicateurs de l'état nutritionnel adaptés à une évaluation au niveau de la population a en outre aidé à mettre la nutrition à un meilleur niveau au sein des politiques de santé publique. Cependant, l'intérêt pour la nutrition était encore très axé sur les micro-nutriments isolés dans ces années-là. La dénutrition, la malnutrition protéino-énergétique et le rôle des apports alimentaires étaient encore marginalisés, d'autant que la sécurité alimentaire, la qualité et la diversité des aliments relevaient toujours pour l'essentiel des politiques agricoles et économiques, n'incitant pas les politiques de santé à se sentir concernées par ces aspects.

Ainsi, au début du nouveau millénaire, la nutrition a été fermement établie comme un facteur clé pour la santé, un facteur déterminant autant qu'une conséquence de l'état de santé et donc un outil potentiellement efficace et pratique au sein des interventions de santé. Le calcul des coûts des malnutritions et de la contribution potentielle de la nutrition lors de la préparation des Objectifs du Millénaire pour le développement, principalement via des supplémentations simples en micronutriments, a encore rehaussé l'importance de la nutrition dans les politiques de santé⁴⁰. Cependant, les résultats décevants des interventions à grande échelle, les nouvelles découvertes de la recherche et les avancées de la science dans les domaines de la croissance humaine, du métabolisme et du système immunitaire ont tous pointé vers une réalité plus complexe. Peut-être l'exemple le plus clair est-il le nouveau concept stipulant que le retard de croissance pourrait être en partie causé par une flore intestinale immature, plutôt que seulement par un manque de nutriments spécifiques⁴¹.

L'importance de la nutrition pour la santé est donc maintenant fermement établie. Le coût des malnutritions marginales et les conséquences socio-économiques plus larges des carences nutritionnelles, comme les carences en micronutriments qui contribuent au retard de croissance et à un déficit du développement psychomoteur, sont reconnus. L'évolution de la nutrition, intégrant la gamme complète allant des nutriments aux aliments et aux régimes alimentaires, donne à la nutrition son identité propre et la rend de fait plus indépendante de la santé tout en la rapprochant d'autres disciplines comme l'agriculture, l'éducation, l'économie et les politiques publiques. Et l'évolution des idées et des interventions dans le domaine des micronutriments reflète inévitablement tous ces changements, aux mains des différents acteurs que sont les chercheurs, les politiques, les bailleurs de fonds et les populations.

40. Black R. E. *et al.*, 2008, « Maternal and child undernutrition: Global and regional exposures and health consequences », *Lancet*, 371, p. 243-260.

41. Pennisi E., 2016, « Microbiome. The right gut microbes help infants grow », *Science*, 351, p. 802.

Berger Jacques, Dijkhuizen M., Wieringa F. (2018)

Les carences en micronutriments : perspectives
historiques

In : Martin-Prével Yves (coord.), Maire Bernard (coord.).

*La nutrition dans un monde globalisé : bilan et
perspectives à l'heure des ODD*

Paris (FRA) ; Marseille : Karthala ; IRD, p. 113-134

ISBN 978-2-8111-1994-2