



EXAMEN DES RELATIONS ENTRE LA CARENCE EN VITAMINE A ET LA DIARRHEE
ET DE LEUR INCIDENCE SUR LA LUTTE CONTRE LA XEROPHTALMIE ET LA DIARRHEE*

par

Richard G. Feachem
Département d'Hygiène tropicale
London School of Hygiene and Tropical Medicine
Keppel Street,
London WC1E 7HT

Table des matières

	<u>Pages</u>
1. Introduction	2
2. Fréquence de la xérophtalmie dans les pays en développement	2
3. Relations entre la carence en vitamine A, la xérophtalmie, la mortalité et la diarrhée	3
3.1 La diarrhée est-elle un facteur de risque de xérophtalmie ?	4
3.2 La carence en vitamine A est-elle un facteur de risque de diarrhée ?	5
3.3 Modélisation des relations	6
4. Incidences sur les politiques de santé	8
4.1 La lutte contre la carence en vitamine A réduira-t-elle les taux de morbidité et de mortalité diarrhéiques ?	8
4.2 La lutte contre la diarrhée réduira-t-elle la prévalence de la xérophtalmie ?	10
4.3 L'administration de vitamine A à des enfants diarrhéiques réduira-t-elle la prévalence de la carence en vitamine A ou facilitera-t-elle le traitement de la xérophtalmie ou de la diarrhée, ou la lutte contre ces maladies ?	10
5. Sujets de recherche	13
5.1 Effet de l'administration d'un supplément de vitamine A sur la morbidité et la mortalité infantiles associées à la diarrhée	13
5.2 Relation entre le bilan vitaminique A et le risque de diarrhée de gravité et d'étiologie variables	13
5.3 Effet d'un traitement de la diarrhée infantile comportant l'administration de vitamine A sur le risque de diarrhée ultérieure et de xérophtalmie	13
6. Conclusions	14

* Original publié en anglais dans Tropical Diseases Bulletin, 84, N° 3 (1987). Traduit et reproduit par l'OMS avec la permission de l'éditeur et de l'auteur.

1. INTRODUCTION

Le présent article étudie les relations entre la carence en vitamine A et la diarrhée chez les jeunes enfants, et notamment les incidences de ces relations sur les politiques de lutte contre la diarrhée et la xérophtalmie infantiles. Il examine aussi les avantages éventuels d'un programme d'administration de vitamine A aux enfants atteints de diarrhée. On trouvera une documentation complète sur la question plus générale de la xérophtalmie dans une monographie récente (Sommer, 1982) et une revue épidémiologique (Tielsch et Sommer, 1984). Les avantages et les risques de l'administration d'un supplément de vitamine A aux femmes enceintes et allaitantes ne sont pas abordés ici, mais ils ont été examinés en détail par Underwood et Wallingford (1980). Le présent article fait partie d'une série sur les moyens de lutte contre la diarrhée chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays en développement (Feachem, 1986).

2. FREQUENCE DE LA XEROPHTALMIE DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

On possède peu d'informations sur la répartition individuelle et géographique des taux d'incidence et de prévalence de la xérophtalmie ainsi que sur ses séquelles. Les publications visant à promouvoir la lutte contre cette maladie s'appuient sur des estimations brutes mondiales et régionales (par exemple, 10 millions de nouveaux cas de xérophtalmie infantile chaque année dans le monde, dont plus de 500 000 aboutissant à la cécité; Path, 1985), mais ces estimations sont obtenues par extrapolation à partir de données limitées et n'offrent que peu d'intérêt pour l'analyse rigoureuse de l'impact des interventions.

Le tableau 1 présente la classification OMS des différentes formes de xérophtalmie. Cette classification, qui est maintenant largement adoptée, sera utilisée dans le présent article. Les catégories "héméralopie" (XN), "xérosis conjonctival" (X1A) et "taches de Bitot" (X1B) sont parfois groupées sous l'appellation "xérophtalmie légère", le xérosis cornéen (X2) et l'ulcération cornéenne (X3A/B) sous le nom de "xérophtalmie cornéenne évolutive", et les catégories XN, X1B et X3A/B sous celui de "xérophtalmie évolutive". En pratique, la catégorie X1A peut être ignorée dans le décompte des cas de xérophtalmie légère, car sa faible spécificité diagnostique la rend impropre à la mesure d'une carence en vitamine A.

Le tableau 1 indique aussi les critères de prévalence qui permettent de déterminer si la xérophtalmie et la carence en vitamine A constituent un problème important de santé publique dans une région ou un pays donné. A partir de ces critères, on a établi une liste de pays représentant toutes les parties du monde en développement où un tel problème se pose. Cette liste s'allonge à mesure que de nouvelles données deviennent disponibles. Les critères du tableau 1 correspondent à de faibles taux de prévalence, ce qui laisse prévoir des difficultés de ciblage dans l'application des mesures prophylactiques.

Les données les plus fréquemment publiées concernent les taux de prévalence de la xérophtalmie légère (XN, X1A ou X1B) ou de la xérophtalmie cornéenne évolutive chez les enfants d'âge préscolaire. Le taux de prévalence de la xérophtalmie légère dans ce groupe dépasse rarement 10 % et l'extrémité supérieure du spectre des fréquences se situe en général entre 5 et 10 % (Tielsch et Sommer, 1984). Dans de nombreux pays, les taux indiqués sont bien inférieurs à 1 %. Des variations saisonnières marquées ont été signalées (Sinha et Bang, 1976). En général, les taux de prévalence de la xérophtalmie cornéenne évolutive sont nettement inférieurs à 0,5 % parmi les enfants d'âge préscolaire. La plupart des enquêtes révèlent que la xérophtalmie légère est nettement plus fréquente chez les garçons que chez les filles (Cohen et al., 1985).

Les données les plus détaillées sur les taux d'incidence et de prévalence concernent l'Indonésie (Sommer et al., 1981). Le taux d'incidence de la xérophtalmie cornéenne évolutive (X2 ou X3) chez les enfants de 0 à 6 ans de six villages de l'ouest de Java a été évalué à 0,5/100 par an. Celui de la xérophtalmie légère chez les mêmes enfants était de 9/100 par an avec un taux de guérison spontanée d'environ 50 % (Tielsch et Sommer, 1984). Considérant qu'environ un tiers des cas de xérophtalmie légère observés dans cette étude avaient déjà des antécédents de xérophtalmie légère, Sommer (1982) a estimé qu'environ 36 % des enfants de cette région souffrent de xérophtalmie légère entre la naissance et la sixième année. Le taux de prévalence de la xérophtalmie cornéenne évolutive chez les enfants d'âge préscolaire était de 0,12 % dans l'ouest de Java et de 0,06 % dans l'ensemble du pays. Une enquête plus récente effectuée à Sumatra dans le même groupe d'âge (Sommer et al., 1986) a révélé un taux de prévalence de la xérophtalmie évolutive (XN, X1B ou X3) voisin de 2 %.

TABLEAU 1. CLASSIFICATION DES FORMES DE XEROPHTALMIE ET CRITERES ETABLISSANT L'EXISTENCE D'UN PROBLEME IMPORTANT DE SANTE PUBLIQUE*

Code de classification	Description clinique	Taux de prévalence chez les enfants d'âge préscolaire indiquant un problème important de santé publique	
XN	Héméralopie	> 1 %	
X1A	Xérosis conjonctival	-	
X1B	Taches de Bitot	> 0,5 %	
X2	Xérosis cornéen	}	
X3A	Ulcération cornéenne/kératomalacie portant sur moins de 1/3 de la surface cornéenne		> 0,01 %
X3B	Ulcération cornéenne/kératomalacie portant sur au moins 1/3 de la surface cornéenne		
XS	Cicatrice cornéenne	> 0,05 %	
XF	Fond d'oeil xérophtalmique	-	
Critère biochimique :	Concentration plasmatique en vitamine A $\leq 0,35 \mu\text{mol/l}$ ($10 \mu\text{g/dl}$)	> 5 %	

* D'après WHO (1982).

Les seules données comparables pour l'Afrique sont celles de Tielsch et al. (1986) concernant la Lower Shire Valley, au Malawi. Au total, l'enquête a porté sur 5441 enfants de moins de 6 ans vivant dans 71 villages. Le taux de prévalence de toutes les formes de xérophtalmie évolutive (XN, X1A, X1B, X2 ou X3) était de 3,9 %. Le taux de prévalence augmentait avec l'âge pour atteindre un maximum de 8,2 % entre 48 et 71 mois.

On dispose de peu de données satisfaisantes sur l'évolution des différentes formes de xérophtalmie vers la guérison spontanée ou vers une altération chronique plus ou moins grave de la fonction visuelle. D'évidentes raisons éthiques font obstacle à la collecte de données de ce type. Sommer et al. (1981) estiment qu'un tiers à la moitié des cas de xérophtalmie cornéenne évolutive aboutissent à une cécité bilatérale.

3. RELATIONS ENTRE LA CARENCE EN VITAMINE A, LA XEROPHTALMIE, LA MORTALITE ET LA DIARRHEE

Trois types d'information sont importants pour comprendre les relations entre ces conditions : premièrement, les relations causales incontestées qui ont été déduites des données biochimiques, cliniques et épidémiologiques; deuxièmement, certaines associations observées au cours des études épidémiologiques dans les pays en développement; troisièmement, les hypothèses sur les mécanismes de causalité établies à partir des études cliniques et de l'expérimentation animale.

La carence en vitamine A résulte principalement d'un apport insuffisant de vitamine A dans la ration alimentaire. Cette carence est la cause de la xérophtalmie. Le présent article étudie le lien qui existe entre la carence en vitamine A et le risque de morbidité ou de mortalité attribuable à la diarrhée. Une attention particulière est accordée aux études épidémiologiques à base communautaire.

Les analyses épidémiologiques qui suivent s'appuient en grande partie sur des études chez l'animal. Ces études ont été décrites ailleurs (McLaren, 1980; Sommer, 1982). En bref, elles démontrent qu'un apport suffisant de vitamine A est une condition déterminante de la croissance, de la survie, de la résistance à l'infection, du maintien de l'intégrité épithéliale et de la capacité immunitaire, qu'elle soit humorale ou à médiation cellulaire, chez des animaux de laboratoire très divers, y compris de nombreux petits mammifères et oiseaux de basse-cour. Les preuves de cette relation chez l'homme sont plus rares.

3.1 La diarrhée est-elle un facteur de risque de xérophtalmie ?

L'association entre une réduction de l'absorption de la vitamine A et diverses infections, notamment les diarrhées, les helminthiases intestinales et les infections respiratoires, est bien documentée. On trouvera une revue partielle de la littérature sur cette question dans West et Sommer (1984). En outre, l'anorexie peut réduire l'absorption de la vitamine A chez les personnes souffrant d'infections. Chez des enfants dont le régime alimentaire est pauvre en vitamine A et dont les réserves corporelles sont marginales, des infections respiratoires ou intestinales à répétition peuvent déclencher une carence en vitamine A et la xérophtalmie (voir par exemple Sivakumar et Reddy, 1972).

C'est pourquoi on estime souvent que la diarrhée, surtout si elle est répétée et prolongée, constitue un facteur de risque de carence en vitamine A et de xérophtalmie chez les enfants dont les réserves hépatiques sont réduites. Deux types de preuve pourraient confirmer cette impression : premièrement, des données d'études d'observation montrant que les enfants atteints de diarrhées fréquentes ou prolongées présentent un plus grand risque de xérophtalmie; deuxièmement, des données d'études d'intervention montrant qu'une réduction de l'incidence ou de la durée des diarrhées est suivie d'une réduction de la xérophtalmie. Cependant, aucune preuve convaincante appartenant à l'un ou l'autre type n'a encore jamais été publiée.

Une proportion élevée (100 % et 86 % respectivement) des enfants du Bangladesh atteints de xérophtalmie avaient souffert de diarrhée dans le mois précédant l'enquête (Cohen et al., 1985) ou dans le mois précédant l'apparition des lésions oculaires (Khan et al., 1984). Les études en question ne comportaient pas de données de contrôle et les auteurs semblent avoir tiré des conclusions prématurées en ce qui concerne le rôle causal de la diarrhée dans la xérophtalmie. Cohen et al. déclarent : "La diarrhée est donc un facteur déclenchant important dans l'apparition de lésions graves qui présentent une menace immédiate pour la vue" et les deux équipes de chercheurs concluent que la lutte contre la diarrhée pourrait réduire de façon substantielle l'incidence de la xérophtalmie. Dans une étude cas-témoins au Népal, des sujets atteints de xérophtalmie ont été appariés avec des témoins en fonction de l'âge, du sexe, de la saison et du village, mais non en fonction des facteurs confondants socio-économiques (Brillant et al., 1985). La probabilité qu'un sujet atteint de xérophtalmie ait souffert de diarrhée au cours du mois précédant était 30 fois plus élevée que pour un témoin.

Ces études menées au Bangladesh et au Népal, ainsi que plusieurs autres, y compris celles de Patwardhan (1969) font état d'une association entre la diarrhée et la xérophtalmie, tant en ce qui concerne les personnes atteintes que le moment où elles étaient atteintes, mais cette association peut s'expliquer aussi bien par des variables confondantes que par un lien de cause à effet entre la carence en vitamine A et la diarrhée (Tielsch et Sommer, 1984). A l'appui de la première hypothèse, Cohen et al. ont constaté que le niveau des revenus et de l'éducation maternelle étaient tous deux associés de façon indépendante et significative à une réduction du risque de xérophtalmie. Au Malawi, la probabilité de trouver des enfants atteints de xérophtalmie évolutive était plus élevée dans les familles dont le niveau d'éducation et le revenu étaient les plus bas (Tielsch et al., 1986) et il est probable que ces facteurs socio-économiques exercent une influence indépendante sur les risques de diarrhée.

Stoll et al. (1985) ont constaté que les patients diarrhéiques (des enfants âgés de 1 à 10 ans de Dhaka, Bangladesh) couraient nettement plus de risque d'être atteints d'une infection prolongée à caractère dysentérique (causée notamment par *Shigella* et *Entamoeba histolytica*) lorsqu'ils étaient héméralopes que lorsqu'ils avaient une vision nocturne normale. Ils ont conclu qu'il était plus facile d'expliquer ce fait en considérant que la diarrhée était un facteur de risque de xérophtalmie que l'inverse. Les constatations de Stoll et al. laissent

cependant supposer également l'existence de facteurs confondants car, parmi les patients diarrhéiques, les héméralopes présentaient nettement plus souvent que les autres un rapport poids/taille inférieur à 80 % de la norme.

Une étude cas-témoins portant sur les enfants de moins de 14 ans habitant des taudis de Dhaka, au Bangladesh (Stanton et al., 1986) a révélé une association entre une diarrhée prolongée (plus de 14 jours de diarrhée au cours du mois précédent) et la prévalence d'une xérophtalmie légère (héméralopie avec ou sans xérosis conjonctival et/ou taches de Bitot). Cette association (odds ratio : 4; $0,05 < P < 0,1$) a été vérifiée pour le sexe, l'âge et le nombre d'enfants dans la famille, après étude d'une gamme de variables confondantes potentielles. Ces résultats sont présentés dans le contexte d'une étude des facteurs de risque de la xérophtalmie légère, mais l'hypothèse inverse (la xérophtalmie légère serait un facteur de risque de diarrhée prolongée) est également plausible.

Cette association entre la diarrhée et la xérophtalmie n'a pas été observée dans une étude en milieu hospitalier effectuée au Bangladesh (Brown et al., 1979), ni dans des études portant sur des communautés de Cebu, Philippines (Solon et al., 1978) et du Malawi (Tielsch et al., 1986). L'étude la plus fouillée visant à élucider cette association est celle qui a été entreprise dans l'ouest de Java et qui a été rapportée par Sommer et al. (1984). Selon cette étude, il semble que la xérophtalmie serait un facteur de risque de diarrhée, plutôt que l'inverse, ou bien que ces deux affections seraient causées par des facteurs confondants sous-jacents liés à la pauvreté. Nous n'avons trouvé trace d'aucune donnée du deuxième type, c'est-à-dire provenant d'études d'intervention visant à évaluer l'effet de la lutte contre la diarrhée sur la xérophtalmie.

3.2 La carence en vitamine A est-elle un facteur de risque de diarrhée ?

Des études cliniques et en laboratoire donnent à penser que la carence en vitamine A pourrait augmenter le risque de colonisation bactérienne des voies respiratoires, gastro-intestinales et génito-urinaires, et qu'elle pourrait aussi avoir un effet sur la capacité immunitaire. Ces constatations amènent à formuler l'hypothèse que la carence en vitamine A pourrait accroître la morbidité et la mortalité de certaines maladies infectieuses. Là encore, des études d'observation et d'intervention pourraient permettre de vérifier la validité de cette hypothèse.

Une étude prospective portant sur 4600 enfants a été menée dans six villages de l'ouest de Java, en Indonésie, en 1977-78 (Sommer et al., 1983). Les enfants, qui étaient âgés de 0 à 6 ans au début de l'étude ont été examinés à intervalle de trois mois pendant 18 mois. Le taux de mortalité était quatre fois plus élevé chez les enfants atteints de xérophtalmie légère (héméralopie et/ou taches de Bitot), lors de l'examen qui a précédé leur mort, que chez les enfants indemnes de cette affection. Le risque de décès augmentait avec la gravité de l'atteinte oculaire, puisqu'il était trois fois plus élevé pour ceux qui ne présentaient qu'une héméralopie, sept fois plus élevé pour ceux qui n'avaient que des taches de Bitot et neuf fois plus élevé pour ceux chez lesquels on observait ces deux signes. Le risque relatif de mortalité en fonction de la gravité de la xérophtalmie était relativement constant lorsqu'il était tenu compte des infections respiratoires, de l'âge et du rapport poids/taille. Dibley et al. (1983) ont émis l'hypothèse que cette association entre la xérophtalmie légère et la mortalité pourrait s'expliquer par une relation entre le retard de croissance et ces deux variables. Ils soulignent que l'utilisation du critère d'émaciation (faiblesse du rapport poids/taille) par Sommer et al. pour tenir compte des effets confondants de l'état nutritionnel n'était peut-être pas judicieuse car "l'émaciation n'est pas associée à une carence légère en vitamine A". Sommer (1984) a répondu avec des arguments visant à démontrer que la différence de croissance (rapport taille/âge) entre les enfants atteints de xérophtalmie légère et ceux qui étaient exempts de cette affection ne pouvait expliquer une différence de risque relatif de mortalité supérieure à trois.

Ce même ensemble de données recueillies à Java et rapporté par Sommer et al. (1983) a été analysé en vue d'étudier la relation entre une carence légère en vitamine A et le risque de diarrhée et de maladie respiratoire (Sommer et al., 1984). Les enfants âgés de 0 à 6 ans présentant des signes de xérophtalmie légère (héméralopie et/ou taches de Bitot) au début et à la fin de l'intervalle de trois mois séparant les examens couraient trois fois plus de risque de

souffrir de diarrhée au cours du mois précédant le deuxième examen que les enfants ne présentent aucun signe de xérophtalmie au début ou à la fin de l'intervalle de trois mois. Cette relation a été observée même lorsque les données ont été stratifiées en fonction du rapport poids/taille. En l'absence de xérophtalmie, le risque de diarrhée était indépendant de l'état nutritionnel. En présence de xérophtalmie légère, les enfants dont le rapport poids/taille était inférieur à 90 % de la norme présentaient un taux d'incidence de diarrhée supérieur de 50 % à celui des autres enfants. Chez les enfants bien nourris atteints de xérophtalmie légère, le taux de diarrhée était nettement supérieur à celui des enfants mal nourris dont les yeux étaient normaux, mais il faut noter que les cas de malnutrition grave étaient peu nombreux (moins de 4 % des enfants avaient un rapport poids/taille inférieur à 80 % de la norme). Nous n'avons eu connaissance d'aucune autre étude d'observation ayant un rapport direct avec cette hypothèse.

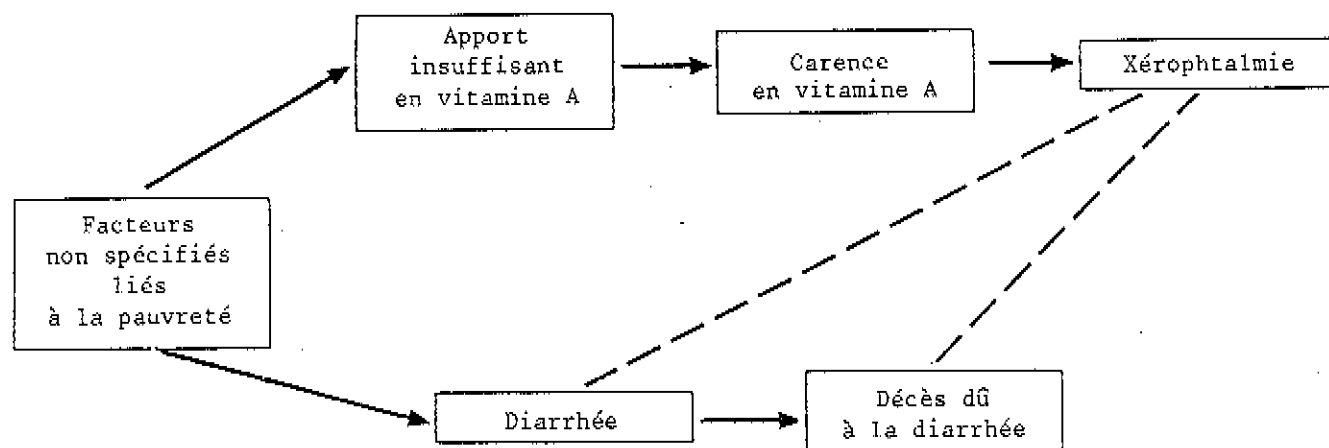
Les études d'intervention pertinentes sont celles au cours desquelles on a pris des mesures pour lutter contre la carence en vitamine A et mesuré l'effet de ces mesures sur la diarrhée. Dans une de ces études (Sinha, 1976), l'administration orale de 100 000 UI de vitamine A tous les quatre mois à des enfants dans une région rurale du Bengale occidental n'a pas réduit de façon notable les taux de diarrhée. (Nous n'avons pas consulté le compte rendu intégral de cette étude, mais il est possible que les échantillons aient été trop petits pour permettre de détecter l'impact attendu sur les taux de diarrhée.)

Un essai randomisé et contrôlé visant à mesurer l'effet sur la mortalité infantile de l'administration d'un supplément de vitamine A à des enfants dans une communauté de Sumatra constitue une étude d'intervention d'un grand intérêt, bien qu'elle n'ait pas mesuré les taux de morbidité et de mortalité diarrhéiques (Sommer et al., 1986). Dans les 229 villages où un supplément de vitamine A a été distribué (2 capsules de 200 000 UI par an), le taux global de mortalité chez les enfants de 12 à 71 mois a été de 34 % inférieur au taux observé dans les 221 villages témoins. L'effet sur le taux de mortalité a varié beaucoup selon l'âge : alors qu'on a observé une augmentation apparente du taux de mortalité des enfants de 36 à 47 mois dans les villages ayant reçu un supplément, ce taux a été réduit de 72 % parmi les enfants de 60 à 71 mois. Les taux de mortalité due à la diarrhée ou à d'autres causes particulières n'ont pas été indiqués séparément. Pour les deux premières années de la vie, période au cours de laquelle d'autres études indiquent que les taux de mortalité diarrhéique sont les plus élevés, la différence entre les taux globaux de mortalité des villages ayant reçu un supplément et les villages témoins a été de 17 % pour les bébés (ceux-ci n'étaient pas spécifiquement visés par le programme mais 82 % d'entre eux ont cependant reçu au moins une capsule de vitamine A) et de 15 % pour les enfants de 12 à 23 mois.

Trois lettres adressées à la revue Lancet (Costello, 1986; Gray, 1986; Martinez et al., 1986) font peser un doute sérieux sur la conclusion de Sommer et al. (1986), selon laquelle les suppléments donnés à des populations carencées en vitamine A peuvent entraîner une réduction de la mortalité allant jusqu'à 34 %. Les raisons évoquées sont les suivantes : manque de données sur les taux de mortalité de base; pyramide des âges atypique et taux de mortalité par âge laissant supposer une erreur de mesure; ligne de base plus élevée pour les villages témoins que pour les villages ayant reçu un supplément en ce qui concerne la prévalence de la xérophtalmie, de la diarrhée, du retard de croissance et de l'émaciation; absence de placebo et d'essais à l'aveugle; enfin, l'étude souffrirait de certaines faiblesses analytiques. Une réponse à ces critiques a été publiée (Sommer et West, 1986). Cohen (1986) et Gopalan (1986) ont émis de nouvelles critiques, mettant à nouveau sérieusement en doute la prétention selon laquelle l'administration d'un supplément de vitamine A avait par elle-même provoqué une réduction de 34 % du taux de mortalité.

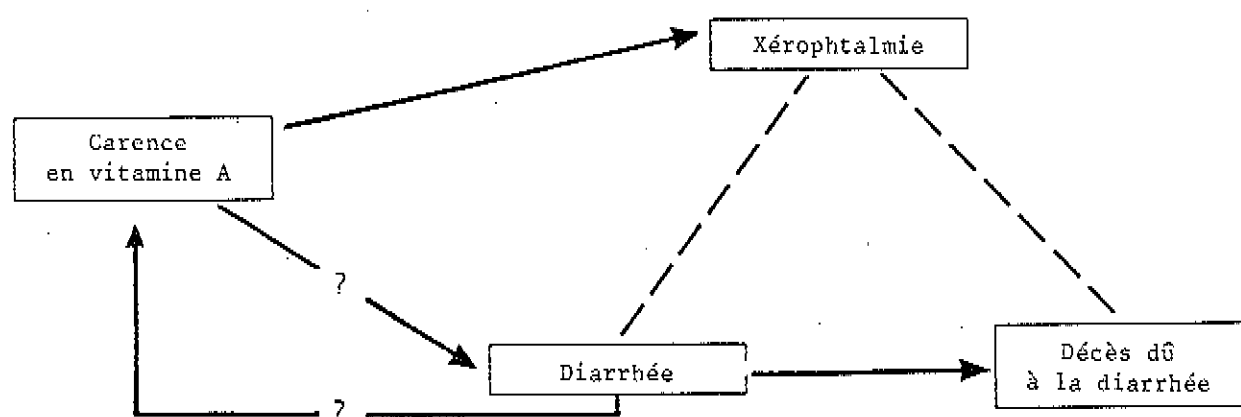
3.3 Modélisation des relations

Ces informations limitées peuvent servir à modéliser les relations entre la carence en vitamine A, la xérophtalmie, la mortalité et la diarrhée. On peut construire un premier modèle en admettant qu'aucune relation de cause à effet n'a été démontrée dans une direction ou dans l'autre entre la carence en vitamine A et la diarrhée. Ce modèle 1 peut être schématisé comme suit :



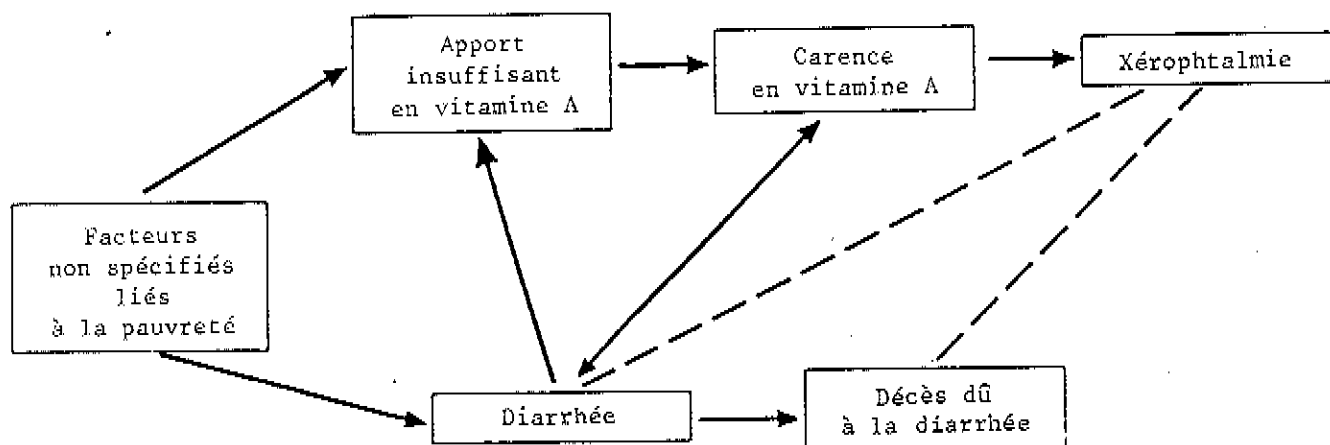
Les lignes pleines représentent des relations supposées de cause à effet allant dans le sens indiqué par la flèche. Les tirets représentent des associations qui résultent de l'effet des autres variables du modèle, mais qui ne sont pas de nature causale. Dans ce modèle, l'association observée entre la xérophtalmie et le risque accru de diarrhée et de décès par diarrhée est due entièrement à l'influence des facteurs confondants liés à la pauvreté. Par conséquent, ce modèle prédit que la réduction de la xérophtalmie grâce à l'administration d'un supplément de vitamine A n'entraînera pas une réduction du taux de prévalence de la diarrhée et que la lutte contre la diarrhée (par exemple grâce à la construction de latrines) n'aura aucun effet sur la prévalence de la xérophtalmie.

On peut aussi proposer un deuxième modèle qui accepte l'hypothèse selon laquelle la diarrhée prédispose à la carence en vitamine A, ou l'hypothèse inverse, ou les deux à la fois. Ce modèle 2 peut être représenté comme suit :



Les lignes en trait plein et les tirets ont les mêmes significations que ci-dessus. Sommer et al. (1983, 1984) ont observé que les associations entre la xérophtalmie légère d'une part, et la diarrhée et le taux de mortalité d'autre part, étaient vérifiées lorsque les données étaient stratifiées en fonction de l'état nutritionnel, variable qui présente probablement une corrélation élevée avec les facteurs non spécifiés liés à la pauvreté indiqués dans le modèle 1. Cela laisse supposer que le modèle 2 peut être correct au moins dans certaines circonstances. Selon que l'on considère l'une ou l'autre des deux flèches accompagnées d'un point d'interrogation ou les deux à la fois, le modèle 2 prédit soit qu'un supplément de vitamine A réduira la prévalence de la diarrhée et le taux de mortalité, soit que la réduction de la diarrhée entraînera celle de la xérophtalmie, soit que les deux hypothèses seront vérifiées. L'importante réduction du taux de mortalité signalée à la suite de l'administration d'un supplément de vitamine A à Sumatra, et qui peut être due en partie à une réduction de la mortalité par diarrhée (Sommer et al., 1986) laisse penser que la flèche allant dans le sens carence en vitamine A-diarrhée peut s'appliquer à cette communauté.

Sur la base des connaissances fragmentaires acquises jusqu'ici, nous pensons que le modèle le plus satisfaisant est une combinaison des modèles 1 et 2 que nous appellerons modèle 3; ce dernier est présenté ci-dessous :



La contribution relative des différentes relations causales est inconnue, mais il est important en pratique de déterminer l'impact probable des différentes interventions. Il a été dit que l'administration d'un supplément de vitamine A à titre expérimental à Sumatra avait réduit la mortalité de 34 % chez les enfants de 1 à 5 ans (Sommer et al., 1986).¹ Cette réduction laisse supposer que la carence en vitamine A dans la communauté serait la "cause" d'un tiers des décès dans ce groupe d'âge et peut-être d'une proportion semblable des décès attribués à la diarrhée. Cette constatation va à l'encontre de la croyance traditionnelle concernant l'étiologie de la mortalité infantile dans les pays en développement. Une seconde série d'essais de distribution de supplément de vitamine A est en cours de planification afin de déterminer si les résultats obtenus à Sumatra peuvent être répétés dans d'autres communautés.

4. INCIDENCES SUR LES POLITIQUES DE SANTE

On peut étudier les incidences de ce qui précède sur les politiques de santé en posant les trois questions suivantes et en tentant d'y répondre.

4.1 La lutte contre la carence en vitamine A réduira-t-elle les taux de morbidité et de mortalité diarrhéiques ?

Si la carence en vitamine A prédispose à la diarrhée, la réponse est "oui"; dans le cas contraire, la réponse est "non". Les études d'observation de Sommer et al. (1983, 1984) donnent à penser que la carence en vitamine A, révélée par une xérophtalmie légère, prédispose à une augmentation de l'incidence de la diarrhée (risque relatif : 3) et de la mortalité globale (risque relatif : 4) parmi les enfants d'âge préscolaire de l'ouest de Java. Deux études d'intervention ont analysé plus avant cette relation. Sinha (1976) a observé que l'administration d'un supplément de vitamine A ne réduisait pas les taux de diarrhée au Bengale occidental, mais cette étude n'était pas principalement conçue pour détecter un tel effet et la taille des échantillons était peut-être insuffisante. Sommer et al. (1986) prétendent que l'administration d'un supplément de vitamine A a réduit la mortalité globale de 34 % chez des enfants de 1 à 5 ans à Sumatra. Devant l'ampleur du résultat annoncé, il y a lieu de poursuivre l'examen de la question.

La xérophtalmie est causée par une carence en vitamine A, de sorte que les enfants qui présentent cette affection souffrent ou ont souffert d'un manque de vitamine A. La relation

¹ Une analyse ultérieure de ces données en fonction des doses semble indiquer que la réduction de la mortalité due à l'administration d'un supplément de vitamine A a même été supérieure à 34 % (Sommer, communication personnelle). Cette constatation doit être examinée à la lumière des réserves exprimées par Gopalan (1986) et d'autres (voir page 6) au sujet de l'étude en question.

entre la xérophtalmie et le niveau sérique de vitamine A chez les enfants n'est pas établie avec précision mais on peut discerner quelques règles générales. La xérophtalmie est rare lorsque la concentration sérique de vitamine A est supérieure à 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$, et elle devient de plus en plus fréquente à mesure que les concentrations descendent au-dessous de ce chiffre (Sommer, 1982). La xérophtalmie cornéenne évolutive se rencontre principalement chez les enfants dont la concentration sérique de vitamine A est inférieure à 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Toutefois, beaucoup d'enfants chez lesquels la concentration sérique de vitamine A est faible ne présentent pas de signes cliniques de xérophtalmie. Dans l'étude menée dans l'ouest de Java, Sommer (1982) a constaté que plus de 9 % des enfants avaient une concentration sérique de vitamine A inférieure à 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, mais que la prévalence des taches de Bitot n'était que de 0,8 %.

Dans la plupart des enquêtes, le taux de prévalence de la carence en vitamine A ne peut être déduit que de celui de la xérophtalmie. Le second peut cependant être bien inférieur au premier. Il est possible que la carence en vitamine A provoque une sensibilité accrue à l'infection chez beaucoup d'enfants (due à une altération de l'épithélium et/ou à un affaiblissement des défenses immunitaires) sans que ceux-ci présentent de la xérophtalmie. Dans ce cas, toute estimation des effets d'un supplément de vitamine A sur la morbidité ou la mortalité qui serait fondée sur les taux de prévalence de la xérophtalmie sous-estimerait ces effets, peut-être de façon importante.

Les 34 % de réduction de la mortalité annoncés par Sommer et al. (1986) doivent être examinés à la lumière de ce qui précède. Supposons d'abord que le taux de prévalence de la xérophtalmie évolutive soit une bonne mesure du taux de prévalence de l'exposition aux facteurs de risque. Les taux de prévalence de la xérophtalmie évolutive (XN, X1B, X3) étaient de 1,9 % dans les villages ayant reçu un supplément, et 2,3 % lors de l'enquête initiale (ligne de base). Un an plus tard, lors de la deuxième enquête, ils étaient tombés à 0,3 % et 1,2 % respectivement. Si l'on admet que ce changement s'est produit instantanément à la suite de l'enquête initiale (hypothèse prudente car elle surestime la différence des taux de prévalence de la xérophtalmie entre les deux catégories de villages) cela signifie que, pendant l'année où le taux de mortalité a été mesuré, le taux de prévalence de la xérophtalmie dans les villages témoins a dépassé de 0,9 % (1,2 % - 0,3 %) celui des villages ayant reçu un supplément. (Si l'on admet que la prévalence de la xérophtalmie a décliné linéairement avec le temps entre l'enquête initiale et la deuxième enquête, la différence n'est plus que de 0,65 %.) Dans ce cas, une réduction de 34 % du taux de mortalité due à une réduction de 1,2 % à 0,3 % du taux de prévalence de l'exposition au facteur de risque implique un risque relatif de décès de 70 chez les enfants atteints de xérophtalmie évolutive. Ce risque relatif est presque 17 fois plus élevé que celui qui a été constaté dans l'ouest de Java (Sommer et al., 1983). Supposons maintenant que le risque relatif de décès est en fait celui qui a été trouvé dans l'ouest de Java, c'est-à-dire 4. On obtiendrait une réduction de 34 % du taux de mortalité si la prévalence de l'exposition au facteur de risque dans les villages témoins, indiquée par le taux de prévalence de la xérophtalmie évolutive lors de la deuxième enquête, était en fait de 18 %, et non de 1,2 %. Si l'on admet cette dernière série d'hypothèses, cela signifie qu'en plus des 1,2 % d'enfants atteints de xérophtalmie évolutive et présentant un risque de décès de 4, 17 % des enfants présentent le même risque relatif de décès dû à une carence en vitamine A non accompagnée de signes oculaires, ou que plus de 17 % présentent une carence moins grave en vitamine A, sans signes oculaires et avec un risque relatif de décès inférieur à 4 mais supérieur à 1.

Ces calculs illustrent la possibilité que le taux de prévalence de l'exposition à un risque accru de décès dû à une carence en vitamine A soit supérieur au taux de prévalence instantané ou moyen de la xérophtalmie. Autrement dit, il peut y avoir des enfants qui présentent un risque de décès accru en raison d'une carence en vitamine A totalement indétectable par une enquête ophtalmologique.

Le compte rendu de l'étude de mortalité de Sumatra (Sommer et al., 1986) ne donne aucune indication sur la cause de décès dans les villages ayant reçu un supplément et dans les villages témoins. Pour tous les enfants de l'étude (âgés de 1 à 5 ans), le taux de mortalité était inférieur de 34 % dans les villages ayant reçu un supplément de vitamine A, mais les variations en fonction de l'âge sont importantes et inexplicables. La plus grande différence (72 % de moins) apparaît chez les enfants âgés de six ans, âge auquel le taux de mortalité due à la diarrhée est généralement très faible. Pour les deux premières années de la vie, pendant lesquelles la

mortalité due à la diarrhée atteint son maximum, les différences sont de 17 % et 15 % respectivement. La proportion des décès dus à la diarrhée reste cependant importante pendant toute l'enfance, puisqu'elle atteint environ un tiers. Il est donc probable que la différence des taux de mortalité due à la diarrhée entre les villages ayant reçu un supplément et les villages témoins était importante.

Pour en revenir à la question posée au début de la présente section, la réponse n'est pas claire, mais les résultats obtenus font pencher la balance vers le "oui", du moins en ce qui concerne la mortalité due à la diarrhée. Il est urgent de poursuivre les études pour déterminer dans quelle mesure l'administration d'un supplément de vitamine A peut réduire les taux de morbidité ou de mortalité due à la diarrhée. Ces études devraient viser tout spécialement à mesurer l'accroissement du risque de diarrhée dû à une carence en vitamine A chez les enfants qui ne présentent pas de signes oculaires et à mettre au point des méthodes utilisables dans les enquêtes communautaires pour mesurer ces états de carence.¹

4.2 La lutte contre la diarrhée réduira-t-elle la prévalence de la xérophtalmie ?

Si la diarrhée favorise l'apparition de la xérophtalmie, la réponse est "oui"; dans le cas contraire, la réponse est "non". Les études sur la malabsorption de la vitamine A due aux infections intestinales et les résultats épidémiologiques examinés en 3.1 incitent à répondre "peut-être". Quoi qu'il en soit, les arguments sont peu convaincants et il faudrait poursuivre les observations. Toutefois, il n'y a pas lieu d'accorder une grande priorité à ces études pour les raisons suivantes : premièrement, la lutte contre la diarrhée se poursuit activement pour d'autres motifs, et même si l'on découvrait qu'elle présente des avantages pour la prévention de la carence en vitamine A, cela n'aurait pas d'effets importants sur les politiques ou sur les niveaux d'investissements actuels; deuxièmement, la prévention de la carence en vitamine A va certainement continuer à reposer sur les trois méthodes actuellement reconnues : administration de suppléments de vitamine A, enrichissement de la nourriture et éducation communautaire couplée à l'autosuffisance en denrées riches en vitamine A. La lutte contre la diarrhée ne constituera jamais un des principaux moyens de prévention de la carence en vitamine A. La xérophtalmie a été jugulée avec succès par l'administration périodique de doses massives de vitamine A, même en l'absence de toute mesure de lutte contre la diarrhée (Vijayaraghavan et al., 1984).

4.3 L'administration de vitamine A à des enfants diarrhéiques réduira-t-elle la prévalence de la carence en vitamine A ou facilitera-t-elle le traitement de la xérophtalmie ou de la diarrhée ou la lutte contre ces maladies ?

Les trois méthodes préconisées normalement pour prévenir la carence en vitamine A sont la distribution périodique de doses orales massives de vitamine A (la dose normalement recommandée est de 200 000 UI tous les 4 à 6 mois), l'enrichissement des aliments de base (par exemple le sucre) avec de la vitamine A, et l'éducation nutritionnelle visant à encourager la consommation d'aliments riches en vitamine A disponibles localement. L'administration périodique de doses massives est efficace lorsque le taux de couverture est élevé (> 65 %). Cette méthode a été évaluée en détail par West et Sommer (1984).

L'argument rationnel qui est le plus souvent opposé à l'administration de vitamine A à des enfants atteints de diarrhée est que la vitamine sera mal absorbée. Effectivement, on constate

¹ Un débat a lieu actuellement sur les méthodes appropriées de mesure de la carence en vitamine A. La concentration sérique du rétinol est encore largement utilisée (voir tableau 1), mais elle est maintenue par l'homéostasie aux dépens des réserves hépatiques et n'est donc pas directement liée au bilan vitaminique A, sauf dans les cas de carence extrême. Le test RDR (relative dose response), qui mesure l'augmentation de la concentration sérique en fonction de la dose administrée, a récemment suscité de l'intérêt, mais son interprétation et son application aux recherches épidémiologiques restent incertaines (Flores et al., 1985). La cytologie sur empreinte conjonctivale est en cours d'évaluation (Sommer et al., 1985; Wittpenn et al., 1986), mais semble trop complexe pour pouvoir être utilisée dans des enquêtes à grande échelle.

en général dans la littérature que l'absorption est fortement réduite au cours des épisodes de diarrhée, peut-être au point où 30 % seulement d'une dose massive sont absorbés (Nager, 1979; West et Sommer, 1984). L'absorption des formes miscibles à l'eau et oléosolubles de la vitamine A est réduite, mais les premières sont mieux absorbées que les secondes. La question pratique qui se pose est de savoir si, en dépit de ce fait, une proportion suffisante de la vitamine A administrée par voie orale est absorbée au cours de la diarrhée pour empêcher ou corriger la carence en vitamine A. A titre de comparaison, une dose de 200 000 UI administrée par voie orale à des enfants ne souffrant pas de diarrhée semble empêcher la xérophtalmie légère pendant 4 à 6 mois (West et Sommer, 1984).

Sommer et al. (1980) ont traité la xérophtalmie avec succès chez des enfants atteints de diarrhée aiguë en leur administrant de la vitamine A oléosoluble par voie orale (2 doses de 200 000 UI à raison d'une dose par jour pendant 2 jours consécutifs). Ce traitement a été aussi efficace que l'administration intramusculaire.¹ Molla et al. (1983) ont obtenu une augmentation significative de la teneur sérique moyenne en vitamine A et une amélioration ou la guérison de la xérophtalmie chez des enfants atteints de diarrhée aiguë et de déshydratation en leur faisant prendre par la bouche 7500 UI/kg de vitamine A miscible à l'eau. Reddy et al. (1986) ont constaté que plus de 70 % des 100 000 UI de vitamine A miscible à l'eau administrées avec des sels de réhydratation orale ou de l'eau à des enfants atteints de diarrhée aiguë étaient absorbées. Le niveau sérique de vitamine A a augmenté de façon significative. Cela montre qu'en dépit d'une absorption plus faible, des quantités cliniquement significatives de vitamine A peuvent être absorbées par voie orale, même en cas de diarrhée aiguë.

Si l'on admet la validité de ce qui précède, on peut examiner les quatre raisons invoquées pour justifier l'administration de vitamine A aux enfants atteints de diarrhée : contribuer à la lutte contre la carence en vitamine A à l'échelle de la communauté; éviter une xérophtalmie ultérieure chez les enfants soumis au traitement; influencer sur l'évolution de l'épisode diarrhéique en cours; réduire le risque de diarrhée ultérieure chez les enfants soumis au traitement. Considérons d'abord l'effet possible sur la carence en vitamine A et la xérophtalmie. La plupart des enfants sont atteints de diarrhée chaque année et beaucoup d'entre eux à plusieurs reprises. Un certain nombre de cas, notamment parmi les plus graves, sont traités par un agent de santé. Dans les régions à haut risque, la proportion des enfants qui souffriront de xérophtalmie avant l'âge de 6 ans peut atteindre 30 à 40 %. Il reste à savoir si ces enfants sont aussi ceux qui risquent le plus d'être atteints d'une diarrhée grave ou de dysenterie et donc d'être traités par un agent de santé. Compte tenu des relations étroites entre les différents facteurs liés à la pauvreté qui déterminent les carences nutritionnelles et les infections, il est probable que les enfants qui présentent un risque particulier de xérophtalmie sont aussi particulièrement vulnérables à la diarrhée et à la dysenterie, ces dernières affections étant un peu plus fréquentes que la première. Dans une situation idéale, où tous les cas de diarrhée grave et de dysenterie chez les enfants seraient traités par un agent de santé, l'administration de vitamine A au moment du traitement permettrait probablement d'atteindre la plupart des enfants présentant un risque de xérophtalmie et beaucoup d'autres ne présentant pas ce risque.

Pour prévenir la xérophtalmie chez les enfants de plus d'un an chez lesquels l'apport de vitamine A et les réserves corporelles sont marginaux, il faudrait leur administrer au moins 400 000 UI par an en deux ou plusieurs doses régulièrement espacées. Il est fort peu probable que l'administration de vitamine A au moment du traitement de la diarrhée permette à elle seule d'atteindre cet objectif. En effet, d'une part, tous les enfants qui présentent un risque de xérophtalmie n'ont pas deux épisodes de diarrhée par an, et d'autre part, beaucoup d'enfants atteints de diarrhée ne sont pas traités par un agent de santé mais reçoivent des liquides de réhydratation orale à domicile, comme le préconisent de nombreux programmes nationaux de lutte contre la diarrhée. Il est plus probable que l'administration de vitamine A aux enfants atteints de diarrhée ne ferait que renforcer les autres activités visant à fournir un supplément de vitamine A à l'ensemble de la communauté.

L'administration de vitamine A aux enfants atteints de diarrhée pourrait donc être conçue comme une contribution au programme général de lutte contre la carence en vitamine A et ses conséquences dans la population. D'autre part, on pourrait aussi la percevoir comme une réponse

¹ Pour une évaluation plus complète de cette étude, voir Nalin et Russel (1980) et Sommer (1980).

thérapeutique à une éventuelle conséquence clinique des cas de diarrhée grave, à savoir le déclenchement d'une xérophtalmie évidente chez des enfants dont les réserves corporelles de vitamine A sont marginales. Les preuves d'un tel effet déclenchant sont peu convaincantes même en l'absence de traitement approprié et inexistantes chez des enfants recevant des sels de réhydratation orale et un traitement nutritionnel approprié (excluant l'administration de vitamine A).

Indépendamment de ce qui précède, on peut examiner l'efficacité de l'administration de vitamine A comme moyen de lutte contre la diarrhée infantile. La proportion des enfants qui sont atteints de diarrhée grave répétée est relativement faible et ce sont ces enfants qui risquent le plus de subir des conséquences nutritionnelles sérieuses ou de mourir. Si la carence en vitamine A est un facteur de risque de ces diarrhées à répétition, le fait d'administrer de la vitamine A dans les cas graves de diarrhée, en plus du traitement traditionnel, peut réduire le risque ultérieur de morbidité ou de mortalité diarrhéiques chez ces enfants. Ce traitement peut aussi réduire la gravité ou la durée de l'épisode en cours. Des études sont prévues pour examiner cette possibilité.

L'état actuel des connaissances ne permet pas de préconiser une politique claire en ce qui concerne l'administration de vitamine A aux enfants atteints de diarrhée. Si l'objectif est de contribuer à la réduction générale de la carence en vitamine A dans la communauté, il faut évaluer le rapport coût-efficacité de l'administration de cette vitamine aux enfants atteints de diarrhée dans des zones où la carence en vitamine A et la diarrhée se présentent avec différentes fréquences, et le comparer à celui des autres méthodes de prévention pour lesquelles on dispose de certaines informations (Arroyave et al., 1979; West et Sommer, 1984). D'autre part, si l'objectif est de traiter une conséquence clinique de la diarrhée, il faut alors démontrer l'existence de cette conséquence ainsi que l'efficacité et la rentabilité du traitement. De même, il reste à démontrer que les enfants ayant reçu de la vitamine A en cas de diarrhée grave sont mieux protégés des risques ultérieurs de morbidité que les enfants n'ayant reçu qu'un traitement traditionnel.

Si, pour une ou plusieurs des raisons ci-dessus, on décide d'administrer de la vitamine A aux enfants atteints de diarrhée, il restera à choisir la méthode d'administration. La première possibilité est que les agents de santé donnent une capsule de vitamine A à chaque enfant qu'ils sont appelés à traiter. Cela permet à l'agent de santé d'adapter la dose en fonction de l'âge de l'enfant et de l'administration antérieure de vitamine A. Une seconde possibilité est de fixer une capsule de vitamine A à chaque paquet de sels de réhydratation orale (SRO). Cette politique peut entraîner un surdosage si plusieurs paquets de SRO sont nécessaires pour traiter un même enfant (le risque est particulièrement grave pour les jeunes bébés), ou un dosage insuffisant si l'enfant n'a pas accès aux SRO ou n'en a pas besoin. Par contre, cela permet de fournir un supplément de vitamine A aux enfants qui ne sont pas conduits à un agent de santé, mais qui sont traités à domicile par leur mère avec des SRO qu'elle a achetés ou qui lui ont été fournis précédemment. La troisième possibilité est d'enrichir la poudre de SRO avec de la vitamine A. Cette possibilité a les mêmes avantages que la précédente en ce qui concerne l'accès à la vitamine, mais elle est encore plus problématique en ce qui concerne le contrôle du dosage.

Les deux méthodes qui lient directement la vitamine A aux SRO, soit en fixant une capsule au paquet, soit en enrichissant la poudre, posent des problèmes particuliers de ciblage. Les SRO sont utilisés par beaucoup de personnes autres que les enfants et par des communautés et des pays où la carence en vitamine A ne pose pas de problèmes. Cela pourrait entraîner des dépenses inutiles et un gaspillage important, d'autant plus que, contrairement aux SRO qui peuvent être fabriqués localement, la vitamine A doit en général être importée. En outre, ces pratiques peuvent présenter un risque d'hypervitaminose A pour les nourrissons et les femmes enceintes.

En ce qui concerne l'enrichissement des SRO avec de la vitamine A, certaines questions pratiques restent à résoudre : la stabilité du mélange de vitamine A et de SRO sous forme sèche ou hydratée doit être déterminée; il faut calculer le coût de l'addition de la vitamine A aux SRO, en tenant compte des modifications à apporter à l'emballage pour assurer la stabilité du nouveau mélange, la protection contre l'humidité étant particulièrement importante; enfin, il faut déterminer les effets éventuels sur le goût et leurs conséquences du point de vue de l'acceptabilité.

5. SUJETS DE RECHERCHE

Les études indonésiennes examinées ici ont suscité un intérêt mondial pour les carences en vitamine A et les causes infectieuses de morbidité et de mortalité, ce qui a créé un climat international favorable au financement et à la réalisation de nouvelles recherches dans ce domaine. Il importe que ces recherches soient conçues en fonction d'hypothèses clairement définies touchant directement la santé publique et que le protocole adopté permette de distinguer les principaux facteurs confondants d'ordre économique, démographique et nutritionnel. De plus, il faut accorder la plus grande attention aux problèmes d'ordre éthique. A cet égard, nous pensons qu'il serait contraire à la déontologie d'entreprendre des études prospectives sur les enfants présentant quelque signe que ce soit d'hypovitaminose A sans instituer un traitement complet de cette carence. C'est ce qui a été fait dans certaines études examinées dans le présent article et ce qui est prévu dans certaines études en cours de planification. Trois principales priorités de recherche se dégagent de ce qui précède et sont présentées ci-dessous.

5.1 Effet de l'administration d'un supplément de vitamine A sur la morbidité et la mortalité infantiles associées à la diarrhée

L'étude menée à Sumatra (Sommer et al., 1986), qui comporte de nombreuses implications en matière de santé publique, est en même temps sujette à caution quant à la validité de ses conclusions. Il est donc justifié et nécessaire de procéder à des essais randomisés comportant l'utilisation d'un placebo pour vérifier l'effet éventuel de l'administration d'un supplément de vitamine A sur les taux de morbidité et de mortalité associés à la diarrhée ou ayant d'autres causes spécifiques. Dans un souci d'efficacité, ces études pourraient être axées sur la morbidité plutôt que sur la mortalité. Elles pourraient aussi mesurer les effets sur la gravité et la durée de la diarrhée ainsi que sur la prévalence des diarrhées causées par certains des principaux agents pathogènes gastro-intestinaux. Comme il a été dit ci-dessus en ce qui concerne les questions d'éthique, les enfants présentant des signes oculaires doivent être traités, et l'on peut s'attendre à ce que cela réduise l'ampleur apparente de l'effet protecteur des suppléments de vitamine A administrés.

5.2 Relation entre le bilan vitaminique A et le risque de diarrhée de gravité et d'étiologie variables

Etant donné les incertitudes qui subsistent en ce qui concerne le rôle de la carence en vitamine A comme facteur de risque pour la diarrhée, et compte tenu des problèmes logistiques et éthiques inhérents à des essais de randomisés d'administration de vitamine A (voir 5.1), il peut être utile d'entreprendre des études cas-témoins. Les cas étudiés pourraient être des enfants soignés dans une clinique pour une diarrhée d'étiologie et de gravité connues. Les témoins pourraient être des enfants admis dans la même clinique pour des raisons visiblement étrangères à une carence en vitamine A (ce qui exclut la plupart des infections, de sorte que le choix de témoins malades pourrait se révéler impossible) et convenablement appariés. Une autre solution plus satisfaisante consisterait à choisir les témoins au hasard parmi les enfants en bonne santé et la communauté. Les cas et les témoins pourraient être comparés en ce qui concerne les signes oculaires présents, les antécédents de signes oculaires et d'héméralopie, et peut-être aussi la cytologie d'empreinte conjonctivale. Les variables confondantes potentielles seraient notées et il en serait tenu compte dans l'analyse. Ces études devront être conçues et interprétées avec beaucoup de soin, notamment en ce qui concerne la direction de l'association causale éventuellement observée entre la carence en vitamine A et la diarrhée.

5.3 Effet d'un traitement de la diarrhée infantile comportant l'administration de vitamine A sur le risque de diarrhée ultérieure et de xérophtalmie

Dans cette étude, des enfants traités en hôpital ou en clinique pour une diarrhée et ne présentant aucun signe de carence en vitamine A seraient répartis au hasard, de façon à recevoir le traitement normal de la diarrhée, complété ou non par l'administration de vitamine A. L'effet éventuel de la vitamine A sur l'évolution de l'épisode diarrhéique serait mesuré et les enfants seraient suivis pendant deux à trois mois après leur retour dans la communauté pour vérifier l'effet sur le risque de diarrhée ultérieure et de xérophtalmie.

6. CONCLUSIONS

Des résultats limités donnent à penser que la carence en vitamine A prédispose à une augmentation du risque de diarrhée et de mortalité chez les enfants d'âge préscolaire. Il est possible que la prévalence de la carence en vitamine A qui entraîne cet accroissement des risques soit supérieure à la prévalence de la xérophtalmie car certains enfants ayant une carence physiologiquement importante en vitamine A ne présentent pas d'atteintes oculaires. De nouvelles études, dont certaines sont déjà prévues, doivent être entreprises d'urgence pour établir dans quelle mesure l'administration d'un supplément de vitamine A peut réduire la morbidité et la mortalité diarrhéiques dans les zones où la carence en vitamine A constitue un problème important de santé publique. Ces études devraient notamment viser à mesurer l'augmentation du risque de diarrhée due à la carence en vitamine A chez des enfants ne présentant pas de signes oculaires et à mettre au point des méthodes utilisables dans les enquêtes sur le terrain pour évaluer ces états de carence lorsqu'ils existent.

Il est concevable que, dans certaines circonstances, la diarrhée puisse déclencher ou exacerber la xérophtalmie, mais les arguments en faveur de cette hypothèse sont peu convaincants. L'étude de cette question peut être considérée comme moins urgente car il est peu probable que ses résultats aient une influence importante sur les politiques de lutte contre la diarrhée ou la xérophtalmie.

L'expérience semble montrer qu'en dépit d'une absorption plus faible, une quantité cliniquement significative de vitamine A peut être absorbée au cours des épisodes de diarrhée aiguë. Quatre raisons peuvent être évoquées pour justifier l'administration de vitamine A à des enfants atteints de diarrhée : contribuer à la lutte contre la carence en vitamine A à l'échelle de la communauté; éviter l'apparition ultérieure de xérophtalmie chez les enfants soumis au traitement; influencer sur l'évolution de l'épisode de diarrhée en cours; réduire le risque de diarrhées ultérieures chez les enfants soumis au traitement. Des données plus complètes sont nécessaires pour évaluer la validité de chacune de ces raisons.

Si, pour l'une ou l'autre des raisons évoquées ci-dessus, il est décidé d'administrer de la vitamine A aux enfants atteints de diarrhée, la méthode d'administration devra être choisie avec beaucoup de soin. En effet, chaque méthode a des implications différentes en ce qui concerne la population cible ainsi que le risque d'administrer des doses excessives ou insuffisantes. De plus, si l'on choisit de procéder par enrichissement des SRO, d'importants problèmes pratiques devront être résolus.

REMERCIEMENTS

Je remercie R. E. Black, I. de Zoysa, S. J. Eastman, R. C. Hogan, M. H. Merson, J. A. Olson, J. E. Rohde, D. Ross, A. Sommer et B. A. Underwood des critiques constructives dont ils m'ont fait part à la lecture des premières versions de cet article. Mes remerciements vont également à Mme S. Hélyary qui s'est acquittée avec beaucoup de compétence des tâches de secrétariat.

BIBLIOGRAPHIE

- Arroyave, G., Aguilar, J. R., Flores, M. & Guzman, M. A. (1979) Evaluation of sugar fortification with vitamin A at the national level. Scientific publication No. 384. Washington : Organisation panaméricaine de la Santé
- Brilliant, L. B., Pokhrel, R. P., Grasset, N. C., Lepkowski, J. M., Kolstad, A., Hawks, W., Pararajasegaram, R., Brilliant, G. E., Gilbert, S., Shrestha, S. R. & Kuo, J. (1985) Epidemiology of blindness in Nepal. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 63, 375-386
- Brown, K. H., Gaffar, A. & Alamgir, S. M. (1979) Xerophthalmia, protein-calorie malnutrition, and infections in children. Journal of Pediatrics, 95, 651-656
- Cohen, N. (1986) Vitamin A supplementation and child mortality. Xerophthalmia Club Bulletin, 34, 1-2
- Cohen, N., Rahman, H., Sprague, J. Jalil, M. A., Leemhuis de Regt, E. & Mitra, M. (1985) Prévalence et facteurs responsables de la cécité d'origine nutritionnelle chez les enfants du Bangladesh. Rapport trimestriel de Statistiques sanitaires mondiales, 38, 317-330
- Costello, A. M. de L. (1986) Vitamin A supplementation and childhood mortality. Lancet, ii, 161
- Dibley, M. J., Marks, J. S. & Trowbridge, F. L. (1983) Vitamin A deficiency and mortality risk. Lancet, ii, 1501-1502
- Feachem, R. G. (1986) Preventing diarrhoea: what are the policy options? Health Policy and Planning, 1, 109-117
- Flores, H., Campos, F. A. C. S. & Underwood, B. A. (1985) The relative dose response (RDR) test in Brazilian children. Note présentée à la dixième réunion de l'International Vitamin A Consultative Group; 14-18 octobre, Hyderabad, Inde
- Gopalan, C. (1986) Vitamin A deficiency and child mortality. Bulletin of the Nutrition Foundation of India, 7(3), numéros de pages inconnus
- Gray, R. H. (1986) Vitamin A supplementation and childhood mortality. Lancet, ii, 161-162
- Khan, M. U., Haque, M. D. E. & Khan, M. R. (1984) Nutritional ocular diseases and their association with diarrhoea in Matlab, Bangladesh. British Journal of Nutrition, 52, 1-9
- Martínez, H., Shekar, M. & Latham, M. (1986) Vitamin A supplementation and child mortality, Lancet, ii, 451
- McLaren, D. S. (1980) Nutritional ophthalmology. Londres, Academic Press
- Molla, A., Islam, A., Molla, A. M. & Jahan, F. (1983) Change in serum vitamin A concentration after an oral dose in children with acute diarrhoea. Pediatrics, 103, 1000-1002
- Nager, D. (1979) The effect of diarrhoeal disease on the absorption and utilization of vitamin A: an annotated bibliography. Information paper No. 2. New York, Helen Keller International
- Nalin, D. R. & Russel, R. (1980) Vitamin A, xerophthalmia, and diarrhoea. Lancet, i, 1411
- OMS (1982) La lutte contre la carence en vitamine A et la xérophtalmie. Rapport d'une réunion mixte OMS/FISE/USAID/Helen Keller International/IVACG. Série de Rapports techniques, N° 672, Genève, Organisation mondiale de la Santé

- PATH (1985) Leading causes of blindness. Health Technology Directions, 5, 3-4
- Patwardhan, V. N. (1969) Hypovitaminosis A and epidemiology of xerophthalmia. American Journal of Clinical Nutrition, 22, 1106-1118
- Reddy, V., Raghuramulu, N., Arunjyoti, Shivaprakash, M. & Underwood, B. (1986) Absorption of vitamin A by children with diarrhoea during treatment with oral rehydration salt solution. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 64, 721-724
- Sinha, D. P. (1976) The children of Ichag: a longitudinal study of health and disease in rural West Bengal. DPH dissertation, School of Hygiene and Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland
- Sinha, D. P. & Bang, F. B. (1976) The effect of massive doses of vitamin A on the signs of vitamin A deficiency in preschool children. American Journal of Clinical Nutrition, 29, 110-115
- Sivakumar, B. & Reddy, V. (1972) Absorption of labelled vitamin A in children during infection. British Journal of Nutrition, 27, 299-304
- Solon, F. S., Popkin, B. M., Fernandez, T. L. & Latham, M. C. (1978) Vitamin A deficiency in the Philippines: a study of xerophthalmia in Cebu. American Journal of Clinical Nutrition, 31, 360-368
- Sommer, A. (1980) Response to Nalin and Russel. Lancet, i, 1411-1412
- Sommer, A. (1982) Nutritional blindness: xerophthalmia and keratomalacia. Oxford: Oxford University Press
- Sommer, A. (1984) Vitamin A deficiency and mortality risk. Lancet, i, 347-348
- Sommer, A., Katz, J. & Tarwotjo, I. (1984) Increased risk of respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. American Journal of Clinical Nutrition, 40, 1090-1095
- Sommer, A., Muhilal, Tarwotjo, I., Djunaedi, E. & Glover, J. (1980) Oral versus intramuscular vitamin A in the treatment of xerophthalmia. Lancet, i, 557-559
- Sommer, A., Tarwotjo, I., Hussaini, G., Susanto, D. & Soegiharto, T. (1981) Incidence, prevalence, and scale of blinding malnutrition. Lancet, i, 1407-1408
- Sommer, A., Tarwotjo, I., Hussaini, G. & Susanto, D. (1983) Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. Lancet, ii, 585-588
- Sommer, A., Tarwotjo, I., Djunaedi, E., West, K. P., Loeden, A. A., Tilden, R. & Mele, L. (1986) Impact of vitamin A supplementation on childhood mortality: a randomized controlled community trial. Lancet, i, 1169-1173
- Sommer, A. & West, K. P. (1986) Vitamin A supplementation and child mortality. Lancet, ii, 451-452
- Sommer, A., Wittpenn, J., Venkataswami & Gantira (1985) Conjunctival imprints technique for diagnosing vitamin A deficiency. Note présentée à la dixième réunion de l'International Vitamin A Consultative Group; 14-18 octobre, Hyderabad, Inde
- Stanton, B. F., Clemens, J. D., Wojtyniak, B. & Dhair, T. (1986) Risk factors for developing mild nutritional blindness in urban Bangladesh. American Journal of Diseases of Children, 140, 584-588

- Stoll, B. J., Banu, H., Kabir, I. & Molla, A. (1985) Night blindness and vitamin A deficiency in children attending a diarrhoeal diseases hospital in Bangladesh. Journal of Tropical Pediatrics, 31, 36-38
- Tielsch, J. M. & Sommer, A. (1984) The epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia. Annual Reviews in Nutrition, 4, 183-205
- Tielsch, J. M., West, I. P., Katz, J., Chirambo, M. C., Schwab, L., Johnson, G. J., Tizazu, T., Swartwood, J. & Sommer, A. (1986) Prevalence and severity of xerophthalmia in southern Malawi. American Journal of Epidemiology, 124, 561-568
- Underwood, B. A. & Wallingford, J. (1980) A review of the potential risks and benefits of high dosage supplementation with vitamin A during pregnancy and lactation. Document non publié NUT/80.22, Genève, Organisation mondiale de la Santé
- Vijayaraghavan, K., Rameshwar Sarma, K. V., Pralhad Rao, N. & Vinodini Reddy (1984) Impact of massive doses of vitamin A on incidence of nutritional blindness. Lancet, ii, 149-151
- West, K. P. & Sommer, A. (1984) Periodic, large oral doses of vitamin A for the prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia: a summary of experiences. Washington, D.C. International Vitamin A Consultative Group
- Wittpenn, J. R., Tseng, S. C. G. & Sommer, A. (1986) Detection of early xerophthalmia by impression cytology. Archives of Ophthalmology, 104, 237-239

= = =