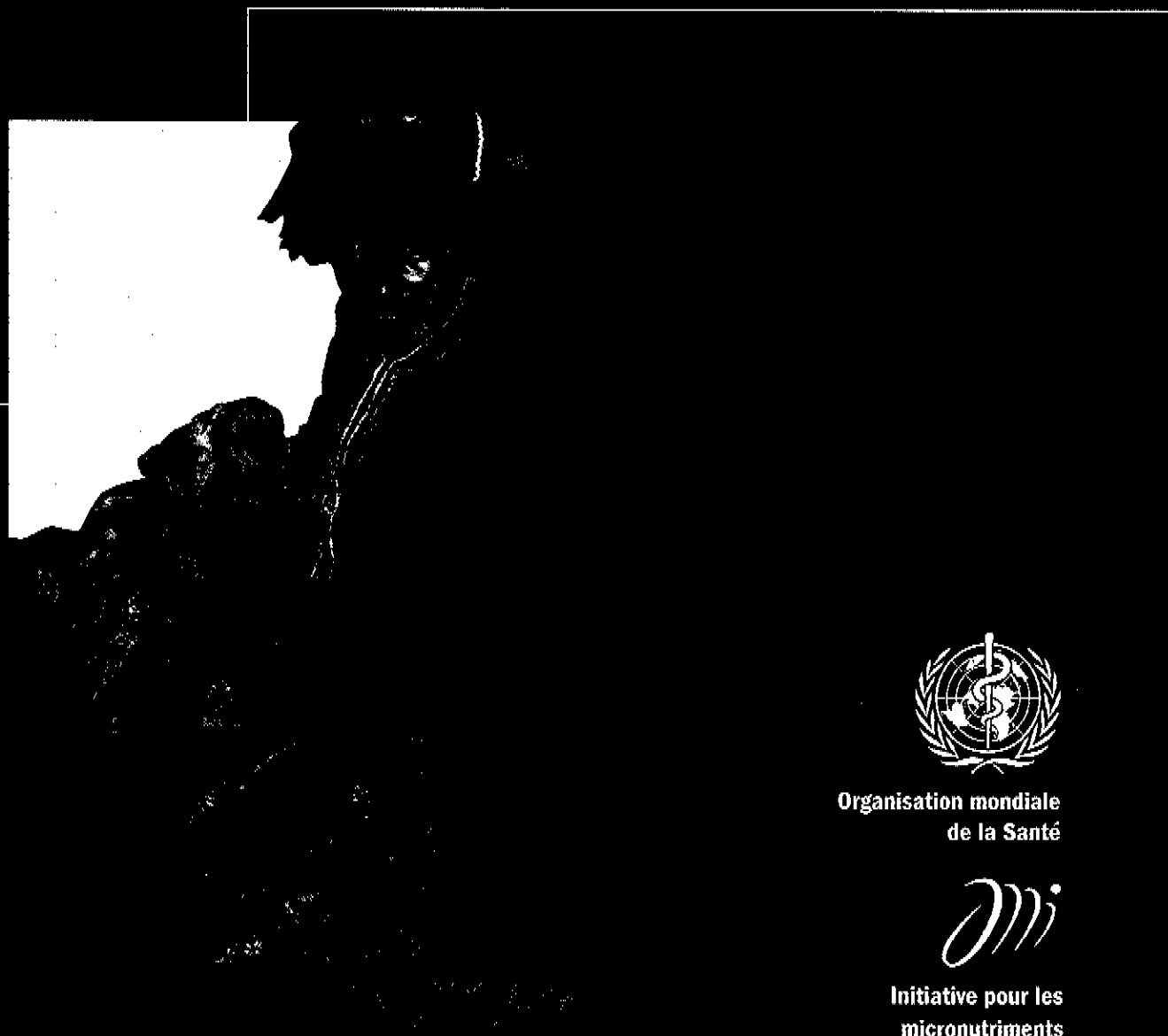


Apports de sécurité en vitamine A pendant la grossesse et l'allaitement

Recommandations et rapport d'une consultation



**Organisation mondiale
de la Santé**



**Initiative pour les
micronutriments**

WHO/NUT/98.4
Original : anglais
Distr. : générale

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

Recommandations et rapport d'une consultation



**Organisation mondiale
de la Santé**

 **Initiative
pour les
micronutriments**

© Organisation mondiale de la Santé, 1998

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation.

S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

Table des matières

Table des matières	i
Abréviations	iv
Remerciements	v
Introduction	1
Recommandations relatives à la supplémentation en vitamine A de la femme pendant la grossesse et les six premiers mois du post-partum et/ou du bébé	3
1. Supplémentation maternelle pendant la grossesse	3
2. Supplémentation de la mère pendant les six premiers mois du post-partum	4
Pour l'ensemble de la population	4
Pour les cas individuels	4
3. Supplémentation directe du nourrisson avant l'âge de six mois	5
4. Supplémentation simultanée de la mère pendant la période d'infécondité du post-partum et du nourrisson avant l'âge de six mois	5
Rapport de la consultation sur les apports de sécurité en vitamine A pendant la grossesse et l'allaitement, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 19-21 juin 1996	7
Objectifs de la consultation	7
Objectif général	7
Objectifs spécifiques	7
Statut vitaminique A pendant la grossesse et l'allaitement	7
Besoins en vitamine A de la mère et du fœtus ou du nourrisson pendant la grossesse et l'allaitement (Dr Kathleen Rasmussen)	7
Les rapports entre le statut vitaminique A de la mère et d'autres paramètres	9
Composition du lait maternel	9
Anémie ferriprive	10
Infection à VIH-1	11

Table des matières *cont.*

Étude de cas de certains pays	12
Bangladesh	12
Inde	12
Gambie	13
Maroc	13
Pays dans lesquels les apports en vitamine A sont généralement supérieurs aux apports recommandés	14
Résumé des discussions	15
Effets tératogènes de la vitamine A chez l'homme	15
Les effets toxiques de la vitamine A sur le développement de l'embryon (Dr Edward Lammer)	16
Mécanisme de l'action tératogène	18
Taux seuils pour une activité tératogène	19
Données extraites des registres régionaux des malformations congénitales	21
Résumé des discussions	22
Déterminants du retour de la fécondité	23
Déterminants physiologiques du retour de la fécondité après l'accouchement et durée de l'infécondité liée à la lactation dans les pays en développement (Dr Kathy I. Kennedy et Dr Alan S. McNeilly)	23
Étude multicentrique parrainée par HRP	26
Données émanant du programme d'enquêtes de démographie et de santé (DHS) sur le risque de conception	26
Étude des données d'expérience dans un pays	27
Résumé des discussions	27
Répercussions pour les politiques et les programmes	28
Recommandations concernant la posologie et la fréquence d'administration	28
1. Supplémentation maternelle pendant la grossesse	28
2. Supplémentation de la mère pendant les six premiers mois du post-partum	29

Table des matières cont.

Pour l'ensemble de la population	29
Pour les cas individuels	30
3. Supplémentation directe du nourrisson avant l'âge de six mois	30
4. Supplémentation simultanée de la mère pendant la période d'infécondité du post-partum et du nourrisson avant l'âge de six mois	31
Besoins dans le domaine de la recherche	31
Points de contact avec les services de santé	33
Scénarios types pour les catégories de population ayant besoin d'une supplémentation	34
Références	36

Tableaux

Tableau 1	Influence du régime alimentaire de la mère sur la teneur en nutriments du lait maternel	10
Tableau 2	Eventail des pourcentages des femmes qui allaitent encore, n'ont pas de règles, pratiquent l'abstinence ou ne sont pas susceptibles de tomber enceintes, par région et par étape du post-partum	25
Tableau 3	Eventail des durées moyennes d'allaitement, d'aménorrhée, d'abstinence et d'absence de risque de grossesse, par région	26
Tableau 4	Estimation mondiale du pourcentage d'accouchements qui ont été précédés de consultations prénatales, et pratiqués à domicile ou en milieu médicalisé ainsi que du niveau de formation des accoucheuses	33
Tableau 5	Estimation des contacts avec les services de santé depuis la naissance jusqu'à la neuvième semaine du post-partum dans 27 pays, par région	34
Tableau 6	Suggestions pour déterminer le programme de supplémentation en vitamine A adapté à un pays donné	35

Annexes

Annexe 1	Liste des participants	37
-----------------	------------------------------	----

Abréviations

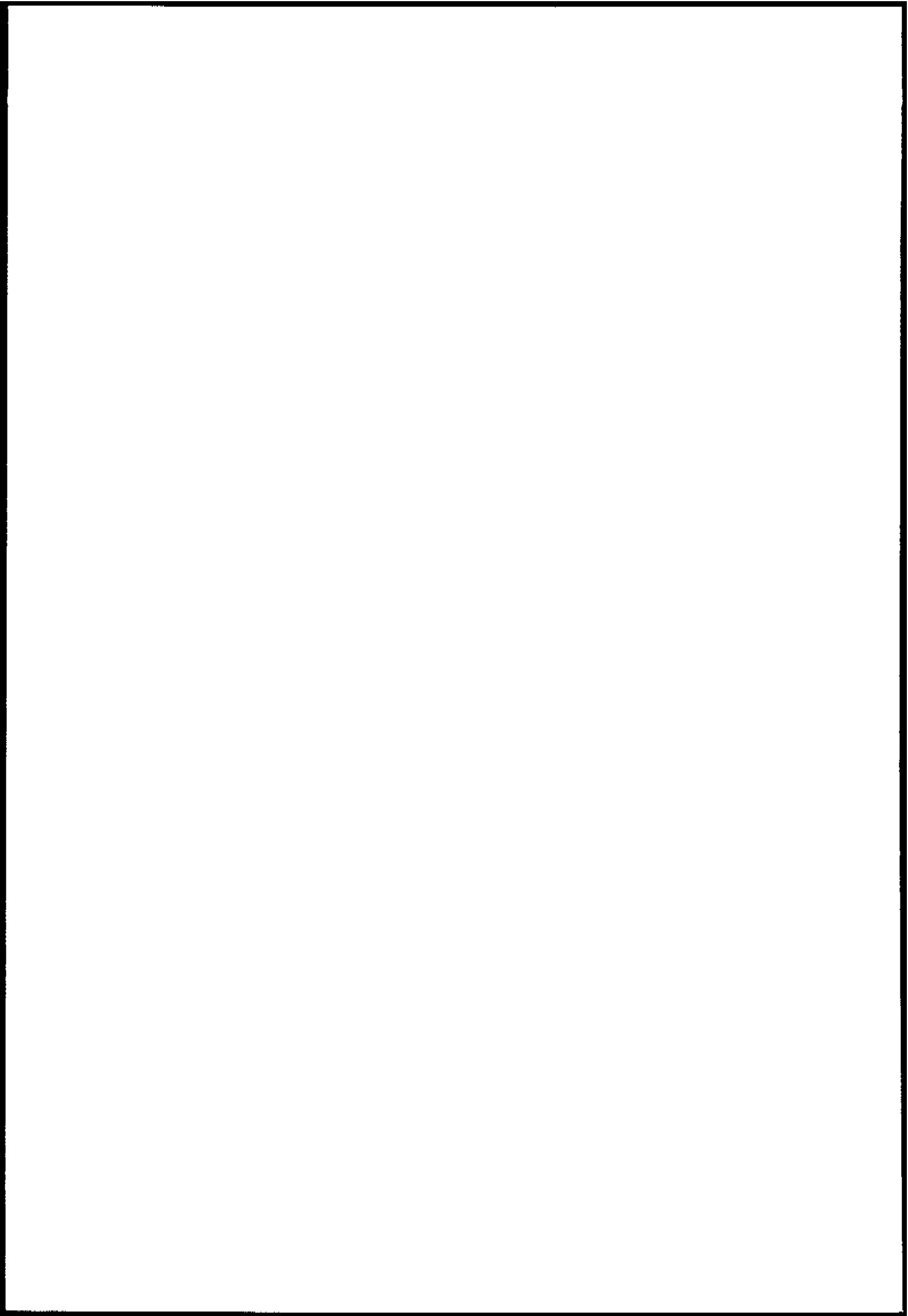
SNC	système nerveux central
DHS	enquêtes de démographie et de santé
ENTIS	Réseau européen de services d'information en tératologie
GnRH	hormone de libération de la gonadotrophine
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
HRP	Programme spécial de Recherche, de Développement et de Formation de la Recherche en Reproduction humaine
UI	unités internationales
MAL	méthode d'aménorrhée de la lactation
HL	hormone lutéinique
RBP-R	protéine de transport du rétinol
AJA	apport journalier alimentaire
ER	équivalent de rétinol
MSG	glutamate monosodé
PNUD	Programme des Nations Unies pour le Développement
FNUAP	Fonds des Nations Unies pour la Population
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
CVA	carence en vitamine A
OMS	Organisation mondiale de la Santé

DHS: Programme d'enquêtes de démographie et de santé, Columbia, Maryland 21045, USA.

Remerciements

L'Organisation mondiale de la Santé exprime sa reconnaissance à l'Agence canadienne de Développement international pour l'appui financier que cette dernière lui a fourni dans le cadre de l'initiative sur les micronutriments et qui lui a permis d'organiser en juin 1996 une consultation sur le dosage adéquat de la vitamine A pendant la grossesse et les six premiers mois du post-partum, et de publier le rapport de cette consultation. L'initiative sur les micronutriments a été lancée en 1992 par ses principaux commanditaires : l'Agence canadienne de Développement international, le Centre de Recherches pour le Développement international, la Banque mondiale, le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance et le Programme des Nations Unies pour le Développement, afin de concourir à une maîtrise durable de la malnutrition par carence en micronutriments.

Nous remercions également le personnel du Programme de Nutrition de l'OMS et, en particulier, le Docteur Barbara Underwood, alors responsable des micronutriments dans le Programme de nutrition de l'OMS, qui a organisé la consultation et participé à l'élaboration du rapport ; Mme Eileen Brown qui s'est occupée du travail de secrétariat et M. James Akre, fonctionnaire technique, qui a apporté son concours à la mise en forme du rapport ainsi qu'à diverses questions d'organisation. Nous tenons aussi à remercier le Docteur Djamil Benbouzid pour la patience qu'il a déployé à relire la traduction française et le Docteur Bruno de Benoist qui a revu l'ensemble du manuscrit.



Introduction

La vitamine A est essentielle à la préservation et au fonctionnement normal des tissus de l'organisme ainsi qu'à la croissance et au développement. C'est également le cas pendant la grossesse, lorsque le fœtus puise dans les réserves de vitamine A de sa mère et après l'accouchement, alors que le nouveau-né se développe rapidement et doit pouvoir trouver les quantités suffisantes de vitamine dans le lait maternel puisqu'il est allaité dans la plupart des cultures. Bien que l'augmentation des besoins soit assez faible pendant la grossesse, dans de nombreux pays où la carence en vitamine A est endémique, les femmes présentent fréquemment des symptômes de carence tels qu'une cécité nocturne, qui persiste pendant le début de la période d'allaitement. Il est probable que le lait maternel des mères carencées ne contient pas suffisamment de vitamine A pour constituer, ou préserver, les réserves en vitamine A des enfants nourris au sein. Le fait que la carence en vitamine A soit reconnue comme un facteur favorisant la mortalité infantile après l'âge de six mois justifie la nécessité d'améliorer le statut vitaminique A de la mère pour favoriser la survie de l'enfant. Cette stratégie pourrait peut-être aussi s'avérer bénéfique pour la santé maternelle, mais cela n'a pas encore été démontré.

Chez l'animal, une carence sévère en vitamine A et un excès de vitamine A ont tous deux des effets tératogènes et sont associés à des issues défavorables de la grossesse. S'il n'est pas encore démontré que des carences peuvent avoir des effets analogues chez la femme, il faut tout de même envisager la possibilité d'un tel risque. Une alimentation assurant un apport adéquat en vitamine A (ni trop, ni trop peu) est le meilleur moyen de répondre aux besoins pendant la grossesse et la période d'allaitement. Toutefois, cela peut s'avérer difficile dans des situations de pauvreté et dans les régions où les aliments ayant une teneur suffisante en vitamine A sont rares et chers. Dans de tels cas, il est recommandé de fournir une supplémentation en vitamine A pendant la grossesse en respectant une posologie et une fréquence d'administration qui permettent de couvrir les besoins des tissus en pleine croissance de la mère et du fœtus sans risque d'effets tératogènes, et de constituer éventuellement des réserves dans le corps de la mère en prévision de l'allaitement. Cela dit, l'administration de doses importantes de vitamine A pour constituer les réserves chez la mère au cours de la grossesse peut soulever des problèmes en raison de la tératogénicité potentielle de la vitamine au cours des premiers mois de la grossesse. Si le risque d'effets tératogènes lié à une consommation excessive de vitamine A en début de grossesse est bien connu, il peut en aller de même des doses excessives administrées aux stades suivants de la grossesse, qui ont peut-être des conséquences non tératogènes pour l'enfant sur le plan comportemental et neuropsychologique. Les effets toxiques, non tératogènes, de l'hypervitaminose A sur le développement n'ont toutefois pas été prouvés. Pour prévenir ce risque, on peut administrer à la mère des doses élevées, non pas pendant la grossesse, mais pendant les premiers mois du post-partum, en partant du principe que les deux méthodes permettront d'améliorer le taux de vitamine A dans le lait maternel et de réduire la mortalité des bébés nourris au sein pendant la première année de vie.

La crainte d'un risque potentiel de tératogénicité est née de la publication d'une étude rétrospective récente de l'administration de vitamine A à des femmes aux Etats-Unis, dans laquelle on a interrogé par téléphone des femmes ayant demandé un diagnostic prénatal, qui avaient ultérieurement donné naissance à des bébés présentant des malformations imputables à des anomalies du développement de la crête neurale (tissus sur lesquels l'acide le 13-cis-rétinoïque a un effet tératogène). Selon les conclusions de cette étude, un apport alimentaire total supérieur à 15 000 UI, ou à 10 000 UI, s'il ne s'agit que d'une supplémentation, accroîtrait le risque de malformations de ce genre. Les apports de cet ordre ne sont pas rares dans les populations des

pays riches dont l'alimentation courante contient des quantités de vitamine A supérieures aux apports recommandés et qui consomment fréquemment des suppléments vitaminiques et/ou des aliments riches en vitamine A préformée telles que le foie. Cette même étude met en doute l'innocuité de la supplémentation en vitamine A des femmes en âge de procréer dont les habitudes alimentaires leur assurent un apport suffisant ou insuffisant en vitamine A.

L'OMS a été priée par ses Etats Membres, par l'UNICEF et par les organisations non gouvernementales d'élaborer des orientations programmatiques sur les manières de supplémenter en vitamine A les femmes en âge de procréer sans les exposer à des risques. Selon les recommandations actuelles de l'Organisation les besoins légèrement accrus en vitamine A pendant la grossesse peuvent être satisfaits par l'alimentation ou par une supplémentation n'excédant pas 10 000 UI par jour pendant toute la durée de la grossesse. En raison des difficultés logistiques associées à la supplémentation quotidienne, certains préconisent une supplémentation hebdomadaire ou mensuelle. Il convient toutefois d'examiner les risques et les avantages, pour la femme enceinte et le fœtus, de donner des suppléments de vitamine A en fonction de la posologie et de la fréquence d'administration et d'évaluer les incidences sur les programmes de ces stratégies, en gardant à l'esprit les avantages qu'une supplémentation peut avoir à long terme, à savoir favoriser une réduction de la mortalité chez l'enfant à naître.

En attendant, l'OMS, l'UNICEF et le groupe consultatif international sur la vitamine A continuent à recommander que, dans les régions où la carence en vitamine A est endémique, des doses massives de vitamine A (200 000 UI) soient données en supplémentation aux femmes allaitantes pendant la période d'infécondité du post-partum qui était encore récemment considérée comme durant quatre à six semaines. Il a été largement démontré que la durée de la période d'infécondité qui suit l'accouchement est influencée par le fait que la femme allaite ou non. On dispose de nouvelles données grâce à une étude multicentrique effectuée par le Programme spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine (HRP), coparrainé par le PNUD, le FNUAP, l'OMS et la Banque mondiale, et grâce aux Enquêtes de démographie et de santé (DHS) concernant l'influence de la réapparition des règles et de l'allaitement au sein et du nombre de contacts avec le système de santé, qui varie par pays. Il convient d'examiner ces données ainsi que toute autre information disponible car elles peuvent être utiles pour le programme, en permettant de repérer des occasions d'administrer pendant le post-partum des doses massives de suppléments de vitamine A sans risque d'effets tératogènes.

A la lumière des considérations ci-dessus, l'OMS a organisé une consultation afin de tenter de déterminer le dosage de vitamine A qui peut être administré sans risque au cours de la grossesse et des six premiers mois du post-partum et d'examiner la politique à mettre en place et ses répercussions pour le programme. On trouvera dans le présent document les recommandations formulées par des experts en nutrition, en tératologie, en physiologie de la reproduction et en études démographiques, qui ont participé à cette consultation et qui ont à la fois l'expérience de la recherche fondamentale et de ses applications en santé publique.

Après les recommandations de la consultation, on trouvera un exposé des considérations scientifiques et programmatiques sur la base desquelles elles ont été adoptées.

Recommandations relatives à la supplémentation en vitamine A de la femme pendant la grossesse et les six premiers mois du post-partum et/ou du bébé

Les participants ont défini quatre stratégies possibles pour l'administration d'une supplémentation en vitamine A à travers des programmes de santé publique, stratégies pour lesquelles il convient d'examiner la posologie et la fréquence d'administration adéquates afin d'éviter tout risque :

1. Supplémentation maternelle pendant la grossesse.
2. Supplémentation de la mère pendant les six premiers mois du post-partum.
3. Supplémentation directe du nourrisson avant l'âge de six mois.
4. Supplémentation simultanée de la mère pendant la période d'infécondité du post-partum et du nourrisson avant l'âge de six mois.

1. Supplémentation maternelle pendant la grossesse

(Soit pendant les 60 jours qui suivent la conception, lorsqu'il existe un risque de tératogénicité, soit après un délai de 60 jours après la conception pour les femmes qui consomment habituellement des doses de vitamine A supérieures ou inférieures aux apports recommandés)

Pour les femmes enceintes, indépendamment de leur statut vitaminique A, la dose quotidienne maximale recommandée en supplémentation pendant toute la durée de la grossesse est de 10 000 UI (3000 µg d'ER).

Lorsque la carence en vitamine A est endémique chez les enfants d'âge préscolaire et que l'alimentation de la mère est carencée en vitamine A, il peut s'avérer bénéfique pour la santé de la mère et du foetus en développement, avec un faible risque d'effets indésirables pour l'un comme pour l'autre, d'administrer :

- un **supplément quotidien** de 10 000 UI de vitamine A maximum (3000 µg d'ER), à n'importe quel stade de la grossesse ;
 - une **supplémentation hebdomadaire** à raison d'un maximum de 25 000 UI de vitamine A (8500 µg d'ER). A cet égard :
 - une dose unique supérieure à 25 000 UI n'est pas recommandée, notamment entre le 15^e et le 60^e jour suivant la conception (jour 0) ;
 - à partir du 60^e jour qui suit la conception, l'opportunité d'administrer une dose unique supérieure à 25 000 UI est contestable. Tout risque de toxicité non tératogène pour le développement de l'embryon devrait normalement diminuer à mesure que la grossesse progresse. Dans le cas d'une femme enceinte qui ne consultera probablement qu'une fois pendant sa grossesse, l'agent de santé doit évaluer les avantages possibles de l'amélioration du statut vitaminique A et le risque potentiel de conséquences néfastes d'une supplémentation (en fonction de l'avancement de la grossesse).
-

Lorsque l'apport habituel en vitamine A est au moins trois fois supérieur aux apports recommandés (environ 8000 UI ou 2400 µg d'ER), l'avantage d'une supplémentation n'est pas prouvé. Par contre, le risque potentiel d'effets secondaires augmente avec des doses plus élevées – à partir de 10 000 UI – en cas de prise régulière d'une supplémentation.

2. Supplémentation de la mère pendant les six premiers mois du post-partum

(Supplémentation sous forme de dose unique supérieure à 25 000 UI, et habituellement de l'ordre de 200 000 UI, pendant la période d'infécondité du post-partum pour les mères vivant dans des régions où la carence en vitamine A est endémique)

Pour l'ensemble de la population

Pour les mères qui n'allaitent pas leur enfant, l'administration d'une supplémentation à doses massives pendant les 28 premiers jours (4 semaines ou 1 mois) du post-partum est recommandée et ne présente aucun risque. En effet, si le risque de conception à ce stade est mal connu, le retour de la fécondité ne se produit pas généralement avant cinq à dix semaines. Au-delà de six semaines, par conséquent, les mères qui n'allaitent pas leur enfant ne devraient pas recevoir plus de 10 000 UI par jour. La supplémentation directe avant l'âge de six mois, du bébé qui n'est pas nourri au sein et ne reçoit pas de substituts du lait maternel enrichis, à raison de 50 000 UI (15 000 µg d'ER) est la méthode recommandée la plus sûre pour répondre à ses besoins en vitamine A.

Les mères qui allaitent leurs enfants se trouveront bien d'une supplémentation à dose massive pendant les 60 premiers jours (8 semaines ou 2 mois) du post-partum, ainsi que les enfants qu'elles allaitent car ils trouveront une quantité plus importante de vitamine A dans le lait maternel. Le risque de grossesse est lié à la reprise du cycle de la mère allaitante. Dès le retour de couches, celle-ci est considérée comme féconde. Si les règles n'ont pas réapparu, le risque de grossesse augmente après 60 jours, et peut dans certains cas atteindre 1 à 2 % après le sixième mois du post-partum. Dans certaines régions à très haut risque (par exemple lorsque la prévalence de symptômes cliniques de carence en vitamine A chez les mères est élevée), où le pourcentage de contacts avec les services de santé est élevé entre la 8^e et la 12^e semaine, le risque inhérent à une prolongation de la supplémentation massive de la 8^e jusqu'à la 12^e semaine (où le taux estimatif de conception se situe aux alentours de 2,8 %) peut être compensé par les avantages importants que cela présente pour la mère (suppression des symptômes) et pour l'enfant nourri au sein (apports accrus en vitamine A par le lait maternel et, par conséquent, probabilité accrue d'une diminution du risque de mortalité).

Pour les cas individuels

Dans le cas des mères qui n'allaitent pas leur enfant, une supplémentation doit être administrée dans les 28 jours qui suivent l'accouchement; on peut aussi administrer une supplémentation directement au nourrisson.

Pour les mères qui allaitent leur enfant :

- si elles utilisent une méthode de contraception fiable, la supplémentation peut être administrée à tout moment ;
- pour celles qui pratiquent l'abstinence pendant le post-partum, administrer une supplémentation à tout moment ;
- si les règles n'ont pas réapparu, administrer une supplémentation pendant les six premiers mois du post-partum ;
- si le cycle a repris, administrer une supplémentation à la mère au moment de la prochaine menstruation (qui indique qu'il n'y a pas eu conception) ou à l'enfant.

3. Supplémentation directe du nourrisson avant l'âge de six mois

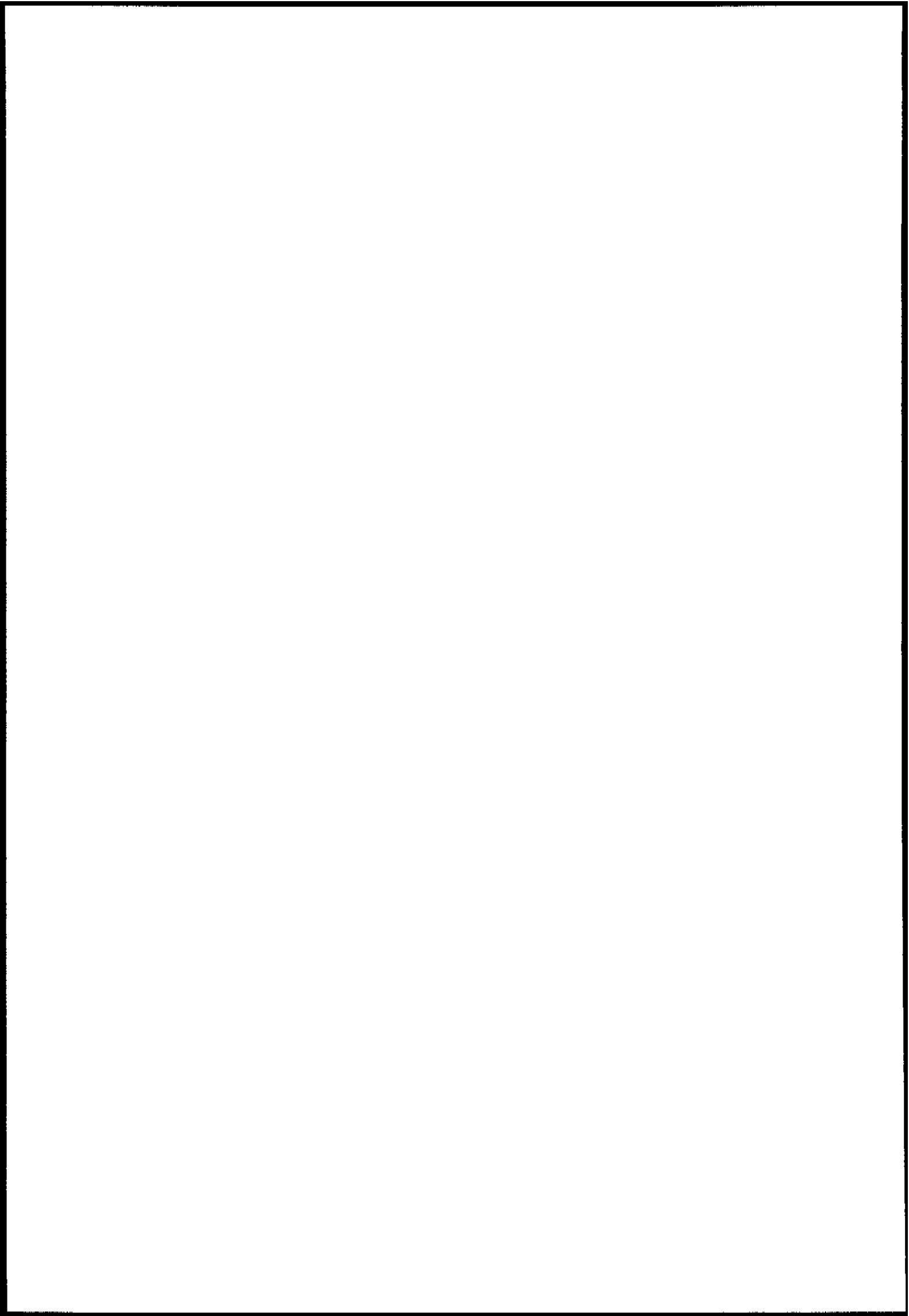
(Dans les régions où la carence en vitamine A est endémique)

On ne possède pas suffisamment de preuves des avantages d'une supplémentation directe des **bébé**s **nourris au sein** avant l'âge de six mois. Des études sont en cours pour tenter de comparer les avantages et les risques de l'administration d'une dose unique de 50 000 UI (15 000 μ g d'ER) à la naissance ou par la suite, ou de plusieurs doses de 25 000 UI (7500 μ g d'ER).

Il convient d'administrer aux bébés qui ne sont **pas nourris au sein** et ne reçoivent pas de substituts du lait maternel enrichis, une supplémentation de 50 000 UI, de préférence vers l'âge de deux mois ou, en tout cas, avant l'âge de six mois. On peut aussi leur administrer deux doses de 25 000 UI, à un intervalle d'un mois ou davantage.

4. Supplémentation simultanée de la mère pendant la période d'infécondité du post-partum et du nourrisson avant l'âge de six mois

A ce jour, on ne possède pas suffisamment d'informations pour formuler des recommandations définitives à l'intention des programmes concernant les inconvénients et les avantages de ce mode de supplémentation pour les nourrissons. Une étude est actuellement réalisée dans trois pays sous l'égide de l'OMS pour tenter d'éclaircir la question et les résultats de cette étude devraient être disponibles dans le courant de l'année prochaine.



Rapport de la consultation sur les apports de sécurité en vitamine A pendant la grossesse et l'allaitement

Genève, Organisation mondiale de la Santé, 19-21 juin 1996

Objectifs de la consultation

Objectif général

Passer en revue les informations disponibles et parvenir à un consensus sur la posologie adéquate et sur les occasions de consultation à la faveur desquelles des suppléments de vitamine A peuvent être administrés sans danger pendant la grossesse et la période de l'allaitement.

Objectifs spécifiques

1. Passer en revue les signes de carence en vitamine A observés chez les femmes enceintes et allaitantes, dans les pays où, selon l'OMS, il existe un problème de santé publique parmi les enfants d'âge préscolaire et faire la synthèse des informations recueillies dans les programmes actuellement en vigueur à l'intention des femmes enceintes ou allaitantes.
2. Examiner les données disponibles sur la durée de la période d'infécondité du post-partum et sur l'influence des pratiques actuelles et traditionnelles d'allaitement au sein ainsi que d'autres facteurs concernant la mère ou le nourrisson à cet égard.
3. Examiner les données disponibles sur le risque d'effets tératogènes chez l'homme de la consommation aussi bien insuffisante qu'excessive de vitamine A.
4. Examiner les avantages démontrés d'une amélioration du statut vitaminique A de la mère pendant la grossesse et l'allaitement, en les comparant avec les avantages d'une supplémentation directe du nourrisson pendant les six premiers mois après la naissance.
5. Examiner les incidences sur les programmes des recommandations compte tenu de la diversité des contacts possibles avec les services de santé pendant la grossesse et les six premiers mois du post-partum.

Statut vitaminique A pendant la grossesse et l'allaitement

Afin de fournir des orientations sur des moyens sûrs et efficaces d'améliorer le statut vitaminique A des mères et des nourrissons, la consultation a passé en revue les informations actuellement disponibles sur les besoins en vitamine A de la femme enceinte et du fœtus ainsi que de la femme allaitante et de son nourrisson. Une certaine quantité de vitamine A est, certes, indispensable pour garantir à la grossesse une issue favorable, cependant, un excès, aussi bien qu'une carence importante, en vitamine A ont des effets tératogènes. On trouvera ci-après un bref compte rendu des informations rassemblées dans le cadre de cette revue.

Besoins en vitamine A de la mère et du fœtus ou du nourrisson pendant la grossesse et l'allaitement (Dr Kathleen Rasmussen)

Des symptômes de carence en vitamine A (cécité nocturne) ont été observés chez des femmes enceintes, en particulier dans le sous-continent indien. Ce problème est associé à un statut socioéconomique précaire, à une parité élevée, chez les femmes en âge de procréer qu'elles soient jeunes ou plus âgées et à une consommation insuffisante d'aliments contenant de la vitamine A.

La vitamine A et ses composés passent de l'organisme de la mère à celui du fœtus par l'intermédiaire du placenta. A partir d'études effectuées sur l'animal, on a découvert que ce transfert réagit à l'apport, massif ou régulier, de vitamine A dans l'organisme de la mère. L'administration de faibles doses (0,2-8,4 μmol , soit environ 200-8000 UI¹) de vitamine A aux femmes enceintes accroît leur concentration plasmatique de rétinol. Aucune malformation congénitale n'a été signalée avec de telles doses, ce qui n'aurait d'ailleurs pas pu se produire du fait que dans toutes les études ces doses ont été administrées après l'achèvement de l'embryogénèse. On ne connaît pas exactement la dose quotidienne ou hebdomadaire qui peut être administrée sans danger aux femmes enceintes. Elle pourrait dépendre en partie des réserves hépatiques de vitamine A de la femme. Des doses massives de vitamine A préformée n'ont jamais été administrées de façon systématique aux femmes enceintes et, par conséquent, on ne connaît pas les effets qu'une telle stratégie de supplémentation pourrait avoir sur la santé de la mère et du fœtus. Il est certain toutefois que l'administration massive de vitamine A est déconseillée pendant la période périconceptionnelle.

Des signes de carence en vitamine A (cécité nocturne) ont été observés chez des femmes allaitantes dans le sous-continent indien et en Asie du Sud-Est et on a relevé des taux très bas de rétinol dans le lait de femmes indiennes et indonésiennes. Cette situation a plus de chances de se produire si durant la première grossesse la cécité nocturne s'est déjà manifestée. La vitamine A est transférée dans le lait à la fois par la protéine de transport du rétinol (RBP) et par les transporteurs de la vitamine A associés aux chylomicrons, c'est à dire respectivement le rétinol et l'ester de rétinyle. La vitamine A associée aux chylomicrons peut être un mode de transfert particulièrement efficace chez les femmes qui ingèrent régulièrement de faibles doses de vitamine (notamment grâce aux programmes d'enrichissement des aliments) ou en absorbent périodiquement des doses massives.

Qu'elle soit ingérée quotidiennement à faibles doses ou périodiquement à doses massives, la vitamine A augmente la concentration de rétinol dans le lait maternel. Des doses massives, c'est-à-dire jusqu'à 312 μmol (300 000 UI), administrées à des femmes allaitantes au cours des premières semaines du post-partum, ont eu des effets bénéfiques aussi bien pour la mère que pour le nourrisson pendant au moins six mois. La quantité maximale de vitamine qui peut être administrée sans risque pendant cette période n'est pas connue. Elle pourrait être supérieure aux 312 μmol qui ont été utilisés avec succès, cependant il faudra effectuer des études supplémentaires,

¹ Les concentrations de vitamine A préformée sont généralement exprimées en différentes unités. Dans le présent rapport, les concentrations en équivalent de vitamine A (équivalent rétinol [ER]) sont définies comme suit :

$$1 \text{ ER} = 1 \mu\text{g sur l'ensemble des transrétinol} = 0,0035 \mu\text{mol} = 3,33 \text{ UI}$$

$$1 \mu\text{mol} = 286 \mu\text{g de rétinol} = 951 \text{ UI.}$$

En outre, la plupart des suppléments sont disponibles sous forme de palmitate de rétinyle ou d'acétate de rétinyle, dont le poids correspond à 1,83 fois pour le premier et 1,15 fois pour le second celui du rétinol (par exemple 60 mg de rétinol = 110 ml de palmitate de rétinyle = 69 mg d'acétate de rétinyle, et ils ont tous trois une activité de 200 000 UI).

portant sur la surveillance des métabolites du rétinol, avant de pouvoir recommander des doses uniques plus élevées. Si le nourrisson reçoit en outre directement une supplémentation en vitamine A, cet élément doit être pris en considération dans le calcul de la quantité qui sera administrée à la mère.

Les réserves hépatiques de vitamine A sont très limitées à la naissance. Elles sont multipliées par soixante au cours des six premiers mois de la vie grâce au lait maternel qui est la principale, sinon l'unique source de vitamine A du régime alimentaire du nourrisson. Pour augmenter cet apport de vitamine A, on peut fournir une supplémentation au nourrisson soit directement, soit par l'intermédiaire de sa mère. Les deux méthodes ne comportent pas de risque. Des doses massives allant jusqu'à 52 μmol (50 000 UI) ont été administrées à des nouveau-nés. Dans une étude, cette dose a fait reculer la mortalité infantile. D'autres études portant sur des doses identiques ou inférieures administrées en deux ou trois fois quelque temps après la naissance, mais avant l'âge de six mois, n'ont pas permis de constater une réduction de la mortalité ou de la morbidité infantile dans des populations où l'allaitement au sein prédomine.

On ne possède pas suffisamment d'information à l'heure actuelle pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'administration simultanée de vitamine A à la mère et au nourrisson.

Les rapports entre le statut vitaminique A de la mère et d'autres paramètres

Composition du lait maternel

Le régime alimentaire de la mère influe sur les taux de plusieurs vitamines et sels minéraux dans le lait maternel, et notamment celui de la vitamine A (Tableau 1). Des études épidémiologiques de produits alimentaires enrichis en vitamine A tels que le glutamate monosodé (GMS) et le sucre, et des essais d'intervention avec une supplémentation à dose massive des mères peu après la naissance démontrent l'existence d'un lien entre le régime alimentaire et la composition du lait maternel. Le transfert de la vitamine A du sang de la mère dans le lait dépend essentiellement des taux de rétinol-RBP dans l'organisme de la mère et peut-être aussi des taux des esters de rétinyle solubilisés par les chylomicrons obtenus peu après l'administration d'une dose massive de vitamine A. Le rétinol contenu dans le lait maternel se présente principalement sous la forme d'esters de rétinyle et détermine la teneur en graisses du lait maternel. Une carence en zinc chez la mère, une malnutrition protéino-énergétique et des conditions qui peuvent déclencher des réactions aiguës (telles les maladies infectieuses) ont toutes pour effet de faire baisser les taux de RBP et engendrent, de ce fait, une réduction des taux sériques de vitamine A, c'est-à-dire de rétinol-RBP, qui peut limiter la quantité de rétinol transférée dans le lait.

Tableau 1. Influence du régime alimentaire de la mère sur la teneur en nutriments du lait maternel

Nutriments les plus influencés	Nutriments les moins influencés
Acides gras	Protéines
Vitamine A	Lipides
Vitamine D	Glucides
Vitamine E	(lactose)
Vitamine K	Calcium
Thiamine	Magnésium
Riboflavine	Folate
Vitamine B ₆	Fer
Vitamine B ₁₂	Zinc
Sélénium	Cuivre
Iode	Manganèse

Anémie ferriprive

Chez les sujets anémiques et qui présentent en outre une carence en vitamine A, la supplémentation en fer ne déclenche pas une production d'hémoglobine. Des données provenant de la banque de données mondiale de l'OMS sur l'anémie chez les femmes en âge de procréer, y compris les femmes enceintes et les femmes allaitantes, montrent que cette affection se rencontre principalement dans les pays où l'on observe en même temps des carences en vitamine A parmi les enfants d'âge préscolaire. Il est probable que, dans ces mêmes pays, les femmes ont un statut vitaminique A insuffisant. En effet, la plus forte prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes – jusqu'à 78 % de cette population – se rencontre en Asie du Sud-Est, où la prévalence de la carence en vitamine A est aussi la plus élevée. On a récemment constaté le même phénomène chez des femmes allaitantes indonésiennes carencées en fer dont la capacité de production d'hémoglobine en réponse à une supplémentation en fer était réduite d'environ 30 % en raison de leur carence en vitamine A.

Les participants à la consultation ont fait observer que, dans nombreux pays de la Région de l'Asie du Sud-Est, et notamment en Inde, la forte prévalence de l'anémie s'explique par la faible biodisponibilité du fer présent dans l'alimentation habituelle et par le fait que dans les programmes de supplémentation les doses de fer sont limitées. Dans ces conditions – que l'on retrouve probablement dans toutes les régions caractérisées par une forte prévalence de l'anémie – il est essentiel d'utiliser un fer de bonne biodisponibilité pour lutter contre l'anémie. Par conséquent, ce n'est pas en administrant uniquement de la vitamine A que l'on parviendra à résoudre le problème de l'anémie : il faut aussi améliorer simultanément la quantité de fer biodisponible.

Infection à VIH-1

Selon certaines données sur des femmes enceintes infectées par le VIH en Afrique, il semblerait que leurs réserves de vitamine A soient très limitées (rétinol sérique inférieur à $1,05 \mu\text{mol/l}$ [$30 \mu\text{g/dl}$]). Au Kenya, au Malawi et en Afrique du Sud, où on a évalué le statut vitaminique A de ces femmes, on estime que 52 à 63 % d'entre elles présentent une carence en vitamine A. Au Malawi, la carence vitaminique A est associée à une augmentation de la transmission verticale du VIH-1, à une mortalité infantile plus élevée, à de faibles poids de naissance et à une mortalité maternelle accrue. Au Kenya, les femmes allaitantes infectées par le VIH présentant de graves carences en vitamine A (rétinol sérique $<0,70 \mu\text{mol/l}$ [$20 \mu\text{g/dl}$]) sont davantage susceptibles d'avoir des cellules infectées par le VIH dans leur lait. Ces observations ne sauraient toutefois démontrer le rôle de la carence en vitamine A dans la transmission du VIH, car un taux limité de vitamine A sérique peut être le signe de la gravité d'une infection ou d'autres facteurs de risque.

Pour pouvoir établir un lien de cause à effet, il faudrait réaliser des essais cliniques en administrant une supplémentation en vitamine A aux femmes enceintes infectées par le VIH. Actuellement, trois essais de ce genre, au moins, sont en cours de réalisation : au Malawi, en Afrique du Sud et en République-Unie de Tanzanie. Ils consistent à administrer une dose quotidienne de vitamine A, ou de placebo, pendant le troisième trimestre de la grossesse. Au Malawi, la vitamine A est distribuée sous forme d'une dose de 10 000 UI de palmitate de rétinyle ($5500 \mu\text{g d'ER}$), tandis qu'en Afrique du Sud et en Tanzanie, la supplémentation porte sur 5000 UI ($2750 \mu\text{g d'ER}$) de palmitate de rétinyle et 30 mg de bêta-carotène. Dans les trois pays, des doses de 200 000 UI (110 mg d'ER) de vitamine A ou un placebo seront données aux femmes au moment de l'accouchement.

L'innocuité d'une supplémentation en vitamine A des femmes infectées par le VIH-1 a été mise en question. Deux études ont été réalisées *in vitro*, la première a montré que l'acide rétinoïque avait pour effet d'accroître la répllication du VIH-1, la seconde, qui avait été réalisée dans des conditions de cultures cellulaires différentes, a abouti aux conclusions inverses. La question de savoir si la vitamine A accroît la charge virale pour le VIH-1 présente un intérêt certain, car bon nombre de femmes de pays dans lesquels la population est carencée en vitamine A peuvent être choisies pour recevoir une supplémentation alors qu'elles sont peut-être infectées par le VIH. Une étude préliminaire réalisée en Afrique du Sud n'a pas révélé d'augmentation de la charge virale pour le VIH-1 avec l'administration à des femmes enceintes d'une faible dose quotidienne de vitamine A au cours du troisième trimestre de la grossesse et d'une dose de 200 000 UI à l'accouchement. Ces résultats demandent encore à être vérifiés.

Les participants ont recensé les questions qui nécessitent des recherches supplémentaires en raison de leurs graves répercussions sur les programmes, à savoir :

- comment optimiser le transfert de vitamine A dans le lait maternel ;
- quelles sont les caractéristiques de l'état de santé de la mère (par exemple: d'autres carences en nutriments ou d'autres affections) qui peuvent gêner le transfert ;
- la concentration en vitamine A dans la glande mammaire a-t-elle une incidence sur la teneur du lait maternel en vitamine A ;

- des pics d'esters de rétinyle ou de métabolites du rétinol dans le lait maternel correspondent-ils à des pics d'esters de rétinyle solubilisés par les chylomicrons dans le sang et, dans ce cas, pendant combien de temps ces valeurs restent-elles élevées ?

Cette dernière question présente un intérêt particulier en termes de programme, car il s'agit de savoir s'il serait opportun, après une supplémentation à dose massive de la mère, de retarder pendant quelque temps l'allaitement au sein afin de minimiser tout risque éventuel, encore inconnu, pour le bébé, lié à des concentrations de métabolites du rétinol trop élevées pour son organisme.

Etude du cas de certains pays

De brefs comptes rendus des résultats obtenus par des programmes nationaux au Bangladesh, en Gambie, en Inde et au Maroc ont été présentés aux participants. Ces exposés ainsi que les débats auxquels ils ont donné lieu témoignent de la diversité des situations dans lesquelles les programmes de supplémentation destinés aux femmes enceintes et allaitantes sont, ou devraient éventuellement être mis en oeuvre,

Bangladesh

Il n'existe actuellement au Bangladesh aucun programme national de supplémentation systématique en vitamine A s'adressant aux femmes. Près de 80 % des accouchements dans les zones rurales sont pratiqués à domicile et aucun contact n'a lieu entre les agents de santé et les mères avant la neuvième semaine du post-partum. Un tiers seulement des accouchements à domicile sont assistés par des accoucheuses qualifiées. Dans de telles conditions, il est difficile d'assurer une supplémentation adaptée aux besoins des femmes enceintes et allaitantes par l'intermédiaire d'un programme national mis en oeuvre par les services de santé. La seule possibilité serait d'ajouter une capsule de vitamine A dans les "trousses d'accouchement" lorsque ces dernières sont utilisées. Cette méthode a été expérimentée pendant quelques temps avec succès dans la région de Matlab au Bangladesh. Cependant, avant de pouvoir recommander sa généralisation, il convient d'effectuer des études de coût/efficacité.

Inde

Les données en provenance de l'Inde révèlent que, contrairement à l'anémie, la carence en vitamine A au cours de la grossesse n'est pas associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité maternelles. C'est pourquoi il n'existe actuellement aucun programme de supplémentation universel à l'intention des femmes enceintes. Dans les zones rurales, la plupart des accouchements ont lieu à domicile et il n'y a aucun contact entre les mères et les services de santé pendant les huit premières semaines suivant la naissance, où une supplémentation en vitamine A à doses élevées pourrait être administrée sans risque. De ce fait, la supplémentation ciblée des femmes allaitantes qui contactent les services de santé avant la neuvième semaine du post-partum n'est pas encouragée en Inde. Actuellement, les besoins des nourrissons en vitamine A sont couverts par l'administration, à l'âge de neuf mois, d'une dose de 100 000 UI à l'occasion de la vaccination contre la rougeole.

Les programmes de supplémentation en vitamine A associée à la vaccination pendant la petite enfance doivent être renforcés par des programmes de surveillance de la croissance ou d'autres programmes susceptibles de maintenir des contacts périodiques permettant d'administrer une supplémentation. En effet, la supplémentation est nécessaire lorsque le régime alimentaire ne fournit pas un apport suffisant en vitamine A pour assurer l'avantage potentiel d'une réduction de la mortalité pendant la période préscolaire où l'enfant est vulnérable. Certes, les rendez-vous "vaccination" des enfants ne permettent pas de couvrir les besoins de la mère, à moins d'associer la supplémentation à une vaccination par le BCC ou un rappel antitétanique dans les 8 à 12 semaines qui suivent l'accouchement. Par contre, il faudrait profiter du fait que certaines femmes allaitantes viennent consulter les services de santé dans les huit semaines qui suivent l'accouchement pour leur administrer une supplémentation ciblée.

Gambie

En Gambie, bien que l'apport de vitamine A dans le régime alimentaire soit peu élevé et variable selon les saisons, et ne contienne pratiquement aucune vitamine préformée, les signes biochimiques (tels que des concentrations sériques de rétinol relativement basses) ou fonctionnels (cécité nocturne) de carence chez les femmes enceintes et allaitantes sont rares. L'administration quotidienne sous surveillance d'une faible dose de vitamine A (inférieure à l'équivalent de l'apport recommandé) pendant plusieurs mois n'a toutefois produit qu'une faible augmentation des taux de rétinol dans le sérum aussi bien que dans le lait maternel. Par conséquent, il semble qu'une augmentation de l'apport en vitamine A du régime alimentaire serait préférable à une supplémentation pour éviter un statut vitaminique A déficitaire. A cet effet, une méthode particulièrement adaptée à la région consisterait à améliorer tout au long de l'année la disponibilité en vitamine A en augmentant l'offre de mangues sèches dans les communautés rurales.

Maroc

La situation du Maroc est encore différente. On ne possède aucune information récente sur le statut vitaminique A de différents groupes vulnérables potentiels du pays. Par conséquent, avant d'envisager l'adoption d'un programme, il faut procéder à une étude systématique (une analyse de situation) pour recenser les populations cibles pour lesquelles des programmes sont peut-être nécessaires (enfants, femmes enceintes et allaitantes, ou les deux) et déterminer si le (ou les) groupe(s) cible(s) en question est (sont) couvert(s) par les services de santé ou a (ont) accès à ces services (par exemple, quel est le pourcentage des femmes suivies en consultations prénatales, quelle est la proportion respective des accouchements à domicile et des accouchements assistés et quelle est la couverture vaccinale chez les enfants). Sur la base de ces renseignements, il est possible de concevoir des programmes qui utilisent au mieux les établissements de santé et les autres points de contact entre la population et les services de santé afin de garantir la couverture la plus large du groupe cible pendant la période où il est vulnérable. Ce n'est que de cette façon que l'on pourra adapter la posologie et la fréquence d'administration souhaitables à l'infrastructure existante pour garantir l'apport nécessaire en vitamine A aux groupes vulnérables.

Pays dans lesquels les apports en vitamine A sont généralement supérieurs aux apports recommandés

Plusieurs pays d'Europe, ainsi que le Japon et les Etats-Unis, se sont inquiétés des conséquences néfastes possibles d'un excès de vitamine A dû au fait que beaucoup de gens consomment régulièrement des doses de vitamine A supérieures aux apports recommandés. L'une des questions les plus sensibles est la consommation de foie pendant la grossesse. Une étude récemment effectuée au Royaume-Uni a établi une comparaison entre des quantités équivalentes de vitamine A (par exemple, 50 et 150 mg, soit environ 165 000 et 500 000 UI) administrées en supplémentation ou sous forme de foie de veau cuit, qui ont entraîné des modifications sensibles du métabolisme. Les pics sériques de métabolites potentiellement tératogènes produits dans le foie ont été nettement inférieurs et se sont produits plus tard qu'avec une supplémentation. La consultation a examiné un rapport établi par la France qui illustre ce type de situation.

Ainsi que le révèlent des études nutritionnelles réalisées en France, les apports en vitamine A sont probablement supérieurs aux doses nécessaires, en particulier parmi les femmes en âge de procréer, à l'exception peut-être d'une catégorie croissante de la population qui vit dans des conditions économiques précaires. Près de 60 % de la vitamine A ingérée dans l'alimentation est extraite des caroténoïdes, les 40 % restants provenant de sources préformées. Certains aliments contiennent de la vitamine A préformée (par exemple, le foie d'animal) et, bien qu'ils soient consommés en faibles quantités, ils ont le pouvoir d'augmenter considérablement les réserves totales, au point de les rendre tératogènes pour certaines femmes enceintes qui consomment fréquemment du foie. On a enregistré en France des concentrations de 100 000 UI/100 g de foie (30 000 µg d'ER/100 g), voire plus élevées. Ceci est dû au fait que la nourriture de ces animaux est enrichie en vitamines. La France et l'Union européenne se sont récemment alarmées de cette situation et ont décidé de diminuer la quantité de vitamine A ajoutée à la nourriture des animaux, ce qui a permis de réduire effectivement les teneurs en vitamine A du foie d'animal. Ces mesures de contrôle ont donc été maintenues.

La supplémentation en vitamine A est aussi une source de préoccupation en France, car la consommation de vitamines semble aller en augmentant. Afin d'assurer une meilleure protection contre le risque de tératogénécité et d'hypervitaminose A, on a décidé récemment de limiter l'activité des suppléments en vitamine A mis à la disposition de la population jusqu'à l'équivalent d'une dose recommandée, c'est-à-dire 1000 µg/unité. Il s'agit d'une mesure de précaution, car on n'a constaté aucune augmentation des cas de tératogénécité signalés en France susceptibles d'être associée à un apport excessif de vitamine A dans l'alimentation pendant une certaine période. Cette conclusion a fait suite à une étude réalisée sur 1200 femmes enceintes parmi lesquelles on n'a trouvé aucun risque accru de malformation qui soit significatif du point de vue statistique et que l'on puisse associer à apport plus important en vitamine A (dans l'alimentation et en supplémentation). Cela dit, comme ces cas sont rares, les conclusions de cette étude doivent être interprétées avec une certaine prudence, car on peut mettre en question la façon dont elle a été conçue et/ou son intérêt statistique.

Ainsi, la France a étudié les effets nocifs potentiels d'un excès de vitamine A, en particulier chez les femmes en âge de procréer et mis en place des mesures de réglementation afin de réduire ces risques au minimum. Ces mesures consistent non seulement à réduire la teneur en vitamine A de l'alimentation du bétail et à limiter à une dose recommandée par unité la concentration de vitamine A dans les suppléments, mais aussi à mettre en place des groupes de scientifiques pour assurer une surveillance coordonnée de la situation. Des mesures analogues devraient être envisagées dans d'autres pays où les apports en vitamine A sont généralement supérieurs à l'apport recommandé.

Résumé des discussions

Si la mère jouit d'un statut vitaminique A correct, elle est protégée ainsi que son fœtus et son nouveau-né des conséquences néfastes qui peuvent résulter d'un apport insuffisant ou excessif en vitamine A. Pour que ce statut demeure équilibré, les apports doivent respecter les apports recommandés. Lorsque les apports habituels sont jusqu'à trois fois plus élevés que ceux recommandés, l'utilité d'une supplémentation au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement n'a pas été démontrée. Lorsque les apports courants en vitamine A sont insuffisants, une femme enceinte peut ingérer quotidiennement 10 000 UI de vitamine A sous forme d'aliments et/ou de suppléments ou 25 000 UI par semaine, sans risque et avec profit pour elle-même et pour son fœtus. On peut sans risque administrer une dose élevée de vitamine A sous forme de supplément aux femmes allaitantes pendant la période d'infécondité du post-partum, à raison de 200 000 à 300 000 UI, ce qui aura pour effet de maintenir les concentrations dans le lait maternel pendant au moins 6 mois.

Dans les régions où les prévalences de l'anémie ferriprive et de la carence en vitamine A sont élevées, des suppléments de vitamine A permettront d'améliorer l'efficacité de la supplémentation en fer chez la mère mais ne sauraient remplacer l'activité prophylactique du fer. Les études en cours n'ont pas encore prouvé l'avantage pour la mère, le fœtus et le nouveau-né de suppléments administrés aux mères infectées par le VIH-1 qui sont carencées en vitamine A.

Les résultats de certaines observations semblent indiquer que la vitamine A contenue dans les aliments qui en sont particulièrement riches (tels que le foie d'animal) serait utilisée d'une autre manière que les suppléments de vitamine A préformée qui ont la même équivalence en rétinol. Cette thèse est encore à confirmer. Cela dit, il faudrait encourager les pays dans lesquels la consommation moyenne de vitamine A par les femmes enceintes est trois fois plus élevée que les apports recommandés à surveiller et limiter les concentrations de vitamine A dans le foie d'animal. La consommation occasionnelle de foie d'animal par une femme enceinte (une tranche de foie de 50 à 70 g une fois par semaine ou moins) ne présente aucun risque tératogène sérieux et constitue en même temps une source précieuse d'autres nutriments tels que le fer et l'acide folique.

Effets tératogènes de la vitamine A chez l'homme

Des études réalisées chez l'animal ont démontré les effets tératogènes que pouvaient avoir sur le développement embryonnaire aussi bien une carence qu'un apport excessif en vitamine A. En ce qui concerne l'espèce humaine on ne possède guère de données sur l'existence d'un lien direct entre des anomalies du développement de l'embryon et la consommation par des femmes enceintes, au début de leur grossesse, de doses élevées de vitamine A préformée sous forme de

rétinol ou d'esters de rétinyle. Cependant, les effets tératogènes des métabolites de la vitamine A présents dans la nature tels que l'acide trans-rétinoïque, l'acide 13-cis rétinol et leurs oxo-dérivés ont été amplement traités dans des études de cas relatifs à des femmes ayant absorbé des doses élevées de dérivés d'acide rétinol préformé au cours des six premières semaines de leur grossesse. Il ressort des nombreuses études épidémiologiques consacrées à cette question que la supplémentation en vitamine A n'a aucun effet tératogène dans l'espèce humaine après les six premières semaines de grossesse. Il existe encore d'autres études sur les effets toxiques non tératogènes de la vitamine A sur le développement. Une analyse des connaissances actuelles sur les effets toxiques d'une carence ou d'un apport excessif en vitamine A pendant la grossesse sur le développement de l'embryon a été présentée aux participants. On trouvera ci-après un résumé de cette analyse.

Les effets toxiques de la vitamine A sur le développement de l'embryon (Dr Edward Lammer)

On s'accorde en général à reconnaître que le rétinol et ses métabolites n'ont pas d'effets tératogènes à des concentrations sériques physiologiques et que l'acide rétinol joue un rôle essentiel dans la régulation de nombreux aspects de l'embryogénèse normale. Chez l'embryon, l'acide rétinol (tout comme plusieurs de ses isomères) sert de lien avec un récepteur hormonal du noyau qui permet de coordonner l'expression de nombreux autres gènes par liaison avec un élément régulateur (la séquence ADN) d'un gène cible, y compris les gènes codants pour d'autres facteurs de transcription. À partir de données d'expérience, on peut affirmer que la concentration d'acide rétinol chez l'embryon détermine, au moins en partie, la spécificité du pouvoir de régulation génétique que l'on attribue à l'acide rétinol. On peut en déduire qu'il est extrêmement important de contrôler strictement les taux d'acide rétinol dans les tissus embryonnaires et que les effets tératogènes résultent probablement de processus déclenchés par l'intermédiaire de récepteurs. Par conséquent, les effets tératogènes possibles de la vitamine A sont liés à une absorption de vitamine A qui entraîne une augmentation des taux d'isomères de l'acide rétinol dans le sang de la mère et non des taux de rétinol ou d'esters de rétinyle. On ne sait pas encore à partir de quel stade cette augmentation est excessive.

Compte tenu de l'importance de la carence en vitamine A dans le monde, il est surprenant que l'on ait observé aussi peu de malformations congénitales au terme de grossesses de femmes présentant des symptômes de carence en vitamine A. La prévalence de malformations congénitales ne semble pas plus élevée dans les pays où la carence en vitamine A est endémique que dans les autres pays. Un petit nombre de rapports ont été publiés sur des cas de malformations congénitales et il s'agit de malformations oculaires et d'atteintes du système nerveux central. Cela dit, aucune étude systématique n'a été réalisée sur la carence en vitamine A au cours de la grossesse.

Les études expérimentales mettent en évidence l'effet tératogène direct de l'acide rétinol (acide rétinol trans (all trans), 13-cis, 4-oxo-trans (all trans), 4-oxo-13-cis), ce qui n'est pas le cas du rétinol. Par conséquent, les risques d'apport excessif chez la mère concernent essentiellement les suppléments en vitamine A préformée qui augmentent la concentration d'acide rétinol dans le sérum de la mère plutôt que la concentration de rétinol ou d'esters de rétinyle. L'effet tératogène potentiel d'une consommation excessive de vitamine A préformée par la mère repose sur la démonstration sans équivoque de l'effet tératogène sur l'embryon humain de l'acide 13-cis

rétinoïque (isotrétinoïne) lorsqu'il est absorbé au début de la grossesse. L'administration de doses thérapeutiques quotidiennes déclenche des pics de concentration sérique d'isotrétinoïne >200 ng/ml, alors que les taux endogènes sont de 1 à 4 ng/ml. L'isotrétinoïne est à l'origine d'un tableau caractéristique d'avortements spontanés, d'accouchements prématurés et de malformations affectant le système nerveux central, le développement crânio-facial ou celui du système cardiaque. Le risque tératogène est particulièrement élevé lorsque l'isotrétinoïne est utilisée au-delà du 15^e jour suivant la conception. D'autres issues défavorables de la grossesse, bien que moins graves, ont été observés lors d'une utilisation exclusive de l'isotrétinoïne pendant la période de développement du fœtus (à savoir au-delà des deux premiers mois suivant la conception). Par conséquent, à aucun stade de la grossesse, une dose élevée de vitamine A ne peut être administrée sans risque pour le fœtus, à l'exception des 15 premiers jours qui suivent la conception.

Les effets toxiques d'une consommation excessive de vitamine A préformée pour le développement de l'embryon ont fait l'objet de rapports de cas et d'études contrôlées. Au moins six rapports de cas, relativement complets, ont été publiés sur les issues défavorables de la grossesse associées à l'absorption quotidienne de 25 000 UI, ou davantage, de vitamine A préformée. Ces rapports ne font état d'aucun type d'anomalies, à l'exception d'un nombre inattendu d'anomalies de l'appareil urinaire. D'autres rapports publiés ultérieurement, depuis que l'on a découvert l'embryopathie de l'acide rétinoïque (isotrétinoïne), s'orientent davantage vers ce phénotype, ce qui s'explique sans doute par des erreurs de notification.

Quatre études de cas-témoins de l'absorption de suppléments de vitamine A au cours de la grossesse ont été examinées. Pour la plupart d'entre elles, la mesure de l'exposition était l'ingestion quotidienne de 10 000 UI ou davantage de rétinol ou de palmitate de rétinyle. Dans l'ensemble de ces études, la fréquence de cette "exposition" était de 0,14 %, 0,3 %, 1,3 % et 0,5 %. Dans trois d'entre elles, on a sélectionné des cas présentant une malformation qui, sur le plan embryologique, était issue, du moins en partie, des cellules de la crête neurale (par exemple becs de lièvre, malformations du cône ou du tronc artériel, anomalies de la cloison ventriculaire). On a choisi ces malformations parce que des études expérimentales et humaines de la tératogénicité de l'acide rétinoïque laissaient entendre que les activités des cellules de la crête neurale avaient été perturbées. Les résultats de ces études ne démontrent pas l'effet tératogène chez l'homme d'une exposition quotidienne supérieure à 10 000 UI de vitamine A préformée.

Quatre études de cohortes sur l'utilisation de la vitamine A pendant la grossesse ont été succinctement exposées. Deux d'entre elles étaient limitées et non contrôlées. La troisième n'a constaté aucune augmentation des malformations congénitales parmi les enfants nés de femmes ayant absorbé un complexe vitaminique contenant 6000 UI de vitamine A préformée. Quant à la quatrième étude, elle portait sur une large cohorte de femmes, suivies pendant plusieurs années, qui s'étaient adressées à un centre médical urbain (universitaire) pour un diagnostic prénatal. Dans de nombreuses analyses effectuées sur la supplémentation, la consommation de plus de 10 000 UI de rétinol par jour est considérée comme une forte exposition à la vitamine A. L'incidence globale des malformations congénitales est faible (1,5 %), ce qui révèle une sous-évaluation importante des anomalies. Dix cas de malformation ont été enregistrés dans le groupe ayant absorbé la dose la plus élevée. En utilisant la méthode de régression par les moindres carrés,

les auteurs ont démontré que la prévalence des malformations crâniennes ayant pour origine un développement anormal de la crête neurale ($n = 7$) parmi les enfants mis au monde par les mères ayant absorbé des quantités supérieures à 10 000 UI/jour dépassait de 1,7 % du total des naissances, soit de un bébé sur 57, la prévalence correspondante dans la catégorie la moins exposée. Les auteurs ont conclu que, sur une population de femmes qui consomment plus de 10 000 UI de vitamine A préformée sous forme de suppléments, "un bébé sur 57 naît avec une malformation congénitale imputable à la forte consommation de vitamine A de la mère". L'intérêt et les limites de ces recherches sont examinés en détail ci-après.

En raison de l'effet tératogène chez l'homme de l'acide rétinol à doses thérapeutiques et parce que la plupart des effets de la vitamine A sur le développement de l'embryon sont dus à sa transformation en acide rétinol, il semble logique que des suppléments de vitamine A préformée aient un effet tératogène à partir d'une certaine dose, encore inconnue. L'étude de cohortes décrite ci-dessus s'est efforcée de déterminer cette dose maximale en qualifiant de "forte dose" une quantité supérieure à 10 000 UI de vitamine A préformée par jour. Ce seuil, s'il est correct, revêt une importance particulière pour la santé publique du fait que cette dose est très proche de la limite maximale d'apports alimentaires normaux de provitamines et de vitamine A préformée et que l'on a recommandé aux femmes en âge de procréer de prendre quotidiennement un supplément multivitaminique pour éviter les malformations. Des études récentes semblent indiquer que des suppléments de vitamines A administrés pendant la période qui précède ou qui suit de près la conception à des doses avoisinant mais ne dépassant pas 10 000 UI/jour, en association avec d'autres vitamines, ont beaucoup plus de chances de réduire que d'accroître le risque de malformations.

Bien que bon nombre des études de l'effet tératogène de l'utilisation de vitamine A chez l'homme présentent des limitations méthodologiques, la majorité des données disponibles ne permet pas d'affirmer que la dose critique est de 10 000 UI/jour. Les effets tératogènes de l'absorption d'une supplémentation en vitamine A résultent probablement d'un accroissement des concentrations sanguines d'acide rétinol chez la mère. Cela dit, d'après les résultats préliminaires d'études pharmacocinétiques qui ont été présentés lors de cette consultation (U. Wiegand, communication personnelle) l'administration de diverses doses de suppléments de vitamine A préformée, entre 10 000 et 30 000 UI/jour, ne provoque pas d'augmentation significative des taux sériques de rétinol et d'acide rétinol chez la mère. Par conséquent, il paraît hautement improbable que la consommation de suppléments de vitamine A préformée aux doses unitaires courantes ait des effets tératogènes chez l'homme. De nouvelles recherches pharmacocinétiques seront très utiles pour réunir l'information sur la façon dont les modalités d'administration de la vitamine A pourraient être adaptées biologiquement aux variations des concentrations de vitamine A dans le sang de la mère consécutives à une supplémentation. Cela facilitera la recherche épidémiologique.

Mécanisme de l'action tératogène

La discussion consacrée au document de base a mis en relief plusieurs questions pertinentes. Les participants ont admis que l'on sait désormais que le mécanisme par lequel la vitamine A exerce des effets tératogènes est dû à l'influence des concentrations élevées de certains métabolites de l'acide rétinol sur le fonctionnement des gènes à certaines périodes critiques de l'organogénèse

et de l'embryogénèse. Cela peut se produire lors de l'exposition à un pic d'esters de rétinyle solubilisés par les chylomicrons qui suit l'ingestion d'une dose importante de vitamine A préformée par la mère au cours des six premières semaines qui suivent la conception. L'action tératogène potentielle des métabolites est liée aux valeurs situées dans la zone qui est en dessous de la courbe du taux sanguin et à la demi-vie du métabolite. Des études pharmacocinétiques effectuées chez les primates et chez l'homme indiquent que le risque d'effets tératogènes lié à des taux sanguins élevés de métabolites de la vitamine A, acide trans et 13-cis-rétinoïque, après une supplémentation à dose unique décroît au bout de cinq jours. Pendant cette période, les niveaux circulants d'esters de rétinyle solubilisés par les chylomicrons s'abaissent avec le dépôt du rétinol dans les tissus de réserve, et en particulier dans le foie, et les taux de métabolites redeviennent normaux. Le rétinol des réserves hépatiques — produit par la dé-estérification — reste lié à sa protéine de transport et il est ultérieurement mobilisé, sous contrôle homéostatique très précis, à la suite de quoi il s'associe à nouveau avec la transthyréline pour maintenir un niveau circulant du complexe trimoléculaire dans le sang à des taux situés entre 300 et 800 µg/l, et ce pour une large fourchette des réserves hépatiques et pour des apports alimentaires habituels. Cela permet de régulariser le transfert du RBP-R de la mère au fœtus et de conserver des concentrations normales de métabolites d'origine endogène susceptibles d'avoir des effets tératogènes. Ainsi qu'on l'a déjà mentionné, les preuves épidémiologiques de l'effet tératogène de la vitamine A viennent principalement d'études qui ont été consacrées à l'ingestion directe de métabolites tératogènes préformés de l'acide rétinolique.

Taux seuils pour une activité tératogène

Il n'existe actuellement aucune donnée sur la mesure dans laquelle l'administration de doses uniques de 100 000 à 200 000 UI (30 000 à 60 000 µg d'ER) d'ester de rétinyle provoque des concentrations élevées de métabolites de l'acide rétinolique susceptibles d'avoir des effets tératogènes et pendant combien de temps ces concentrations demeurent élevées, ou plus exactement, sur le moment où il peut y avoir exposition à des pics d'agents potentiellement tératogènes. Ces posologies sont couramment utilisées pour la supplémentation des enfants en bas âge et des femmes allaitantes qui ne sont pas enceintes. On ne sait pas vraiment si la tératogénicité potentielle des métabolites est accentuée dans la zone située en-deçà de la courbe des taux sanguins ou en cas de pics de concentration sanguine. C'est pourquoi des recherches sont nécessaires pour déterminer la pharmacocinétique des métabolites de la vitamine A lors de l'administration de doses élevées d'esters de rétinyle, en début de grossesse, à des femmes ayant aussi bien des réserves élevées que des réserves limitées en vitamine A. Ces recherches peuvent être effectuées sur des femmes en âge de procréer qui ne risquent pas de tomber enceintes.

Pour des raisons éthiques évidentes, il n'est pas possible d'effectuer des études prospectives en administrant à des femmes enceintes des doses susceptibles d'avoir des effets tératogènes. On ne peut que tenter d'extrapoler les résultats d'études effectuées sur des primates. Les participants ont été informés que des études en cours faisaient clairement ressortir les effets tératogènes du palmitate de rétinyle — 60 % des fœtus anormaux — à un taux d'exposition de 80 000 UI par kg (24 000 µg d'ER par kg). Le seuil chez des singes saturés de vitamine A — 8 % des fœtus présentant des anomalies mineures — était proche de 20 000 UI par kg (6000 µg d'ER par kg). Par conséquent, la dose tératogène chez les primates est de 20 à 30 fois supérieure aux apports quotidiens

recommandés pour l'espèce humaine pendant la grossesse (800 µg d'ER), soit l'équivalent de 50 000 à 80 000 UI par jour (15 000 à 24 000 µg d'ER par jour) pour les femmes enceintes. Les participants ont toutefois fait observer que l'exposition à une dose quotidienne pouvait être moins toxique que l'exposition à une dose massive unique en raison de l'adaptation du métabolisme. On n'observe aucun effet tératogène ou toxique chez les espèces exposées à des suppléments de bêta-carotène à doses élevées.

Les résultats de recherches, dont certaines ont été publiées, ont été présentés aux participants, sur les concentrations systémiques de vitamine A et de ses métabolites chez des volontaires auxquelles des doses quotidiennes de vitamine A avaient été administrées par voie orale pendant trois semaines. Les concentrations systémiques de métabolites de la vitamine A (acide rétinoïque et acide 13-cis rétinoïque) relevées après l'administration de doses de 10 000 et de 30 000 UI ont été comparées avec celles de femmes qui n'avaient pas reçu de supplémentation en vitamine A pendant le premier trimestre de leur grossesse. Les doses de 10 000 UI n'ont pas provoqué d'augmentations importantes de la concentration systémique et ces taux se situaient dans les limites de ceux de femmes enceintes qui n'avaient pas reçu de supplémentation pendant le premier trimestre de leur grossesse et avaient donné naissance à des bébés bien portants. Les doses de 30 000 UI n'avaient provoqué qu'une faible augmentation des taux sériques qui avaient à peine dépassé la fourchette des concentrations physiologiques (2).

L'étude de Rothman et al.(3), dont il a été récemment rendu compte, a été longuement examinée par les participants en raison de la controverse internationale qu'elle suscite. En effet, cette étude laisse entendre qu'il existe un risque accru d'anomalies congénitales (une naissance sur 57, quoi que ce chiffre pourrait s'abaisser à une naissance sur 300, sur un large échantillon de population) chez les femmes qui consomment plus de 15 000 UI (4500 µg d'ER) de vitamine A par jour dans leur alimentation ou plus de 10 000 UI (3000 µg d'ER) sous forme de suppléments uniquement. La période pendant laquelle l'ingestion de vitamine A a été à l'origine de malformations congénitales a été déterminée rétrospectivement comme se situant entre les deux semaines qui précèdent et les sept semaines qui suivent la conception. Aucune anomalie congénitale n'a été constatée avec l'ingestion de taux analogues après la septième semaine de grossesse.

Etant donné que ces doses sont relativement basses, on peut s'interroger sur les effets tératogènes potentiels des doses actuellement recommandées. Les conclusions de l'étude de Rothman et al. ne sauraient être purement et simplement balayées par les critiques justifiées dont elle a fait l'objet dans des lettres à l'éditeur publiées par le *New England Journal of Medicine* et *The Lancet*, dénonçant la façon dont les quantités de vitamine A ingérées ont été mesurées, l'inexactitude de la typologie des anomalies congénitales associées à la vitamine A et le choix biaisé de la population étudiée. De fait, certaines de ces critiques semblent même impliquer que dans la réalité la relation est encore plus forte. L'étude de Rothman et al. doit par conséquent être examinée dans un contexte plus large.

Pour les données examinées plus haut concernant la production de métabolites en réaction à différentes doses de vitamine A, les participants ont souligné que la production de métabolites de l'acide rétinoïque nécessaires pour obtenir les effets tératogènes susmentionnés suppose des apports de vitamine A supérieurs à 30 000 UI (9000 µg d'ER) et qu'elle ne peut avoir lieu à des apports de 10 000 à 15 000 UI (3000-4500 µg d'ER). Par conséquent, même une consommation trois

fois plus élevée que celle qui a été envisagée dans l'étude de Rothman et al. n'augmente pas suffisamment les concentrations systémiques de métabolites de la vitamine A pour induire un effet tératogène. Cela pose la question de savoir si les doses à l'origine d'effets tératogènes dans l'étude de Rothman et al. n'étaient pas en réalité beaucoup plus élevées (par exemple, pour un apport non pas de 10 000 à 15 000, mais de 100 000 UI [30 000 µg d'ER], il subsiste une importante marge d'erreur). Les participants à la consultation ont donc mis en question la fiabilité des conclusions de l'étude de Rothman et al. concernant le risque tératogène accru d'une consommation régulière de 10 000 UI (3000 µg d'ER) de suppléments de vitamine A pendant la grossesse puisque, même une consommation trois fois plus élevée n'augmente pas les concentrations sanguines de métabolites potentiellement tératogènes.

Les participants ont d'autre part souligné que, chez les femmes qui possèdent d'importantes réserves en vitamine A, une augmentation du dosage augmente la production d'acide rétinolique. Contrairement à la plupart des pays en développement dans lesquels les apports en vitamine A sont insuffisants, les femmes sélectionnées par Rothman et al. pour leur étude appartenaient à une population dans laquelle les carences en vitamine A sont rares et possédaient par conséquent d'importantes réserves en vitamine A. Il est probable que les nouveaux apports de vitamine A ne restent pas longtemps en circulation lorsque les réserves hépatiques sont épuisées, mais des niveaux circulants élevés d'esters peuvent persister en présence de réserves hépatiques importantes. Etant donné qu'une supplémentation en vitamine A ne présente aucun intérêt en cas de réserves hépatiques importantes, il n'y a aucune raison, dans de telles conditions, d'administrer une telle supplémentation, indépendamment de la question de savoir s'il existe un risque.

Données extraites des registres régionaux des malformations congénitales

Les participants ont aussi relevé les divergences que l'on peut observer entre les conclusions de Rothman et al. et les données provenant d'autres registres régionaux d'anomalies congénitales en Europe et aux Etats-Unis. En Europe, le réseau européen d'information en Tératologie (ENTIS)¹, à Rome, tient un registre depuis 1996. Aux Etats-Unis, des registres sont tenus par les centres de Contrôle et de Prévention des maladies (CDC)² d'Atlanta, de Géorgie et de Californie. Aucun de ces registres n'a enregistré d'augmentation des anomalies congénitales imputable à une absorption excessive par les femmes enceintes de vitamine A préformée, c'est-à-dire à la consommation régulière de rétinol ou de palmitate de rétinyle, à raison de plus de 10 000 UI (3000 µg d'ER) seuls ou en association avec d'autres vitamines.

En réponse à la controverse déclenchée par la publication de l'article de Rothman et al., ENTIS a examiné les produits des grossesses d'une cohorte de femmes suivies depuis quelques années par les 11 services d'information tératologique participants et qui avaient absorbé des doses supérieures à 10 000 UI (3000 µg d'ER) de suppléments de vitamine A, voire davantage, avant le soixante-dixième jour de la gestation. Ces résultats ont été comparés à ceux de deux cohortes de référence, dont l'une était composée de femmes auxquelles on avait administré des suppléments

¹ENTIS: European Network of Teratology Information Services

²CDC: Centres for Disease Control

de vitamine A au-delà du soixante-dixième jour de gestation et l'autre de femmes qui avaient reçu des substances non tératogènes. Des renseignements détaillés concernant les suppléments administrés ont été recueillis directement auprès des femmes au cours de consultations destinées à évaluer les risques. Un questionnaire pour une enquête structurée sur les résultats des grossesses, établi à l'intention des femmes ayant donné naissance à des bébés atteints d'anomalies cranio-faciales ou des médecins qui les suivent, a été envoyé par courrier ou rempli par téléphone dans les deux à huit semaines suivant les dates d'accouchement prévues.

Dans la cohorte des 302 femmes ayant reçu 10 000 UI ou davantage avant le soixante-dixième jour de gestation, 10 d'entre elles (soit 3,3 %) ont donné naissance à des bébés atteints d'anomalies congénitales alors que cette proportion avait été de 6 sur 113 (5,3 %) dans la cohorte des femmes qui avaient reçu ces mêmes quantités après le soixante-dixième jour. Un seul cas toutefois était dû à une atteinte de la crête neurale et il a été enregistré dans le groupe de femmes ayant reçu une dose de 100 000 UI (30 000 µg d'ER) après le soixante-dixième jour de gestation. Le nombre d'anomalies congénitales enregistré dans chacun des groupes ne présentait aucune différence significative. En outre, on n'a pas pu établir de relations entre un apport accru en vitamine A et des avortements spontanés et provoqués. Il faut relever dans le registre européen l'absence d'indication des anomalies congénitales imputables à une apport en vitamine A supérieur à 10 000 UI (3000 µg d'ER). Cela dit, cette étude portait sur un échantillon de taille insuffisante pour confirmer ou infirmer avec certitude les résultats de l'étude de Rothman et al.

Résumé des discussions

On possède très peu d'informations sur les taux de vitamine A qui ne présentent aucun danger pour des femmes recevant des doses hebdomadaires ou mensuelles, à différents stades de la gestation. Les participants ont estimé que l'on ne pouvait pas mettre en doute l'innocuité des doses quotidiennes de 10 000 UI (3000 µg d'ER) actuellement recommandées pour les femmes en âge de procréer, pendant toute la durée de la grossesse. Ils ont aussi reconnu qu'après le premier trimestre l'administration de doses supérieures à 10 000 UI de vitamine A préformée ou d'acide rétinoïque était moins risquée. Ils ont estimé qu'il fallait faire preuve de prudence en raison de certaines données préliminaires d'observation concernant l'espèce humaine qui font état de légères anomalies du fonctionnement du système nerveux central (par exemple, troubles de l'élocution et du langage et tests oraux de QI) à la suite d'une exposition à l'acide 13-cis rétinoïque pendant la période de développement du fœtus. Ces observations, qui doivent être vérifiées, pourraient conduire à prolonger la période d'exposition possible à des effets toxiques au delà du premier trimestre de la grossesse.

Les effets d'une supplémentation peuvent être différents selon que les femmes sont bien ou mal nourries et que les vitamines proviennent d'un supplément concentré ou d'une source alimentaire. Les participants ont souligné que, selon des données récentes, le risque de concentration élevée de métabolites dans le sang était moins élevé avec la vitamine A contenue en grande quantité dans certains aliments, tels que le foie d'animal, qu'avec les suppléments (4). Ces conclusions, qui sont encore à confirmer, viennent corroborer les recommandations actuelles en faveur d'une amélioration sans risque du statut vitaminique A des femmes enceintes par le biais du régime alimentaire, et notamment le foie d'animal, lorsque l'on peut le réaliser dans le cadre d'un programme.

Sur la base des données disponibles, les participants ont conclu à l'absence de risque tératogène d'une supplémentation en vitamine A préformée à raison de 10 000 UI (3000 µg d'ER) administrée aux femmes enceintes dont la consommation courante est inférieure aux apports recommandés. En revanche, une supplémentation quotidienne sous forme d'une dose supérieure à 8000 UI (2400 µg d'ER) n'est pas justifiée pour les femmes enceintes qui consomment habituellement des doses de vitamine A équivalentes ou supérieures aux apports recommandés (800 µg d'ER). Une supplémentation hebdomadaire de 25 000 UI (7500 µg d'ER) administrée aux femmes dont les apports courants en vitamine A sont insuffisants ne devrait pas produire de pics de concentration sanguine de métabolites au dessus des niveaux physiologiques, ou excéder le potentiel de stockage des tissus. Au contraire, les avantages potentiels d'une correction du déficit maternel l'emportent sur les risques.

Déterminants du retour de la fécondité

Du point de vue d'un programme, l'administration périodique de doses élevées de suppléments de vitamine A préformée aux femmes carencées en vitamine A et aux enfants qu'elles allaitent doit avoir lieu pendant une période définie de la grossesse ou de l'allaitement considérée comme "sûre" pendant laquelle ces femmes ont des contacts avec les services de santé. Le nombre de ces contacts varie en fonction des infrastructures de ces services de santé. C'est pourquoi, il importe de recenser les déterminants de l'infécondité du post-partum et les indicateurs pratiques disponibles sur place qui permettent d'évaluer le risque de retour de la fécondité. Les aspects importants sont brièvement présentés ci-après.

Déterminants physiologiques du retour de la fécondité après l'accouchement et durée de l'infécondité liée à la lactation dans les pays en développement (Dr Kathy I. Kennedy et Dr Alan S. McNeilly)

L'infécondité liée à la lactation est due à la stimulation neuro-endocrinienne provoquée par la succion. La succion affecte l'activité ovarienne en inhibant la production de l'hormone de libération de la gonadotrophin (GnRH) dans l'hypothalamus et en augmentant la sensibilité de l'hypothalamus et de l'hypophyse aux effets négatifs de l'oestradiol. A mesure que la succion diminue, cette inhibition s'estompe peu à peu, la sécrétion pulsatile de GnRH hormone lutémisante(LH) reprend progressivement et on voit finalement réapparaître les effets positifs de l'oestradiol qui sont nécessaires pour générer la sécrétion de la LH pré-ovulatoire. Le mécanisme de la succion joue un rôle essentiel en maintenant le blocage de la libération de gonadolibérine et l'état d'infécondité qui en résulte.

La réapparition des premières règles après l'accouchement est une indication très nette de la reprise de l'activité ovarienne, du retour de la fécondité et de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception si l'on veut éviter une nouvelle grossesse. Pendant la période d'aménorrhée liée à la lactation, il n'y a, par définition, aucune menstruation. Tout saignement quel qu'il soit est provoqué par un retrait du soutien stéroïdique de l'endomètre utérin après une période d'exposition à une sécrétion accrue de stéroïdes. Par conséquent, toute perte de sang pendant la période de l'allaitement indique la reprise de l'activité ovarienne ou, plus précisément, la fin d'une période de sécrétion de stéroïdes par l'ovaire. En l'absence d'ovulation, il n'y a pas de corps jaune,

pas de sécrétion de progestérone et, par conséquent, pas de cessation de la production de progestérone qui déclenche les pertes de sang menstruel habituel, bien que des pertes de sang d'une durée plus courte que la normale puissent se produire après la disparition de l'oestradiol. Si la première ovulation précède la première menstruation pendant la période de l'allaitement, elle est généralement associée à un fonctionnement anormal du corps jaune ainsi produit, dans lequel la sécrétion de progestérone est insuffisante pour supporter une grossesse.

Le Consensus de Bellagio a été adopté en 1988 sur la base de données relatives au retour de la fécondité provenant de 13 études prospectives réalisées dans huit pays. Aux termes de ce consensus, l'effet d'espacement des naissances est maximal lorsque le nourrisson est nourri "exclusivement" ou presque exclusivement au sein et que par conséquent la mère reste aménorrhéique; lorsque ces deux conditions sont remplies, l'allaitement assure une protection à plus de 98 % contre la grossesse pendant les six mois suivant la naissance. Des essais cliniques prospectifs ont été réalisés pour tester les indicateurs définis dans le Consensus de Bellagio, qui a été expérimenté en tant que méthode de contraception par l'aménorrhée liée à la lactation. Ces essais ont porté sur des femmes qui utilisaient activement cette méthode de contraception. Ils ont révélé que le taux moyen de conception à la fin des six premiers mois du post-partum était effectivement inférieur à 2 % chez les femmes aménorrhéiques qui pratiquaient l'allaitement exclusif.

Une étude prospective portant sur plus de 4000 femmes dans sept pays a été effectuée par l'OMS pour évaluer l'incidence des pratiques d'allaitement sur le retour de couches. Il ne s'agissait pas d'une étude consacrée aux femmes qui utilisent la méthode de contraception liée à l'aménorrhée lactationnelle, cependant, elle a permis d'établir que le taux de grossesse était inférieur à 1 % au bout de six mois chez les femmes allaitantes qui étaient toujours aménorrhéiques, indépendamment de la quantité d'aliments de complément qu'elles donnaient à leur nourrisson.

Il a donc été décidé, lors d'une réunion de suivi en 1995, que le Consensus de Bellagio avait été clairement confirmé par les recherches prospectives ultérieures.

Divers facteurs associés à la stimulation exercée par l'allaitement ont été identifiés comme susceptibles d'influer sur la durée de la période d'infécondité liée à la lactation. Un certain nombre d'entre eux sont des caractéristiques du nourrisson telles que son état de santé (y compris son âge gestationnel à la naissance, sa taille, son poids et son état nutritionnel) et l'intensité de la succion. Les facteurs relatifs à la mère sont l'âge, la parité, l'origine ethnique, la profession et divers aspects psychologiques, environnementaux et socio-économiques. L'état nutritionnel de la mère influe aussi sur l'infécondité liée à la lactation, mais il agit probablement en répercutant le stimulus de la succion.

Des données extraites des Enquêtes de démographie et de santé (DHS) réalisées dans 47 pays sont disponibles concernant le pourcentage de femmes qui allaitent encore leur enfant à des stades de plus en plus avancés du post-partum. Ce type de données permet de mieux évaluer le risque de grossesse dans les pays en développement. Les données récapitulatives par région présentées dans le Tableau 2 illustrent la diversité des situations que l'on rencontre dans chaque pays, y compris à l'intérieur d'une même région.

Tableau 2. Eventail des pourcentages des femmes qui allaitent encore, n'ont pas de règles, pratiquent l'abstinence ou ne sont pas susceptibles de tomber enceintes, par région et par étape du post-partum

	Allaitement	Aménorrhée	Abstinence	Absence de risque de grossesse
2 à 3 mois après la naissance				
Afrique subsaharienne	87-100	73-93	12-93	84-99
Asie/Proche-Orient/ Afrique du Nord	81-99	57-81	10-75	62-91
Amérique latine	61-96	46-90	22-55	53-93
4 à 5 mois après la naissance				
Afrique subsaharienne	86-100	67-90	13-82	75-95
Asie/Proche-Orient/ Afrique du Nord	76-100	40-63	1-38	42-68
Amérique latine	45-95	19-82	8-35	32-85
6 à 7 mois après la naissance				
Afrique subsaharienne	75-99	53-82	7-75	70-88
Asie/Proche-Orient/ Afrique du Nord	69-99	22-62	1-24	25-65
Amérique latine	35-95	8-67	10-24	15-73

Les données résumées au Tableau 3 indiquent l'influence de la stimulation produite par l'allaitement sur la durée de l'aménorrhée liée à la lactation qui a été observée au cours d'études cliniques prospectives. C'est en Afrique subsaharienne que l'on a observé d'une manière générale les durées les plus longues tant de l'allaitement que de l'aménorrhée liée à la lactation. Dans aucun pays de cette région, en effet, la durée moyenne de l'allaitement n'a été inférieure à 17 mois ou celle de l'aménorrhée liée à la lactation inférieure à 8 mois. L'Amérique latine est la seule région du monde où on a relevé des durées moyennes d'allaitement inférieures à un an. Cela dit, il y a certainement des sous-groupes de femmes pour lesquelles la durée tant de l'allaitement que de la période d'infécondité est particulièrement courte ou particulièrement longue dans tous les pays. L'importance de la stimulation exercée par l'allaitement au sein qui est nécessaire pour provoquer une infécondité semble varier considérablement. Un moyen pratique d'évaluer la capacité naturelle d'une femme à répondre à la stimulation exercée par l'allaitement est de calculer la durée de sa précédente aménorrhée liée à la lactation, ce qui, bien évidemment, n'est possible que pour les femmes ayant déjà allaité un enfant.

Il ressort des études cliniques réalisées sur l'infécondité liée à la lactation, de même que des données provenant des études démographiques et de santé (DHS), que les stratégies de supplémentation en vitamine A devraient varier d'une région à l'autre et d'un pays à l'autre, en fonction de la durée de l'aménorrhée liée à la lactation ou de la période du post-partum caractérisée par une absence de risque de grossesse. Dans le cadre d'une stratégie régionale ou nationale, il peut être judicieux d'assortir une supplémentation en vitamine A de conseils individuels aux femmes concernant l'opportunité d'utiliser une méthode de contraception avant ou juste à la fin de la période où elles sont protégées par l'aménorrhée liée à la lactation.

Tableau 3. Eventail des durées moyennes d'allaitement, d'aménorrhée, d'abstinence et de d'absence de risque de grossesse, par région

	Allaitement	Aménorrhée	Abstinence	Absence de risque de grossesse
Afrique subsaharienne	17-28 mois	8-17 mois	1-19 mois	13-22 mois
Asie/Proche-Orient/ Afrique du Nord	12-36+ mois	4-10 mois	1-4 mois	4-11 mois
Amérique latine	4-18 mois	3-12 mois	2-5 mois	3-13 mois

Etude multicentrique parrainée par HRP

Les participants à la consultation ont examiné les résultats non publiés d'une étude multicentrique réalisée dans sept pays : l'Australie, la Chine, le Chili, le Guatemala, l'Inde, le Nigéria et la Suède, sur les rapports entre les pratiques d'allaitement et la durée de l'aménorrhée liée à la lactation. Des différences importantes ont été enregistrées d'un pays à l'autre en ce qui concerne la durée de l'aménorrhée liée à la lactation. Mis à part les différences, on a recensé dix facteurs susceptibles d'avoir une influence importante sur la durée de l'aménorrhée, dont sept étaient des caractéristiques de l'alimentation du nourrisson et les trois derniers se rapportaient à la parité, à l'indice de masse corporelle et à la fréquence des maladies infantiles. On a observé dans tous les centres un rapport étroit entre la durée de l'aménorrhée liée à la lactation faisant l'objet de l'étude et celle de la période d'aménorrhée lors de l'allaitement de l'enfant précédent.

Parmi la cohorte de femmes ayant déjà allaité un enfant, les durées moyennes d'aménorrhée se sont situées entre 122 jours (en Inde) et 282 jours (en Chine). Les taux moyens de conception cumulés au cours de la période d'allaitement et d'aménorrhée liée à la lactation (déterminés d'après les indications fournies par les femmes) ont été pour l'ensemble des centres de 0,1 % (95 % IC = 0,0-0,3) au 112^e jour (3,5 mois) du post-partum et de 0,8 % (95 % IC = 0,2-1,4) au 182^e jour (6^e mois).

Données émanant du programme d'enquêtes de démographie et de santé (DHS) sur le risque de conception

Les données provenant des Enquêtes de démographie et de santé effectuées par le DHS dans 27 pays ont été évaluées dans une perspective différente, en vue de déterminer l'existence d'un risque de conception après une naissance en fonction du régime alimentaire. Trois approches ont été utilisées, pour analyser les données à savoir :

- l'intervalle entre deux naissances rapprochées, en partant du principe qu'une grossesse dure neuf mois ;
- l'élaboration de tables de probabilité de conception selon que la femme allaite ou non ;
- le risque de grossesse.

Chaque méthode a ses imperfections, mais les inexactitudes ont été considérées comme des erreurs classiques. L'examen des données obtenues à partir de ces différents points de vue a révélé que le scénario le plus optimiste d'allaitement exclusif et complet comportait un risque de conception

d'environ 2 % dès le troisième mois du post-partum. Les participants ont souligné que ce risque n'était pas équivalent à la probabilité de conception, c'est-à-dire que de nombreux facteurs physiologiques et sociaux peuvent réduire la probabilité d'une conception à la suite de la première ovulation après l'accouchement. Par exemple, près de 80 % des premières ovulations suivant l'accouchement ne permettent pas une grossesse viable même en cas de conception, et la période d'abstinence sexuelle après l'accouchement est parfois prolongée pour des raisons culturelles.

Étude des données d'expérience dans un pays

Le Bangladesh a fourni un exemple d'analyse de la situation et d'évaluation de la durée de la période de non-fécondité après l'accouchement dans le cadre d'une étude réalisée au sein de la population. Au Bangladesh, qui compte 120 millions d'habitants, le taux de mortalité infantile est d'environ 78 pour 1000 naissances vivantes, 40 % des enfants naissent avec une insuffisance pondérale, les taux d'utilisation de moyens contraceptifs sont de 46 % chez les femmes mariées (l'âge moyen au mariage étant de 18,3 ans), la durée moyenne de l'allaitement au sein est de 28,6 mois et celle de l'aménorrhée du post-partum d'environ 12 mois. Une étude de données rassemblées longitudinalement sur le retour de couches dans la région de Matlab, sur laquelle portait l'étude, a confirmé une diminution du risque de retour de la fécondité chez les femmes qui allaitent entièrement leur enfant. Pour les femmes allaitantes, le risque global de conception était de 4 pour 10 000 après le sixième mois du post-partum. En revanche, parmi les femmes qui avaient brusquement cessé l'allaitement au sein, pour la plupart en raison de la mort de l'enfant, la probabilité cumulative de conception était de 3 pour 1000. Par conséquent, le retour de la fécondité était beaucoup plus rapide lorsque l'allaitement au sein était brutalement interrompu dans les premiers mois de l'allaitement suivant la naissance. Les conclusions expérimentales examinées dans le document de base se trouvent ainsi confirmées par la pratique.

Résumé des discussions

Les participants ont reconnu que, d'après les données disponibles, la succion a pour effet de déclencher le mécanisme qui retarde le retour de la fécondité. L'utilisation de substituts du lait maternel ou d'une alimentation de complément influe sur le retour de la fécondité dans la mesure où cela réduit la stimulation provoquée par la succion. Dans les sociétés riches, les femmes ont souvent recours à une alimentation "de complément" pour nourrir leur enfant, comme substitut au lait maternel ce qui diminue l'intensité de la succion exercée et entraîne un retour précoce de la fécondité. Les femmes moins aisées ont parfois recours à une alimentation mixte, cependant l'intensité de la succion n'est pas nécessairement réduite en conséquence.

L'influence de l'allaitement exclusif ou presque exclusif (avec seulement de faibles apports de compléments à basses calories) sur le prolongement de la période d'infécondité est confirmée par des études réalisées à l'échelle de la population dans toutes sortes de communautés. Bien que les trois indicateurs définis par le consensus de Bellagio comme associés à un risque de grossesse inférieur à 2 %, à savoir l'aménorrhée, les six premiers mois du post-partum et un allaitement exclusif ou presque exclusif, représentent des lignes directrices fiables pour la population, il n'existe aucun indicateur d'infécondité utilisable avec *certitude* sur le terrain à l'échelle individuelle. Cela dit, le risque individuel est faible si la femme allaitante se conforme aux recommandations de Bellagio. Ces lignes directrices doivent donc être considérées comme des indicateurs simples qui

peuvent être utilisés par des agents de santé dans des secteurs où la carence en vitamine A est endémique afin de repérer les femmes en âge de procréer qui devraient recevoir une supplémentation en vitamine A à dose élevée, mais ne consultent les services de santé qu'après le deuxième ou le troisième mois du post-partum.

Pour les femmes qui n'allaitent pas leur enfant, on ne possède guère de données à partir desquelles il soit possible de procéder à une estimation de la période d'infécondité du post-partum. Si un délai de 5-10 semaines est normalement nécessaire pour le retour de la fécondité, la première ovulation peut se produire 27 jours après l'accouchement. Le cycle comportant une ovulation précoce de ce type peut éventuellement présenter des caractéristiques normales.

Répercussions pour les politiques et les programmes

Les participants ont défini quatre stratégies possibles pour l'administration de suppléments en vitamine A à travers des programmes de santé publique, dans le but principalement d'améliorer le statut vitaminique A du nourrisson avant l'âge de six mois afin de garantir une protection contre la morbidité et la mortalité au-delà de cet âge. Ces différentes stratégies, pour chacune desquelles il faudra encore définir la posologie et le rythme d'administration adéquats afin d'éviter tout risque, sont énumérées ci-après :

1. Supplémentation maternelle pendant la grossesse dans le cas des femmes qui consomment habituellement des doses de vitamine A supérieures ou inférieures aux apports recommandés, dans les 60 premiers jours suivant la conception ou après 60 jours.
2. Supplémentation de la mère pendant les six premiers mois du post-partum.
3. Supplémentation directe du nourrisson avant l'âge de six mois.
4. Supplémentation simultanée de la mère pendant la période d'infécondité du post-partum et du nourrisson avant l'âge de six mois.

Des groupes de travail ont été constitués afin d'examiner chacune de ces stratégies et de parvenir à un consensus sur la posologie et la fréquence d'administration ne présentant aucun risque – de façon que des politiques et des programmes puissent être élaborés sans attendre des recherches supplémentaires – et de déterminer les recherches à effectuer avant de modifier les recommandations actuelles. Leurs avis concernant les recommandations et les recherches qui paraissent nécessaires pour chacune de ces stratégies sont présentées ci-après.

Recommandations concernant la posologie et la fréquence d'administration

1. Supplémentation maternelle pendant la grossesse

(Soit pendant les 60 jours qui suivent la conception, lorsqu'il existe un risque de tératogénicité, soit après un délai de 60 jours après la conception pour les femmes qui consomment habituellement des doses de vitamine A supérieures ou inférieures aux apports recommandés)

Pour les femmes enceintes, indépendamment de leur statut vitaminique A, la dose quotidienne maximum recommandée pendant toute la durée de la grossesse est de 10 000 UI (3000 µg d'ER).

Lorsque la carence en vitamine A est endémique chez les enfants d'âge préscolaire et que l'alimentation de la mère est carencée en vitamine A, il peut s'avérer bénéfique pour la santé de la mère et du fœtus en développement, avec un faible risque d'effets indésirables pour l'un comme pour l'autre, d'administrer :

- un supplément quotidien de 10 000 UI de vitamine A au maximum (3000 μg d'ER) à n'importe quel stade de la grossesse ;
- une supplémentation hebdomadaire de 25 000 UI de vitamine A au maximum (8500 μg d'ER). A ce propos :
- une dose unique supérieure à 25 000 UI n'est pas recommandée, en particulier entre le 15^e et le 60^e jour suivant la conception (jour 0) ;
- au-delà du 60^e jour suivant la conception, les effets bénéfiques de l'administration d'une dose unique supérieure à 25 000 UI sont contestables; tout risque de toxicité non tératogène pour le développement de l'embryon est censé diminuer avec l'évolution de la grossesse. Dans le cas d'une femme enceinte qui ne consultera peut-être qu'une fois pendant toute sa grossesse, l'agent de santé doit comparer les avantages possibles de l'amélioration du statut vitaminique A et les risques potentiels de conséquences néfastes de l'administration d'une supplémentation (en fonction de l'avancement de la grossesse).

Lorsque les apports habituels en vitamine A sont au moins plus de trois fois supérieurs aux apports recommandés (environ 8000 UI ou 2400 μg d'ER), il n'est pas prouvé que l'administration de suppléments présente des avantages. Par contre, le risque potentiel d'effets secondaires augmente avec des doses plus élevées — supérieures à 10 000 UI — si la personne a l'habitude de consommer des suppléments.

2. Supplémentation de la mère pendant les six premiers mois du post-partum

(Supplémentation sous forme de dose unique supérieure à 25 000 UI et habituellement de l'ordre de 200 000 UI, pendant la période d'infécondité du post-partum pour les mères vivant dans des régions où la carence en vitamine A est endémique.)

Pour l'ensemble de la population

- **Pour les mères qui n'allaitent pas leur enfant**, l'administration d'une supplémentation à dose massive pendant les 28 premiers jours (4 semaines ou 1 mois) du post-partum est recommandée et ne présente aucun risque. En effet, si le risque de conception à ce stade, est mal connu, le retour de la fécondité ne se produit pas généralement avant cinq à dix semaines. Au-delà de six semaines, par conséquent, les mères qui n'allaitent pas leur enfant ne devraient pas recevoir plus de 10 000 UI par jour. La supplémentation directe jusqu'à l'âge de six mois du bébé qui n'est pas nourri au sein et ne reçoit pas de substituts du lait maternel enrichis, à raison de 50 000 UI (15 000 μg d'ER) est la méthode recommandée la plus sûre pour répondre aux besoins du nourrisson en vitamine A.

Les mères qui allaitent leurs enfants se trouveront bien d'une supplémentation à dose massive pendant les 60 premiers jours (8 semaines ou 2 mois) du post-partum, ainsi que les enfants qu'elles allaitent, car ils trouveront une quantité plus importante de vitamine A dans le lait maternel. Le risque de grossesse est lié à la reprise du cycle menstruel de la mère allaitante. Dès le retour des règles, celle-ci est considérée comme féconde. Si les règles n'ont pas réapparu, le risque de grossesse augmente après 60 jours, et peut dans certains cas atteindre 1 à 2 % après le sixième mois du post-partum. Dans certaines régions à très haut risque (par exemple lorsque la prévalence de symptômes cliniques de carence en vitamine A chez les mères est élevée), où le pourcentage de contacts avec les services de santé est élevé entre la 8^e et la 12^e semaine, le risque inhérent à une prolongation de la supplémentation massive de la 8^e jusqu'à la 12^e semaine (où le taux estimatif de conception se situe aux alentours de 2,8 %) peut être compensé par les avantages importants que cela présente pour la mère (suppression des symptômes) et pour l'enfant nourri au sein (apports accrus en vitamine A par le lait maternel et, par conséquent, probabilité accrue d'une diminution du risque de mortalité).

Pour les cas individuels

Dans le cas des mères qui n'allaitent pas leur enfant, une supplémentation doit être administrée dans les 28 jours qui suivent l'accouchement; on peut aussi administrer une supplémentation directement au nourrisson.

Pour les mères qui allaitent leur enfant :

- si elles utilisent une méthode de contraception fiable, la supplémentation peut être administrée à tout moment ;
- pour celles qui pratiquent l'abstinence pendant le post-partum, administrer une supplémentation à tout moment ;
- si les règles n'ont pas réapparu, administrer une supplémentation pendant les six premiers mois du post-partum ;
- si le cycle a repris, administrer une supplémentation à la mère au moment de la prochaine menstruation (qui indique qu'il n'y a pas eu conception) ou à l'enfant.

3. Supplémentation directe du nourrisson avant l'âge de six mois

(Dans les régions où la carence en vitamine A est endémique)

On ne possède pas suffisamment de preuves des avantages d'une supplémentation directe des **bébés nourris au sein** avant l'âge de six mois. Des études sont en cours pour tenter de comparer les avantages et les risques de l'administration d'une dose unique à 50 000 UI (15 000 µg d'ER) à la naissance ou par la suite, ou de plusieurs doses de 25 000 UI (7500 µg d'ER).

Il convient d'administrer aux bébés qui ne sont **pas nourris au sein** et ne reçoivent pas de substituts du lait maternel enrichis, une supplémentation de 50 000 UI, de préférence vers l'âge

de deux mois ou, en tout cas, avant l'âge de six mois. On peut aussi leur administrer deux doses de 25 000 UI, à un intervalle d'un mois ou davantage.

4. Supplémentation simultanée de la mère pendant la période d'infécondité du post-partum et du nourrisson avant l'âge de six mois

On ne possède pas suffisamment d'informations à ce jour pour formuler des recommandations définitives à l'intention des programmes concernant les inconvénients et les avantages de ce mode de supplémentation pour les nourrissons. Une étude est actuellement réalisée dans trois pays, sous l'égide de l'OMS, pour tenter d'éclaircir la question, et les résultats de cette étude devraient être disponibles dans le courant de l'année prochaine.

Besoins dans le domaine de la recherche

1. Supplémentation directe du nourrisson

Etude comparative des effets de l'administration d'une dose unique de 50 000 UI avant l'âge de six semaines et de l'administration de doses multiples (de 25 000 ou 50 000 UI) suivant les dates du calendrier de vaccination, aux âges approximatifs de 6, 10 et 14 semaines.

Résultats à évaluer :

- réduction de la mortalité et de la morbidité et statut vitaminique A.

2. Supplémentation directe de la mère jusqu'à la neuvième semaine du post-partum (voire plus longtemps en l'absence de risque de grossesse)

Effet d'une supplémentation maternelle à dose massive (de 200 000 à 300 000 UI) sur la réduction de la mortalité et de la morbidité infantiles jusqu'à l'âge de 3 ans et sur le statut vitaminique A de la mère.

Résultats à évaluer :

- effets aigus chez la mère, taux de rétinol et de métabolites du rétinol dans le sérum et dans le lait ;
- effets à long terme sur la mortalité, la morbidité et le statut vitaminique A du nourrisson jusqu'à l'âge de 3 ans et de la mère ;
- effets du sevrage partiel ou de l'arrêt de l'allaitement sur la morbidité la mortalité et le statut vitaminique A ainsi que le retour de couches.

3. Supplémentation directe de la mère et du nourrisson (les participants ont noté que ce protocole était actuellement utilisé dans le cadre d'études effectuées dans trois pays sous l'égide de l'OMS)

Effet de l'administration de 200 000 UI de vitamine A à la mère avant la neuvième semaine du post-partum et de 25 000 UI au nourrisson à des échéances correspondant à celles du calendrier vaccinal, c'est-à-dire aux âges approximatifs de 6, 10 et 14 semaines.

Résultats à évaluer :

- Mortalité/morbidité infantiles jusqu'à l'âge de 3 ans et statut vitaminique A du nourrisson, du jeune enfant et de la mère.
4. Analyse comparative des risques et des avantages :
 - Etude comparative des effets bénéfiques de l'administration d'une dose de 200 000 UI de vitamine A à la mère au moment de la naissance sur la réduction de la mortalité à la naissance, à l'âge de 2 mois et à l'âge de 4 mois (en suivant si possible l'enfant jusqu'à l'âge de 3 ans) et de l'administration d'une supplémentation au nourrisson exclusivement après l'âge de 6 mois ;
 - Effet bénéfiques sur la mère en termes de réduction de l'incidence des diarrhées et de la cécité nocturne.
 5. Etudes pharmacocinétiques de l'administration de vitamine A préformée et de métabolites de l'acide rétinoïque à des femmes non enceintes, vivant dans des régions où la carence en vitamine A est endémique et où les apports sont notoirement insuffisants :
 - à des doses quotidiennes de 10 000 UI ;
 - à des doses hebdomadaires de 25 000 UI.
 6. Etudes sur la psychologie du développement d'enfants ayant été exposés *in utero* à des doses de vitamine A préformée supérieures ou égales à 25 000 UI, et d'enfants exposés à des doses hebdomadaires de vitamine A (25 000 UI) par l'intermédiaire du lait maternel. (Même si de telles recherches soulèvent de grosses difficultés du point de vue méthodologique, ces résultats sont nécessaires pour pouvoir recommander l'administration systématique de doses quotidiennes supérieures à 10 000 UI ou hebdomadaires supérieures à 25 000 UI, à tous les stades de la grossesse.) les résultats des études en cours sur le comportement tératogène de l'acide 13-cis-rétinoïque chez l'homme permettront de sélectionner un arsenal d'outils d'expérimentation à utiliser dans de telles recherches.
 7. Dans les pays où le statut vitaminique A est satisfaisant, élaboration de systèmes de surveillance de la concentration en vitamine A des aliments qui en sont particulièrement riches (foie d'animal) et des risques associés d'hypervitaminose dans l'organisme humain et d'effets tératogènes pour la femme enceinte.
 8. Recherche exploratoire pour élaborer un nouveau type de supplément présentant des caractéristiques d'absorption intéressantes telles que celles qui ont été signalées pour des aliments tels que le foie, c'est-à-dire une absorption retardée avec des taux réduits de métabolites rétinoïdes tératogènes.
 9. Etude des facteurs maternels qui optimisent le transfert de la vitamine A dans le lait maternel (par exemple, effet d'autres carences en nutriments ou affections et des concentrations de vitamine A dans la glande mammaire par rapport aux taux sanguins).
-

10. Importance et durée de la concentration de métabolites de l'acide rétinolique dans le lait maternel consécutives à une supplémentation maternelle à doses massives.

Points de contact avec les services de santé

Il est très utile de disposer de données par pays concernant les contacts entre les mères, accompagnées de leurs bébés, et les services de santé ainsi que la couverture de ces derniers, pour pouvoir choisir les programmes adéquats de supplémentation. Les données rassemblées par le Programme santé de la mère et du nouveau-né/maternité sans risque ont servi de base aux estimations récapitulatives à l'échelle mondiale qui font l'objet du Tableau 4 pour les pourcentages de consultations prénatales, d'accouchements pratiqués à domicile ou en milieu médicalisé avec ou sans la présence d'une accoucheuse qualifiée.

Tableau 4. Estimation mondiale du pourcentage d'accouchements qui ont été précédés de consultations prénatales, et pratiqués à domicile ou en milieu médicalisé ainsi que du niveau de formation des accoucheuses

	Naissances (en millions)	Consultation prénatale (%)	Lieu de l'accouchement		
			En milieu médical (%)	À domicile (%)	
				Accoucheuse qualifiée	Accoucheuse non qualifiée
Monde	141	64	44	16	40
Pays plus développés	15	98	95	4	1
Pays moins développés	126	59	37	18	45
Asie	83	57	33	23	44
Afrique	31	59	34	21	45
Amérique latine	12	72	66	10	24

Des informations supplémentaires sur les accouchements pratiqués par un professionnel de la santé (médecin ou infirmière), les consultations de nourrissons de moins de deux mois et les contacts avec la mère et le bébé dans les huit semaines qui suivent l'accouchement figurent dans les enquêtes DHS pour 27 pays. Ces données sont présentées de façon schématisée par région au Tableau 5.

Tableau 5. Estimations des contacts avec les services de santé depuis la naissance jusqu'à la neuvième semaine du post-partum dans 27 pays, par région

Région	Professionnels de la santé (%)			Age <2 mois à la vaccination	Contact dans les 8 semaines qui suivent l'accouchement
	Médecin	Infirmière	Total	(%)	(%)
Afrique (14 pays)	6,2 (0,3-14,1)	34,3 (10,0-56,4)	40,5	33,0 (19,2-59,9)	59,1 (23,0-79,8)
Amérique latine (6 pays)	42,0 (10,5-70,9)	17,2 (3,2-31,9)	59,2	25,7 (13,9-40,0)	75,8 (52,3-94,7)
Asie du Sud-Est (Indonésie)	5,1	30,1	35,2	7,9	39,7
Europe (Turquie)	33,7	42,2	75,9	13,1	78,8
Méditerranée orientale (4 pays)	25,5 (5,9-50,3)	16,3 (7,2-37,0)	41,8	17,8 (2,8-43,2)	55,5 (31,9-88,1)
Pacifique occidental (Philippines)	26	26,8	52,8	17,2	59

Scénarios types pour les catégories de population ayant besoin d'une supplémentation

Les renseignements sur les contacts, aussi maigres soient-ils, permettent d'aider à élaborer des scénarios types pour faciliter la planification des programmes. Les scénarios présentés au Tableau 6 ne sont proposés qu'à titre indicatif. Il est nécessaire d'analyser la situation propre à chaque pays avant de prendre une décision concernant le programme adéquat.

Tableau 6. Suggestions pour déterminer le programme de supplémentation en vitamine A adapté à un pays donné

	Type de situation*					
	1	2	3	4	5	6 Enfant non nourri au sein
Jeune fille	hebdomadaire / mensuel	-	-	-	-	-
Première visite prénatale (mère)	quotidien/ hebdomadaire	-	-	quotidien/ hebdomadaire	-	-
Trousse d'accouchement (mère)	200 000 UI à l'accouchement	-	200 000 UI à l'accouchement	-	-	-
Premier contact après l'accouchement	-	-	-	200 000 UI à la mère allaitante dans le courant des deux premiers mois suivant l'accouchement	-	50 000 UI au nourrisson
Contact BCG avant le deuxième mois	-	200 000 UI à la mère	-	-	25 000 UI au nourrisson	-
Administration du DTC à l'enfant et troisième contact	25 000 UI	25 000 UI	25 000 UI	25 000 UI	25 000 UI	25 000 UI (à la place d'une dose unique massive)
Supplémentation systématique à l'enfant avant l'âge de 6 mois, à intervalles de 4 à 6 mois	100 000 UI à l'âge de 6 mois et d'un an, 200 000 UI par la suite	100 000 UI à l'âge de 6 mois et d'un an, 200 000 UI par la suite	100 000 UI à l'âge de 6 mois et d'un an, 200 000 UI par la suite	100 000 UI à l'âge de 6 mois et d'un an, 200 000 UI par la suite	100 000 UI à l'âge de 6 mois et d'un an, 200 000 UI par la suite	première administration à 12 mois d'une dose de 200 000 UI
Contact de vaccination antirougeoleuse (en l'absence d'une supplémentation systématique)	25 000 UI	25 000 UI	25 000 UI	25 000 UI	100 000 UI	100 000 UI

* Exemples de situations rencontrées dans des régions où la carence en vitamine A est endémique :

1. Situation "idéale", c'est-à-dire le plus complet de tous les programmes de supplémentation recommandés (début précoce chez une femme en âge de procréer, poursuite pendant la grossesse et supplémentation du nourrisson pendant toute la petite enfance et les années où l'enfant est vulnérable).
2. Allaitement au sein et supplémentation associée au programme de vaccination.

3. Préférable au deuxième type de situation si des troussees d'accouchement sont disponibles, car on obtiendrait sans doute une meilleure couverture.
4. Bonne solution de remplacement, car elle couvre la mère pendant le début de la grossesse et l'enfant pendant ses premières années de vie.
5. Supplémentation uniquement associée à la vaccination et axée sur le nourrisson. La mère n'est pas couverte, mais c'est la situation la plus fréquente dans de nombreux pays en développement.
6. Une situation délicate dans laquelle une supplémentation doit être administrée à l'enfant au premier contact et des doses associées aux vaccinations.

Références

1. Buss et al. *Human & Experimental Toxicology*, 1994, **13**:33-43.
2. Wiegand W, Hartman S, Wyss R. *Endogenous concentrations of retinoids in pregnant females and their relevance for the risk assessment of vitamin A*. Presentation at the Symposium on Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in the Developing System and Impact on Risk Assessment, Little Rock, AR, April, 1996.
3. Rothman et al. *New England Journal of Medicine* 1995, **333**:1369-1373.
4. Buss et al., op. cit.

Liste des participants

Dr Christopher J. Bates

Head of Micronutrient Support Facility
MRC Dunn Nutrition Unit
Milton Road
GB-Cambridge CB4 1XJ
Tel: 44-1223-426-356
Fax: 44-1223-426-617
e-mail: chris.bates@mrc-dunn.cam.ac.uk

Dr Veronique Braesco

Chargée de Recherche
Responsable équipe "vitamine"
Institut national de la Recherche Agronomique
(INRA)
CIRNM-BP 321
58 rue Montalembert
63009 Clermont-Ferrand
France
Tel: 33 73 60 82 70
Fax: 33 73 60 82 72

Dr Anna Coutsoodis

Senior Scientist
University of Natal Medical School
Department of Paediatrics and Child Health
P.O. Box 17039
Congella 4013
Afrique du Sud
Tel: 27 31 260 4489
Fax: 27 31 260 4388
e-mail: coutsood@med.und.ac.za

Dr Luis Andres de Francisco Serpa

Project Director, MCH-EP Project
International Centre for Diarrhoeal Disease
Research Bangladesh
G.P.O. Box No 128
Dhaka, 1000
Bangladesh
Tel: 871-751-60
Fax: 880-2-883 116 or 880-2-886 050
e-mail: andres%cholera@external.ait.ac.th

Professeur Jean-Pierre Habicht

Division of Nutritional Sciences
Savage Hall
Cornell University
Ithaca, NY 14853
USA
Tel: 1-607-255-4419
Fax: 1-607-255-2608/607 255 1033
e-mail: JH48@cornell-edu

Dr Najia Hajji

Directrice du planning familial
Ministère de la santé
Rabat, Maroc
Fax: 212-769.10.82
Or c/o WR-Marocco
Tel: 690 510 Rabat

Dr Kathy I. Kennedy

Maternal and Child Health Research
2201 South Filmore St.
Denver, CO 80210
USA
Tel: 1-303-758-5494
Fax: 1-303-758-5660
e-mail: kikenne@IBM.net

Dr Edward Lammer

Department of Medical Genetics
Children's Hospital
Oakland, CA 94609-1809
USA
Tel: 510-428-3550
Fax: 510-450-4678
e-mail: cho.dr.ela@c.cho.org

Dr Bo Lönnnerdal

Professor of Nutrition and Internal Medicine
Department of Nutrition
University of California, Davis
Davis, CA 95616 USA
Tel: 916 752-8347
Fax: 916 752-3564
e-mail: bllonnerdal@ucdavis.edu

Professeur Pierpaolo Mastroiacovo

Professor of Preventive and Social Pediatrics
Chief of Birth Defects Unit
Paediatric Unit
Catholic University
Rome, Italie
Tel: 33 81 344-370-1905-39-6
Fax: 33 81 211-370-1904
e-mail: MC8682@mcclink.it

Dr Joseph Mulinare

Chief, Prevention Section
Division of Birth Defects and Developmental
Disabilities
Centers for Disease Control and Prevention
4770 Buford Highway
Mail Stop F 45
Atlanta, GA 30307, USA
Tel: 1-770-488-7190
Fax: 1-770-488-7197
e-mail: jxml @cejbddd.em.cdc.gov

Dr Prema Ramachandran

Adviser (Health)
Planning Commission
Government of India
Yojana Bhavan
New Delhi-110001 Inde
Tel: 91 11 371 4058
Fax : 91 11 371 7681

Dr Kathleen M. Rasmussen

Associate Professor
Division of Nutritional Sciences
111 Savage Hall
Cornell University
Ithaca, New York 14853-6301
USA
Tel: 1-607-255-2290
Fax: 1-607-255-1033 or 1-607-255-2290
e-mail: km5@cornell.edu

Dr Shea Rutstein

Deputy Director
Macro International, Inc., Suite 300
11785 Beltsville Drive
Calverton, Maryland 20705
USA
Tel: 301-572-0950
Fax: 301-572-0999
e-mail: rutstein@macroint.com

Secrétariat de l'OMS

Dr F.S. Antezana, Sous-Directeur général

Dr G. Clugston, Chef de l'Unité de Nutrition

Dr B. Underwood, Nutrition

Mme R. Saadeh, Nutrition

Mme E. Ahman, Santé de la mère et du nouveau-né/Maternité sans risque

Dr R.J. Guidotti, Santé de la mère et du nouveau-né/Maternité sans risque

Dr J. Zupan, Santé de la mère et du nouveau-né/Maternité sans risque

Dr H. von Hertzen, Développement et évaluation de la technologie, Programme spécial de recherche, de développement et de formation à la recherche en reproduction humaine

Dr S. Khanum, Conseiller régional pour la Nutrition, Bureau régional de l'Asie du Sud-Est

DOCUMENTS ET PUBLICATIONS DANS LE MÊME DOMAINE

MALNUTRITION PAR CARENCE EN MICRONUTRIMENTS

- Vitamin A supplements: A guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia. Second edition. Prepared by a WHO/UNICEF/IVACG Task Force, 1997 Fr.s. 8.-
- Global prevalence of vitamin A deficiency. Micronutrient Deficiency Information System, MDIS Working Paper No. 2, Geneva, World Health Organization, 1995 Fr.s. 10.-
- Sommer A., La carence en vitamine A et ses conséquences: guide pratique du dépistage et de la lutte Fr.s. 17.-
- Using immunization contacts as the gateway to eliminating vitamin A deficiency. A policy document. Document WHO/EPI/GEN/94.9 Rev.1, Geneva, World Health Organization, 1995.
- Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Document WHO/NUT/96.10, Geneva, World Health Organization, 1996
- Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6-15 years. Bulletin of the World Health Organization, 1997, 75(2): 95-97.
- Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness. Document WHO/NUT/96.13. Geneva, World Health Organization, 1996.
- Indicateurs d'évaluation des troubles dus à la carence en iode et de la lutte contre ces troubles par l'iodisation du sel. Document WHO/NUT/94.6. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1994
- Iode et Santé. Document WHO/NUT/94.4. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1994
- The safe use of iodized oil during pregnancy. Bulletin of the World Health Organization, 1996, 74(1):1-3
- Global prevalence of iodine deficiency disorders. Micronutrient Deficiency Information System, MDIS Working Paper No.1. Geneva, World Health Organization, 1993.
- Iron deficiency: indicators for assessment and strategies for prevention. Document WHO/NUT/98.6 (en préparation)

EVALUATION ET SUIVI NUTRITIONNELS

- de Onis et al. The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO Global Database on Child Growth. Bulletin of the World Health Organization, 1995 71(6): 703-712 Fr.s. 50.-
- WHO Working Group on Infant Growth: An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. Bulletin of the World Health Organization, 1995 73(2):165-174
- WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition. Document WHO/NUT/97.4. Geneva, World Health Organization, 1997

Toutes les informations sur les publications ayant un prix peuvent être obtenues auprès du service de Distribution et Vente. Les copies des autres documents, ou les tirés-à-parts, peuvent être obtenues sans frais auprès de l'Unité de Nutrition, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse

La vitamine A est essentielle à la préservation et au fonctionnement normaux des tissus de l'organisme, ainsi qu'à la croissance et au développement. C'est aussi le cas pendant la grossesse, lorsque le fœtus puise dans les réserves de vitamine A de sa mère et après l'accouchement, alors que le nouveau-né se développe rapidement et doit pouvoir trouver les quantités suffisantes de vitamine A dans le lait maternel puisque, dans la plupart des cultures, il est allaité. Bien que l'augmentation des besoins en vitamine A pendant la grossesse soit relativement modérée, dans de nombreux pays où la carence en vitamine A est endémique, les femmes présentent fréquemment des symptômes de carence - comme la cécité nocturne - qui persistent pendant le début de la période de l'allaitement. Au-delà du quatrième ou du sixième mois, il est probable que le lait des mères carencées ne contient pas suffisamment de vitamine A pour constituer - ou même préserver - les réserves en vitamine A des enfants nourris au sein.

Assurer un régime alimentaire adéquat en vitamine A - qui n'apporte ni trop ni pas assez de vitamine A - est la solution la meilleure pour répondre aux besoins de la grossesse et de l'allaitement. Cependant, cela peut s'avérer difficile dans les situations de pauvreté et quand les aliments suffisamment riches en vitamine A sont rares ou trop chers. Dans de telles conditions, il est recommandé de fournir un supplément en vitamine A durant la grossesse selon une posologie et une fréquence d'administration qui permettent de couvrir en toute sécurité les besoins tissulaires croissants de la mère et du fœtus et qui assurent la constitution dans l'organisme maternel de réserves en prévision de l'allaitement. L'utilisation de doses massives de vitamine A pour créer des réserves chez la mère pendant la grossesse pose un dilemme du fait des risques potentiels de tératogénicité présentés par la vitamine A aux premiers stades de la grossesse.

L'OMS a été priée d'élaborer des orientations programmatiques concernant l'apport de sécurité de suppléments de vitamine A chez les femmes en âge de procréer. Des données nouvelles sont maintenant disponibles sur le retour des menstruations en rapport avec les pratiques d'allaitement maternel et le nombre de contacts avec le système de santé qui varie selon les pays.

Afin d'examiner ces données ainsi que d'autres informations, l'OMS a organisé une consultation pour déterminer les apports de sécurité en vitamine A durant la grossesse et les six premiers mois après l'accouchement ainsi que les implications qui en découlent pour les politiques et les programmes. Le présent document, qui sera particulièrement intéressant pour les gestionnaires de programmes nationaux de prévention et de lutte contre la carence en vitamine A, présente les recommandations des experts en nutrition, en tératologie, en physiologie de la reproduction et en enquêtes de population qui ont participé à la consultation et qui ont à la fois l'expérience de la recherche fondamentale et de ses applications à la santé publique.

