

Effet de la double supplémentation en vitamine A et en zinc sur le statut nutritionnel et les réserves hépatiques en vitamine A chez les enfants de 6 à 59 mois de Sourkoudougou

KABORÉ Jean¹, BADO Lucien², ZEBA Augustin N.², BATIONO Jean-Fidèle³,
SOMÉ Wièmè⁴, OUÉDRAOGO Jean Bosco²

Résumé

Nous avons évalué l'effet de la double supplémentation en vitamine A et en zinc sur le statut nutritionnel des enfants à Sourkoudougou (district sanitaire de Dandé). Cent enfants âgés de 6 à 59 mois ont été inclus (mai – novembre 2009) dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle testant l'effet de la supplémentation (6 mois après) en vitamine A plus zinc (VAZ) (n = 50) versus vitamine A plus placebo (VA) (n = 50) sur leur statut nutritionnel. Nous avons comparé les statuts en vitamine A, en zinc, et les paramètres anthropométriques, inter-groupes et intra-groupes, en utilisant des tests statistiques descriptifs pour échantillons indépendants et appariés. Après la supplémentation, 85,4 % (41/48) du groupe VA et 88,9 % (40/45) du groupe VAZ, avaient des réserves hépatiques en vitamine A insuffisantes, 6 mois après la prise de vitamine A (p = 0,760), tandis que 64,8 % (31/48) et 59,1 % (26/44) respectivement, avaient une carence en zinc (p = 0,580). L'étude a montré une baisse significative de l'insuffisance pondérale (p = 0,011) et du retard de croissance (p = 0,008) dans les groupes VA et VAZ. L'étude n'a pas pu montrer une amélioration du statut des enfants en vitamine A et en zinc bien qu'un gain de taille ait été enregistré dans le groupe zinc.

Mots-clés : supplémentation, vitamine A, zinc, statut nutritionnel.

Abstract

We assessed vitamin A and zinc supplementation effect on nutritional status of children under five years old in Sourkoudougou (health district of Dandé). One hundred children from 6 to 59 months were included (May to November) in a randomized double blind trial testing the effect six months later, of vitamin A plus zinc (VAZ) (n=50) versus vitamin A plus placebo (VA) (n=50) on nutritional status. We compared vitamin A, zinc, and anthropometric indices, between and within study groups, using descriptive statistical tests for independent and dependent samples. Six months after supplementation, 85.4% (41/48) of children in group VA and 88.9% (40/45) in VAZ group, had insufficient vitamin A liver stocks (p=0,760), whereas 64.8% (31/48) and 59.1% (26/44) respectively, had zinc deficiency (p=0,580). The study showed a significant decrease of underweight (p=0,011) and stunting (p=0,008) from the beginning to the end of the study in VA and VAZ groups respectively. This study fail to show a significant improvement of vitamin A and zinc status although growth gain was noted in the VAZ group.

Keywords : supplementation, vitamin A, zinc, status nutritional.

¹ Institut de recherche en sciences de la santé (IRSS), 03 BP 7102 Ouagadougou 03, Burkina Faso, jeankabore.muraz@gmail.com, tél. : +226 70 71 46 23

² Institut de recherche en sciences de la santé (IRSS) direction régionale de l'ouest, 399 avenue de la liberté, 01 BP 545 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso

³ Centre Muraz, 01 BP 390 Bobo-Dioulasso 01, Burkina Faso

⁴ Ministère de l'élevage et des ressources halieutiques, Ouagadougou, Burkina Faso

Introduction

D'après l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), on estimait entre 1995 et 2005, à 190 millions le nombre d'enfants âgés de moins de 5 ans souffrant d'une carence en vitamine A, définie par une concentration en rétinol sérique $< 0,7 \mu\text{mol/L}$, soit environ 33 % des enfants de cet âge dans la population à risque d'une carence en vitamine A (1). Des études ont mis en évidence la vulnérabilité des enfants de moins de 5 ans, carencés en vitamine A, face aux infections et au retard de croissance du fait que la vitamine A intervient dans le maintien des cellules impliquées dans la croissance, la production des globules rouges et l'immunité (2–4). Egalement, la vitamine intervient dans l'absorption de la lumière au niveau oculaire grâce à la rhodopsine formée par la liaison entre le 11-cis rétinol et l'opsine (5). Ces dernières années, plusieurs études ont utilisé la double supplémentation, en zinc et en vitamine A, en se fondant sur leur hypothétique synergie d'action, sachant que le zinc intervient dans la synthèse de la protéine de liaison du rétinol (retinol binding protein ou RBP) de la vitamine A, sans que la preuve irréfutable de cette synergie ne soit encore établie (6). Le zinc seul ou en association avec la vitamine A, a été utilisé dans plusieurs interventions en raison sans doute du rôle qu'il joue dans le développement et le fonctionnement du système immunitaire, le contrôle de l'inflammation et dans l'amélioration du statut nutritionnel chez les (7–12). La carence en zinc est également connue pour perturber la croissance de l'enfant et réduire la résistance aux infections, augmentant les complications cliniques et le risque de mortalité chez le jeune enfant. Aussi, la prévalence de la carence en vitamine A (DVA) est préoccupante dans les pays en voie de développement, où la pauvreté des régimes et les mauvaises pratiques alimentaires, et l'endémie des pathologies infectieuses conduisent à un cercle vicieux de malnutrition qui affecte les enfants en bas âge et les femmes enceintes ou allaitantes (13, 14). Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine A sur la réduction de l'incidence du paludisme, l'incidence des épisodes de diarrhée, et l'amélioration du statut nutritionnel chez les enfants de moins de 5 ans (8, 15). Au regard du potentiel de chacun de ces deux micronutriments on est en droit d'émettre l'hypothèse que leur association provoquerait un effet synergique qui bénéficierait à la santé de l'enfant et améliorerait son état nutritionnel. Or, des études antérieures n'ont pas permis de répondre de façon définitive à cette question (7, 8, 16–19). De ce fait, le présent article vise à évaluer l'impact de la double supplémentation en vitamine A et en zinc sur l'état nutritionnel des enfants de 6 à 59 mois à Sourkoudougou dans le district sanitaire de Dandé, au Burkina Faso.

Matériel et méthodes

Schéma de l'étude

L'étude AMANI (African Malaria and Nutrition Initiative) est un essai clinique randomisé en double aveugle conduit au Burkina Faso, au Ghana et au Cameroun, qui a testé entre août 2009 et février 2010, l'effet de la double supplémentation en vitamine A (100 000 Unités Internationales (UI) pour les enfants âgés de moins de 12 mois, et 200 000 UI pour ceux ayant entre 12 et 59 mois) et en zinc (10 mg de gluconate de zinc, pour les enfants de 6 à 59 mois), versus vitamine A plus placebo zinc (figure 1), sur l'incidence du paludisme chez les enfants de 6 à 59 mois. Le site de Sourkoudougou, dans la province du Houet a servi de cadre pour l'étude au Burkina Faso. Etaient inclus dans l'étude, les enfants âgés de 6 à 59 mois, dont les parents ou tuteurs ont l'intention de

résider dans la zone de l'étude pendant la durée de l'étude et qui ont également accordé leur consentement. Par contre, n'ont pas été inclus dans l'étude, les enfants présentant des signes de la déficience en vitamine A, une malnutrition sévère (z-score Poids / Age (ZPA) ou z-score Taille / Age (ZTA) < -3 écart- type), une maladie grave telle la tuberculose, des signes symptomatiques à l'infection VIH ainsi que les enfants âgés de moins de 6 mois ou plus de 59 mois. Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité d'Ethique Institutionnel du Centre Muraz.

Échantillonnage

La population cible était les enfants âgés de 6 à 59 mois.

Un effectif total de 200 enfants a été sélectionné à l'enrôlement. Une réduction du paludisme de 20 % (8) était attendue pour la combinaison vitamine A plus Zinc (VAZ) versus vitamine A plus placebo zinc (VA) avec une puissance statistique de 90 % et un niveau de signification $p = 0,05$ permettant tout au plus 20 % de perte.

L'essai a concerné 100 enfants ($n=50$, par groupe) sur les 200 qui ont été enrôlés au moment du screening (figure 1).

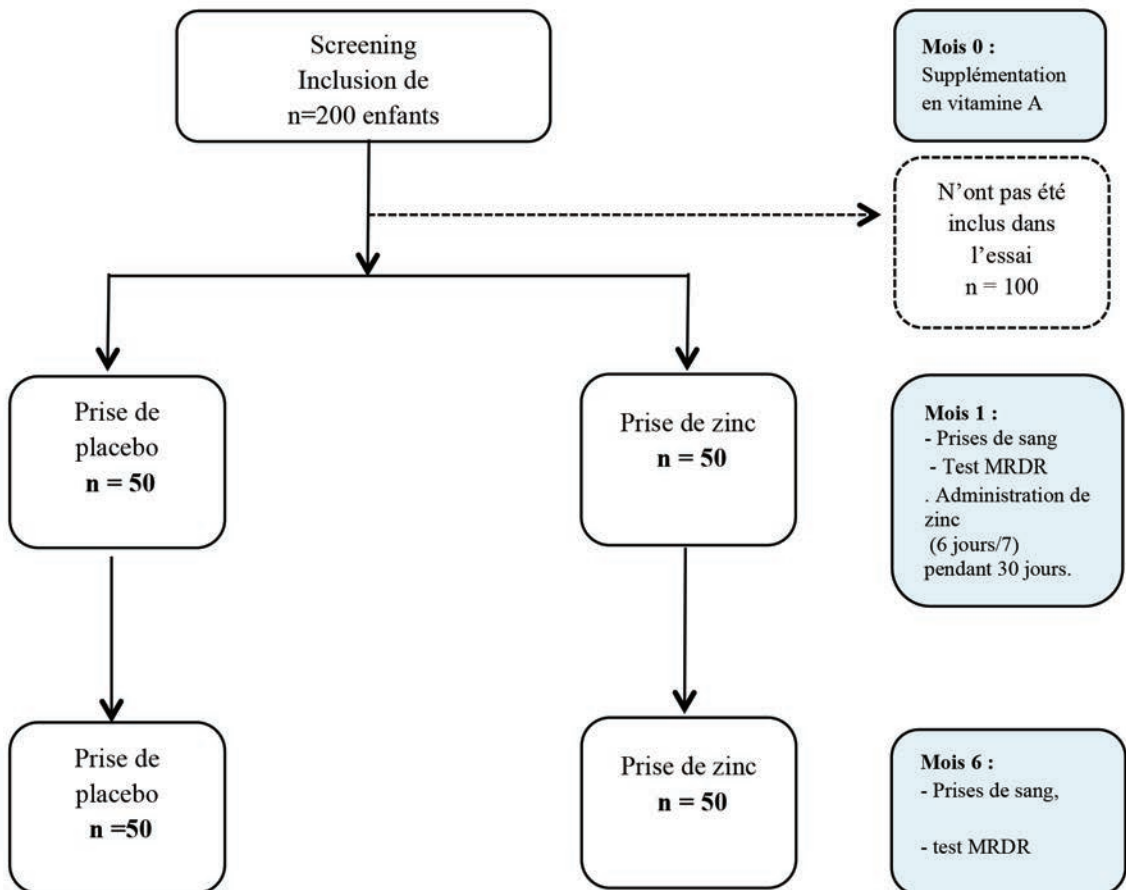


Figure 1 : Schéma de l'étude

Abréviations : 3,4-DR : 3,4-didéhydrorétinyl acétate.

Parmi les 200 enfants, 100 ont reçu le 3,4-didéhydrorétyl acétate (3,4-DR) un mois après l'inclusion, afin d'évaluer les réserves hépatiques en vitamine A à un mois. Une randomisation en bloc de 20 a été faite et la liste de randomisation a été générée à partir de la table des nombres au hasard. La randomisation en bloc plutôt qu'une simple randomisation a été préférée parce qu'elle permet d'avoir des comparaisons de groupe non biaisées, et permet d'avoir le même nombre d'enfants dans chaque branche à tout temps (20). Après la randomisation, 50 parmi les 100, ont reçu 10 mg de gluconate de zinc, 6 jours sur 7 pendant un mois et les 50 autres, 10 mg de placebo zinc (farine de maïs).

Collecte des données

Les informations socio démographiques telles que l'âge, le sexe, la parité de la mère, le niveau d'alphabétisation des mères des enfants ont été collectées. De plus, des mesures anthropométriques telles que le poids, la longueur ou la taille ont été effectuées afin de calculer les z-scores. Des prélèvements sanguins ont été réalisés afin de doser la concentration plasmatique en zinc, le rétinol sérique (vitamine A1) et pour estimer les réserves hépatiques en vitamine A à l'aide du test « *Modified Relative Dose-Response* » (MRDR ou test dose-réponse modifié).

Les mesures anthropométriques

Le poids a été mesuré à 100 g près à l'aide d'un pèse-personne électronique de marque Seca 217, Ontario, California, USA. Deux mesures de taille ou de la longueur ont été réalisées à 0,1 cm près, à l'aide d'une toise. Pour les enfants de moins de 24 mois, la longueur a été mesurée à l'aide d'une toise de bébé, de marque Seca 417, Ontario, California, USA et le modèle Seca 217, Ontario, California, USA a servi pour les enfants ayant entre 24 et 59 mois. Les z-scores ont été calculés à partir des normes de croissance de l'OMS afin de définir l'état nutritionnel des enfants (21).

L'émaciation était définie par un z-score poids/taille < -2 z-scores et le retard de croissance par un z-score taille pour âge < -2 z-scores également. De la même manière, l'insuffisance pondérale a été définie par un z-score poids pour âge < -2. La malnutrition aigüe modérée (MAM) était définie par un z-score poids pour taille compris $-3 Z \text{ scores} \leq P/T < -2Z \text{ scores}$ (22).

Prélèvements sanguins

Une goutte épaisse a été réalisée à la fin de l'étude afin de vérifier la présence d'une infection palustre. D'autres prélèvements de sang ont été réalisés et conservés dans une glacière réfrigérée puis transférés au laboratoire de nutrition de l'institut de recherche en sciences de la santé, direction régionale de l'ouest, à Bobo-Dioulasso. Les tubes de sang protégés par du papier aluminium ont été ensuite centrifugés pendant 10 mn à la vitesse de 3000 tours/mn à une température de 4°C. Le plasma et le sérum obtenus, étaient recueillis dans des cryotubes ambrés étiquetés, puis aliquotés et conservés à -20°C jusqu'à leur analyse.

Dosages biologiques

Le dosage du zinc plasmatique

La teneur plasmatique en zinc (en $\mu\text{mol/L}$) a été évaluée par spectrophotométrie d'absorption atomique à flamme (*Schimidzu AA 6300, Tokyo, Japan*) selon la méthode utilisée par Smith et Janet (23, 24).

Dosage des vitamines A1 et A2

Les concentrations sériques en rétinol (rétinolémie) ont été mesurées en utilisant la chromatographie liquide haute performance (Isocratic HPLC, Jasco pompe, PU 2089 Plus®, UV-visible 2070Plus®, lampe UV LC-NetII/ADC®) avec une longueur fixée à 350 nm pour mesurer l'absorption simultanée de la vitamine A2 (3,4-dihydrorétinol) et de la vitamine A1 (rétinol) (25).

Evaluation des réserves hépatiques

Méthode d'évaluation des réserves hépatiques en vitamine A

Afin d'évaluer les réserves hépatiques en VA, deux standards ont été utilisés. Un standard interne (acétate de rétinyl) avec un temps de rétention (8 minutes) dont l'apparition du pic marque la fin au dosage. En plus de cela, deux standards externes (le 3,4-didéhydorétinol (DR) ou vitamine A2 et le all-trans rétinol ou vitamine A1) avec une longueur d'onde d'absorption fixée à 350 nm ont servi au tracé de la courbe d'étalonnage externe.

Le test MRDR est basé sur le ratio des concentrations sériques du 3,4- DR (vitamine A2) et du rétinol ou vitamine A1 (3,4-didéhydorétinol/rétinol) (26). Les réserves hépatiques en vitamine A sont jugées insuffisantes (carence en vitamine A) lorsque le MRDR est strictement supérieur à 0.06 (27, 28).

Analyses statistiques

Les tests de Student et de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les gains absolus de poids et de taille entre les deux groupes, à la fin de l'intervention. Nous avons comparé les prévalences de l'insuffisance pondérale, du retard de croissance et de l'émaciation, les gains absolus de poids et de taille, la rétinolémie et les réserves hépatiques en vitamine A, entre le début et la fin de l'étude dans chaque groupe, en utilisant un test de Mc Nemar ou de Student pour les données appariées ou un test non paramétrique lorsque cela était approprié. Nous avons comparé les réserves hépatiques en vitamine A (MRDR) entre les deux groupes au début et à la fin de l'étude en utilisant le test de rang de Wilcoxon. Enfin, le test de McNemar a été utilisé pour comparer la proportion d'enfants avec une carence en vitamine A, et carence en zinc, entre le début et la fin de l'intervention dans chaque groupe de l'étude. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels R version 3.3.2 et du logiciel statistique SAS® version 9.4. Pour tous les tests utilisés, nous avons fixé un seuil de significativité $\alpha \leq 0,05$.

Résultats

Caractéristiques des participants inclus

Les enfants inclus dans l'étude étaient âgés (moyenne \pm écart-type) de $14,6 \pm 5,6$ mois dans le groupe VA et de $15,1 \pm 5,8$ mois dans le groupe VAZ et les mères étaient âgées en moyenne de $26,8 \pm 7$ et de $27,1 \pm 6,3$ ans respectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre l'âge des enfants, de même que celui des mères des enfants inclus à l'inclusion (tableau S1).

Comparaison du statut nutritionnel entre les deux groupes

Lorsque l'on compare le gain de poids entre les deux groupes à la fin de l'étude, on remarque que le groupe contrôle a eu un gain de poids absolu supérieur à celui du groupe d'intervention mais

on ne note aucune différence significative (tableau I). En ce qui concerne la taille, on note un meilleur gain de taille dans le groupe d'intervention par rapport au placebo, sans une différence significative.

La rétinolémie ($\mu\text{mol/l}$) médiane (intervalle interquartile) était plus élevée dans le groupe placebo comparativement au groupe d'intervention (1,8 (0,9 – 2,7)) versus 1,3 (0,9 – 2,3)) mais cette différence n'était pas statistiquement significative (tableau I).

De façon similaire, à la fin de l'étude, la carence en vitamine A qui était de 8,3 % dans le groupe VA ne différait pas de celle des 6,4 % du groupe VAZ ($p = 0,510$). Les proportions d'enfants avec des réserves hépatiques en vitamine A faibles étaient élevées à la fin de l'étude, dans les deux groupes mais il n'y avait pas de différence significative entre eux. La carence en zinc à la fin de l'étude était plus fréquente dans le groupe contrôle que dans le groupe d'intervention, sans différence statistiquement significative.

Tableau I : Comparaison du statut nutritionnel des participants entre les deux groupes à la fin de l'étude

Caractéristiques	N	VA	N	VAZ	p-value
Gain de poids, moyenne \pm ET, Kg	49	1,02 \pm 0,54	46	1,05 \pm 0,59	0,820
Gain de taille, moyenne \pm ET, cm	49	3,89 \pm 1,77	46	3,87 \pm 1,79	0,940
Rétinolémie, médiane (Q1 - Q3), $\mu\text{mol/L}$	48	1,8 (0,9 – 2,7)	45	1,3 (0,9 – 2,3)	0,470
Rétinolémie < 0,7 $\mu\text{mol/L}$	48	8,3 (4)	45	6,4 (6)	0,510
MRDR, médiane (Q1 - Q3)	48	0,18(0,10 – 0,36)	45	0,22(0,15 – 0,36)	0,280
MRDR > 0,06	48	85,4 (41)	45	88,9 (40)	0,760
Zincémie, moyenne \pm ET, $\mu\text{mol/l}$	48	9,2 \pm 3,08	44	9,2 \pm 3,3	0,940
Carence en zinc, < 9,18 $\mu\text{mol/l}$, %(n)	48	64,8(31)	44	59,1(26)	0,580
Goutte épaisse positive	49	12,2 (6)	46	8,7 (4)	0,741

Abréviation : VA : Vitamine A plus placebo zinc ; VAZ : groupe vitamine A plus zinc ; ET : écart-type ; Kg : kilogramme ; cm : centimètre ; MRDR : Modified Relative Dose Response ou réserve ;

Définitions : Gain de poids : poids mesuré en fin d'étude moins poids mesuré au début de l'essai ; gain de taille : taille mesurée en fin d'étude moins taille mesurée au début de l'essai ; Carence en vitamine A: rétinolémie < 0,7 $\mu\text{mol/L}$; Zn : zinc ; Faibles réserves hépatiques en vitamine A : MRDR \geq 0,06 ; Carence en zinc : définie par une concentration plasmatique en zinc < 9,18 $\mu\text{mol/l}$.

L'analyse du gain de poids et de taille selon le sexe a montré un gain de poids des garçons supérieur à celui des filles dans les groupes contrôle et d'intervention sans une différence significative notée (figure 2).

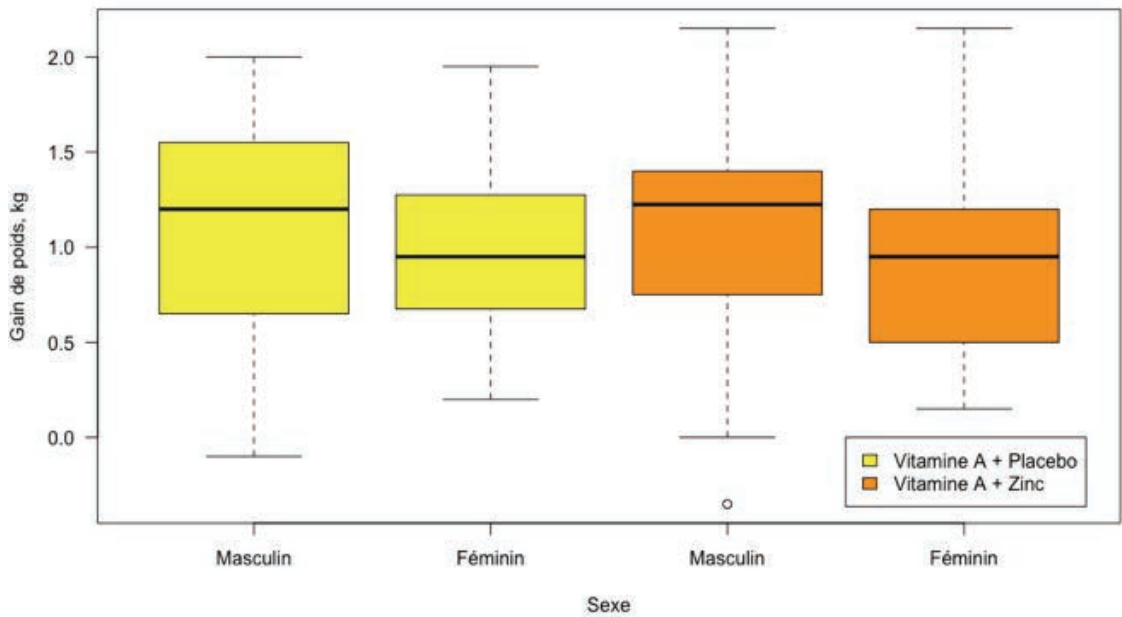


Figure 2 : Gain de poids selon le sexe et le groupe d'étude (VA, n= 49 et VAZ, n = 46).

Le gain de taille médian des garçons était meilleur à celui des filles dans le groupe contrôle bien que la différence n'était pas statistiquement significative. Dans le groupe d'intervention, on a également noté un gain de taille meilleur chez les filles comparativement aux garçons, sans différence significative également (figure 3).

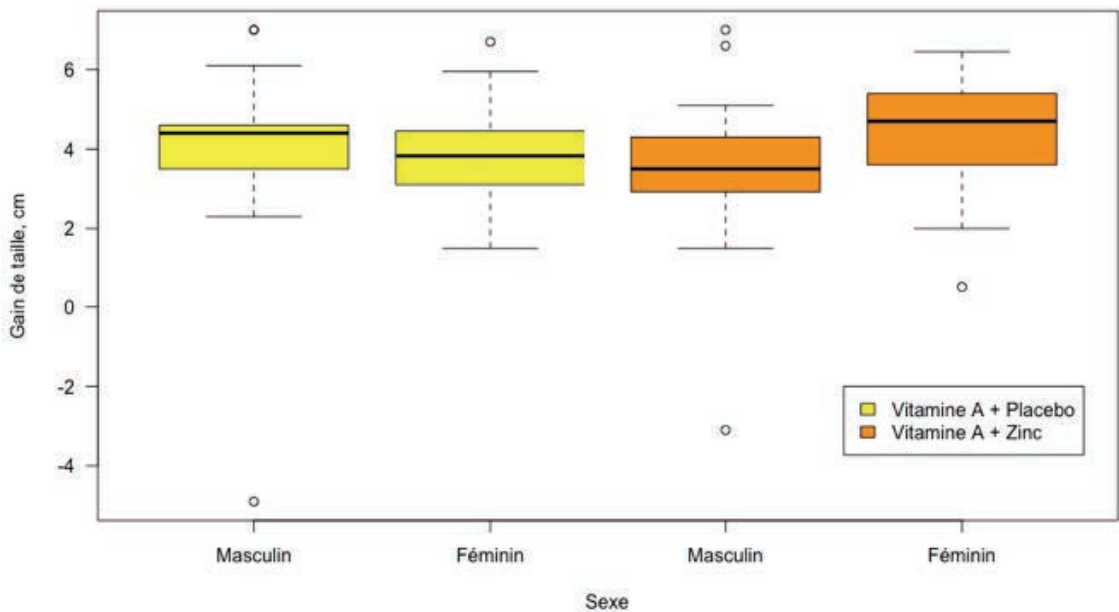


Figure 3 : Gain de taille selon le sexe et le groupe d'étude (VA, n = 49 et VAZ, n = 46)

L'insuffisance pondérale a significativement diminué (36,7 % à 20,4 %) alors que la carence en zinc a significativement augmenté (2,1 % à 59,5 %) entre le début et la fin de l'essai dans le groupe VA (tableau II). Dans la même période, dans le groupe VAZ, la prévalence du retard de croissance a baissé significativement passant de 41,3 % à 23,9 % tandis que la carence en zinc a augmenté significativement (2,1 % à 59,5 %). Par contre, aucune différence significative n'a été observée pour la carence en vitamine A bien qu'elle ait baissé dans le groupe VA alors qu'elle est restée constante dans le groupe VAZ. Dans les deux groupes, le nombre d'enfants souffrant d'émaciation a baissé entre le début et la fin de l'essai sans différence significative observée entre eux.

Evolution du statut nutritionnel dans chaque groupe

Dans le groupe VA, l'analyse montre une diminution non significative de la prévalence de la MAM entre l'inclusion et la fin de l'essai, dans les groupes VA et VAZ, 20,4 % versus 13,8 % respectivement ($p > 0,05$) et 19,6 % versus 15,2 % (tableau II). Les résultats montrent également que les réserves hépatiques en vitamine A sont restées faibles entre le début et la fin de l'essai dans chaque groupe. Dans le groupe VA, la rétinolémie sérique était plus élevée à la fin de l'essai par rapport au début alors que le résultat inverse a été observé dans le groupe VAZ mais les différences n'étaient pas significatives entre les deux périodes dans les deux groupes.

Tableau II : Evolution du statut nutritionnel dans les groupes VA et VAZ

Caractéristiques	N	Inclusion	Fin d'étude	Différence	p-value
Groupe VA					
Indices anthropométriques					
Insuffisance pondérale	49	36,7 (18)	20,4 (10)		0,011
Retard de croissance	49	30,6 (15)	30,6 (15)		1,000*
Emaciation	49	20,4 (10)	12,2 (6)		0,206
Malnutrition aiguë modérée	49	20,4(10)	16,3(8)		0,59
MRDR	33	0,18(0,10 - 0,24)	0,18(0,10-0,36)	0,00 (-0,05 - 0,14)	0,850
Concentration en rétinol ($\mu\text{mol/L}$)	33	1,50(1,15 - 3,11)	1,71(0,91 - 1,99)	-0,28 (-1,15 - 0,38)	0,480
Déficiences en vitamine A $<0,7 \mu\text{mol/l}$		9,1 (3)	3,0 (1)		0,625*
MRDR $> 0,06$	33	100,0 (33)	96,9 (32)		-
Zincémie $< 9,18 \mu\text{mol/l}$	48	2,1 (1)	64,6 (31)		$<0,001$
Groupe VAZ					
Indices anthropométriques					
Insuffisance pondérale	46	30,4 (14)	21,7 (10)		0,289
Retard de croissance	46	41,3 (19)	23,9 (11)		0,008*
Emaciation	46	17,4 (8)	8,7 (4)		0,218*
Malnutrition aiguë modérée	46	15,6 (9)	15,2 (7)		0,720*
MRDR	32	0,18(0,09 - 0,29)	0,22(0,14- 0,36)	0,04 (-0,11 - 0,20)	0,720
Concentration en rétinol ($\mu\text{mol/L}$)	32	1,92(1,15 - 4,39)	1,36(0,90 - 2,26)	-0,49 (-3,21 - 0,66)	0,210
Déficiences en vitamine A $<0,7 \mu\text{mol/l}$	32	12,5 (4)	12,5 (4)		1,000*
MRDR $> 0,06$	31	96,8 (31)	96,8 (31)		1,000*
Zincémie $< 9,18 \mu\text{mol/l}$	42	4,7 (2)	59,5 (25)		$<0,001$

* : Test exact de Mc Nemar ; Malnutrition aiguë modérée : définie par $-3 \leq Z\text{-score Poids/âge} < -2$; VA : vitamine A. ; VAZ : vitamine A + zinc ; Modified Relative Dose Response ; insuffisance pondérale : z-score poids pour âge < -2 retard de croissance : z-score taille pour âge < -2 ; Emaciation : z-score poids pour taille < -2 .

Discussion

L'étude a montré que la concentration sérique en vitamine A et les réserves hépatiques en vitamine A n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes (VA et VAZ) à la fin de l'étude. Elle a aussi abouti à un résultat similaire pour la zincémie. En ce qui concerne, les paramètres anthropométriques, l'étude n'a pas pu montrer un bénéfice significatif de la supplémentation en zinc sur les gains absolus de poids et de taille par rapport au placebo. Toutefois l'analyse intra-groupe a montré une baisse significative de l'insuffisance pondérale dans le groupe VA et du retard de croissance dans le groupe VAZ. Enfin, l'étude a montré une augmentation significative du nombre d'enfants ayant une carence en zinc entre le début et la fin de l'essai dans les deux groupes.

Statut et réserves hépatiques en vitamine A

Les résultats sur l'évolution de la rétinolémie semblent contradictoires avec ceux d'une méta-analyse d'études ayant examiné l'effet de la supplémentation en vitamine A sur la morbidité et la mortalité chez les enfants de 6 à 59 mois (15). L'étude montrait un effet bénéfique à long terme de la supplémentation en vitamine A versus placebo sur la rétinolémie (15). En revanche, le schéma de la présente étude diffère des schémas des études rapportées dans la méta-analyse. En effet, ces études ont comparé la rétinolémie de groupes supplémentés en VA versus contrôle contrairement au groupe supplémenté en vitamine A et en zinc versus vitamine A plus un placebo. Une récente étude réalisée en Chine sur des enfants présentant une diarrhée persistante a montré une amélioration significative de la rétinolémie après 14 jours de suivi dans les groupes d'enfants ayant reçu de la vitamine A, et de la vitamine A plus du zinc par rapport au groupe contrôle (ni zinc, ni vitamine A) (19). Comparativement à la présente étude, cette étude n'a pas non plus montré de différence significative entre le groupe ayant reçu la double supplémentation et celui ayant reçu la vitamine A seule.

Le fait que les réserves hépatiques en vitamine A ne soient pas différentes en analyse inter-groupe ou en intra-groupe montre que les enfants n'avaient probablement pas assez de réserve en vitamine A et que la supplémentation en vitamine A n'a pas couvert les besoins en vitamine A des enfants, ce qui n'a pas permis un stockage au niveau hépatique. Cette hypothèse se justifie par le fait que 100 % et 96,5 % des enfants des groupes VA et VAZ respectivement, avaient des réserves hépatiques faibles en vitamine A (tableau S1) un mois après la supplémentation en vitamine A. De même, la présence éventuelle d'infections, de pathologies inflammatoires ou d'une carence en zinc au moment de la supplémentation pourraient annihiler l'amélioration des réserves hépatiques en vitamine A et la rétinolémie dans le groupe supplémenté en zinc par rapport au groupe placebo(29). Outre cela, la période de l'étude (mai à novembre) constitue une période de vulnérabilité infectieuse et inflammatoire pour les enfants. En effet, ces facteurs de morbidité créent une déplétion en vitamine A, réduisant ainsi les réserves hépatiques en vitamine A et la rétinolémie. Aussi, l'absence d'autres données cliniques et biologiques (épisodes de diarrhées, infections, et dosage de marqueurs de l'inflammation, telle que la protéine C-réactive) ne nous permet pas de confirmer cette hypothèse. Toutefois, la fiabilité du test MRDR qui confirme les faibles réserves hépatiques des enfants en vitamine A sont en faveur des hypothèses, d'autant plus qu'une rétinolémie normale ne témoigne pas toujours d'un bon niveau de réserves hépatiques comme cela a été montré dans deux études conduites au Congo chez les enfants âgés de moins de 6 ans et au Ghana chez les femmes en post-partum (30, 31).

Statut en zinc

Comme la vitamine A, le zinc est aussi sollicité, dans les phases inflammatoires et dans les infections. Outre cela, une étude réalisée par Müller et collaborateurs au Burkina Faso en 2003, n'avait pas montré une amélioration des paramètres anthropométriques, après une administration de 12,5 mg de sulfate de zinc, 6 jours par semaine pendant 6 mois chez des enfants de 6 à 31 mois, bien que la carence en zinc avait significativement diminué dans le groupe supplémenté comparativement au groupe contrôle (16).

Evolution des indices anthropométriques

L'étude a montré une réduction significative de l'insuffisance pondérale dans le groupe VA et du retard de croissance dans le groupe VAZ entre l'inclusion et la fin de l'étude, sans une variation significative de l'émaciation. Cela peut témoigner d'un effet bénéfique de la supplémentation en vitamine A et en zinc comme l'a montré une étude Sud-africaine conduite chez des enfants âgés de 6 à 24 mois à qui on a donné de la VA, de la VAZ, ou des micronutriments incluant la vitamine A et le zinc. L'étude n'a pas pu montrer une différence significative entre les trois groupes (7). Ce résultat est original d'autant plus qu'on connaît plus le rôle de la vitamine A sur la croissance (32). Le fait que cet effet bénéfique ne soit pas observé dans le groupe VAZ est étonnant vu que les deux groupes ont tous reçu la vitamine A. Mais cela pourrait s'expliquer par la prévalence plus faible de l'insuffisance pondérale dans ce groupe, à l'inclusion comparativement au groupe VA. De même, la baisse du retard de croissance, observée dans le groupe VAZ mais pas dans le groupe VA, pourrait s'expliquer de la même façon avec un effet synergique possible du zinc. Toutefois, le fait que la zincémie soit similaire entre les deux groupes au début et à la fin de l'étude favorise plus l'effet bénéfique de la vitamine A sur le retard de croissance.

Cette étude comme toute autre a des forces et des limites. L'une des forces est le fait que l'étude ait pu montrer un effet bénéfique de la supplémentation en vitamine A sur la réduction de l'insuffisance pondérale et du retard de croissance chez les enfants. Un autre point fort est le schéma de type expérimental randomisé en double aveugle qui limite les biais de sélection, et enfin le fait également qu'elle ait utilisé une méthode de référence pour évaluer les réserves hépatiques en vitamine A.

Cependant, l'étude a également des limites liées au fait que nos résultats sont basés sur une analyse uni-variable. Le fait aussi que des données sur le périmètre brachial, la présence ou non d'oedèmes chez les enfants font que nous n'avons probablement pas pu dépister tous les cas de malnutrition dans notre analyse. De plus, un tiers des enfants inclus dans l'essai, n'ont pas eu deux tests de MRDR, ce qui limite la puissance statistique de l'analyse intra-groupe.

L'étude n'a pas montré une différence significative de la rétinolémie entre les deux groupes à la fin de l'essai. Cela était attendu vu que les deux groupes ont tous reçu la vitamine A dans la phase de screening (figure 1) quoique l'effet synergique probable du zinc aurait pu améliorer la disponibilité du rétinol au niveau sérique. Cela soulève principalement deux hypothèses, soit la supplémentation en zinc n'a pas de bénéfice sur la rétinolémie dans cette population, soit le dosage en zinc n'était pas approprié. Le fait que les réserves hépatiques en vitamine A ne se soient pas améliorées pose la question de l'efficacité de la supplémentation en vitamine A. Une implication en santé publique de cette étude, est qu'elle interpelle à l'évaluation du programme national de supplémentation en vitamine A initié en 2005 afin de vérifier son efficacité et à la mise en œuvre

d'autres études avec un échantillon plus large afin d'apporter des éléments de réponse permettant de conclure sur l'efficacité de la double supplémentation en vitamine A et en zinc sur le statut nutritionnel des enfants au Burkina Faso.

Conclusion

La présente étude n'a pas pu démontrer une amélioration du statut des enfants en vitamine A et en zinc bien qu'un gain de taille ait été enregistré chez le groupe zinc.

Remerciements

Nous remercions les mères et/ou tutrices ainsi que les enfants qui ont pris part à cette étude. Nous remercions mademoiselle Nina Gouba qui a participé à la collecte des données sur le terrain de même que monsieur Diabaté Salia pour sa contribution dans la conservation des prélèvements biologiques. Enfin, nous remercions l'Agence Internationale pour l'Energie Atomique (AIEA) qui a financé l'acquisition des intrants et le matériel nécessaire à la mise en œuvre de cette étude.

Résultats supplémentaires

Tableau S1 : Récapitulatif début de l'étude (1 mois)

Caractéristiques	N	VA	N	VAZ	p-value
Age des enfants, mois	50	14,6 ± 5,6	50	15,1 ± 5,8	0,670
Age de la mère, années	49	26,8 ± 7,0	46	27,1 ± 6,3	0,670
La mère sait lire	49	4,1(2)	46	30,4 (14)	< 0,010
La mère sait écrire	49	4,1 (2)	46	26,1 (12)	< 0,010
Parité de la mère	49	3 (2 - 6)	46	3 (2 - 5)	0,670
Poids, moyenne ± ET, Kg	49	8,6 ± 1,6	46	8,7 ± 1,5	0,710
Taille, moyenne ± ET, cm	49	76,0 ± 5,8	46	75,9 ± 5,7	0,920
MRDR, médiane (Q1 - Q3)	34	0,18 (0,10 - 0,24)	33	0,18 (0,09 - 0,29)	0,810
Rétinolémie, $\mu\text{mol/l}$	34	1,6 (1,1 - 3,4)	33	1,9 (1,3 - 3, 7)	0,580
Rétinolémie < 0,7 $\mu\text{mol/l}$	34	8,8 (3)	33	12,1 (4)	0,709
MRDR > 0,06, %(n)	34	100,0 (33)	32	96,9 (32)	0,490*
Zincémie, moyenne ± ET, $\mu\text{mol/l}$	49	15,6 ± 4,3	43	14,4 ± 3,9	0,191
Déficiência en zinc, %(n)	49	2,0 (1)	43	4,6 (2)	0,480

Abréviations : VA : vitamine A + placebo-zinc ; VAZ : vitamine A + zinc ; * : Résultat du test exact de Fisher.

Définitions : Gain de poids: poids en fin d'étude moins poids à la randomisation au début de l'étude ; gain de taille : taille en fin d'étude moins taille à la randomisation au début de l'étude ; Zn : zinc ; Kg : kilogramme ; cm : centimètre ; ET : écart-type ; MRDR : Modified Relative Dose Response ; Faibles réserves hépatiques en VA : MRDR > 0,06 ; Déficiência en zinc : définie par une concentration plasmatique en zinc < 9,18 $\mu\text{mol/l}$.

Références bibliographiques

- 1. World Health Organization.** Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995-2005 : WHO global database on vitamin A deficiency [Internet]. WHO. 2009. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44110>
- 2. SOMMER and KEITH P. WEST J.** Vitamin A Deficiency: Health, Survival and Vision, Hardcover, editor. New York: Oxford University Press; 1996. 438 p.
- 3. SERGHIDES L., KAIN K. C.** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-retinoid X receptor agonists increase CD36-dependent phagocytosis of Plasmodium falciparum-parasitized erythrocytes and decrease malaria-induced TNF-alpha secretion by monocytes/macrophages. *J Immunol* [Internet]. 2001;166(11):6742–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11359831>
- 4. ERKELENS M. N., MEBIUS R. E.** Retinoic Acid and Immune Homeostasis: A Balancing Act. *Trends Immunol* [Internet]. 2017;38(3):168–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2016.12.006>
- 5. TANUMIHARDJO S. A., RUSSELL R. M., STEPHENSEN C. B., GANNON B. M., CRAFT N. E., HASKELL M. J., et al.** Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) - Vitamin A Review. *J Nutr.* 2016;1461(Suppl):1816S–1848S.
- 6. AHN J., KOO S. I.** Effects of zinc and essential fatty acid deficiencies on the lymphatic absorption of vitamin A and secretion of phospholipids. *J Nutr Biochem* [Internet]. 1995 Nov;6(11):595–603. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/095528639500127L>
- 7. CHHAGAN M. K., VAN DEN BROECK J., LUABEYA K-KA, MPONSHANE N., TOMKINS A., BENNISH M. L.** Effect on longitudinal growth and anemia of zinc or multiple micronutrients added to vitamin A: a randomized controlled trial in children aged 6-24 months. *BMC Public Health* [Internet]. 2010;10:145. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-80052780178&partnerID=tZOTx3y1>
- 8. ZEBA A. N., SORGHO H., ROUAMBA N., ZONGO I., ROUAMBA J., GUIGUEMDÉ R. T., et al.** Major reduction of malaria morbidity with combined vitamin A and zinc supplementation in young children in Burkina Faso: a randomized double blind trial. *Nutr J* [Internet]. 2008 Jan 31;7:7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18237394>
- 9. SUNITA TANEJA, TOR A. STRAND, HALVOR SOMMERFELT R. B. and NB.** Zinc Supplementation for Four Months Does Not Affect Growth in Young. *J Nutr.* 2010;140:630–634.
- 10. FRIIS H., NDHLOVU P., MDULUZA T., KAONDERA K., SANDSTRÖM B., MICHAELSEN K. F., et al.** The impact of zinc supplementation on growth and body composition: a randomized, controlled trial among rural Zimbabwean schoolchildren. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 1997 Jan;51(1):38–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023466>
- 11. BROWN K. H., PEERSON J. M., BAKER S. K., HESS S. Y.** Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull* [Internet]. 2009 Mar;30(1 Suppl):S12–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19472600>
- 12. HAASE H., OBER-BLÖBAUM J. L., ENGELHARDT G., HEBEL S., HEIT A., HEINE H., et al.** Zinc signals are essential for lipopolysaccharide-induced signal transduction in monocytes. *J Immunol* [Internet]. 2008 Nov 1;181(9):6491–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941240>
- 13. WEST K. P.** Proceedings of the XX International Vitamin A Consultative Group Meeting. *Extent Vitam A Defic among Presch Child Women Reprod Age.* 2002;75(22):2857–2866S.
- 14. SOMMER A., DAVIDSON F. R.** Anecy Accords. Assessment and control of vitamin A deficiency: the Anecy Accords. *J Nutr* [Internet]. 2002 Sep;132(9 Suppl):2845S–2850S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12221259>
- 15. IMDAD A., HERZER K., MAYO-WILSON E., YAKOUB M. Y., BHUTTA Z. A.** Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2010 Dec 8;(12):CD008524. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154399>
- 16. MÜLLER O., GARENNE M., REITMAIER P., VAN ZWEEEDEN A. B., KOUYATE B., BECHER H.** Effect of zinc supplementation on growth in West African children: a randomized double-blind placebo-controlled trial in rural Burkina Faso. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2003 Dec;32(6):1098–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681282>

17. **LONG K. Z., ROSADO J. L., MONTOYA Y., De LOURDES SOLANO M., HERTZMARK E., DUPONT H. L., et al.** Effect of Vitamin A and Zinc Supplementation on Gastrointestinal Parasitic Infections Among Mexican Children. *Pediatrics*. 2007;
18. **SAZAWAL S., BLACK R. E., RAMSAN M., CHWAYA H. M., DUTTA A., DHINGRA U., et al.** Effect of zinc supplementation on mortality in children aged 1-48 months: a community-based randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2007 Mar 17;369(9565):927–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17368154>
19. **WANG Y., GAO Y., LIU Q., ZHAN X., LI Z., HU H., et al.** Effect of vitamin A and Zn supplementation on indices of vitamin A status, haemoglobin level and defecation of children with persistent diarrhea. *J Clin Biochem Nutr* [Internet]. 2016 Jul;59(1):58–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27499581>
20. **SCHULZ K. F. GD.** Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet*. 2002;359(9305):515–9.
21. **OMS.** Normes OMS de croissance de l'enfant Longueur/taille pour l'âge, poids pour l'âge, poids pour la longueur, poids pour la taille et indice de Quételet pour l'âge Méthodes et élaboration.
22. **OMS.** Malnutrition modérée [Internet]. 2017 [cited 2017 May 31]. Available from: http://www.who.int/nutrition/topics/moderate_malnutrition/fr/
23. **SMITH JC J. R., BUTRIMOVITZ G. P. PW.** Direct measurement of zinc in plasma by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chem*. 1979;25:1487–91.
24. **JANET C KING, KENNETH H. BROWN, ROSALIND S. GIBSON, NANCY F. KREBS, NICOLA M. LOWE, JONATHAN H. SIEKMANN and DJR.** Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—Zinc. *Rev J Nutr*. 2016;146(Suppl):858S–85S.
25. **VALENTINE A. R., TANUMIHARDJO S. A.** Adjustments to the modified relative dose response (MRDR) test for assessment of vitamin A status minimize the blood volume used in piglets. *J Nutr* [Internet]. 2004;134(5):1186–92. Available from: http://search.proquest.com.ezproxy.library.wisc.edu/docview/46656275?accountid=465%5Cnhttp://sfx.wisc-consin.edu/wisc?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&genre=article&sid=ProQ:ProQ:agricola-module&atitle=Adjustments+to+the+modified+
26. **TANUMIHARDJO S. A., BARUA A. B., OLSON J. A.** Use of 3,4-didehydroretinol to assess vitamin A status in rats. *Int J Vitam Nutr Res* [Internet]. 1987;57(2):127–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3654104>
27. **TANUMIHARDJO S. A., MUHERDIYANTININGSIH, PERMAESIH D., DAHRO A. M., MUHILAL, KARYADI D., et al.** Assessment of the vitamin A status in lactating and nonlactating, nonpregnant Indonesian women by use of the modified-relative-dose-response (MRDR) test. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1994 Jul;60(1):142–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8017329>
28. **TANUMIHARDJO S. A., PERMAESIH D., MUHERDIYANTININGSIH, RUSTAN E., RUSMIL K., FATAH A. C., et al.** Vitamin A status of Indonesian children infected with *Ascaris lumbricoides* after dosing with vitamin A supplements and albendazole. *J Nutr* [Internet]. 1996 Feb;126(2):451–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8632218>
29. **TANUMIHARDJO S. A.** Biomarkers of vitamin A status: what do they mean? [Internet]. WHO REPORT: priorities in the assessment of vitamin A and Iron status in populations. 2010. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/background_paper2_report_assessment_vitAandIron_status.pdf?ua=1
30. **SAMBA C., GOURMEL B., HOUZE P., MALVY D.** Assessment of vitamin A status of preschool children in a sub-Saharan African setting: Comparative advantage of modified relative-dose response test. *J Heal Popul Nutr*. 2010;28(5):484–93.
31. **TCHUM S. K., TANUMIHARDJO S. A., NEWTON S., De BENOIST B., OWUSU-AGYEI S., ARTHUR F. K. N., et al.** Evaluation of vitamin A supplementation regimens in Ghanaian postpartum mothers with the use of the modified-relative-dose-response test. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1344–9.
32. **ROSS S. A., McCAFFERY P. J., DRAGER U. C., De LUCA L. M.** Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev* [Internet]. 2000 Jul;80(3):1021–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893430>