

La vitamine A chez l'enfant - Une mise au point du Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie

Vitamin A in Pediatrics: an update from the Nutrition Committee of the French Society of

Pediatrics ▲

Titre court: Vitamine A

M. Vidailhet^a, D. Rieu^b, F. Feillet^a, A Bocquet^c, J.-P. Chouraqui^d, D. Darmaun^e, C. Dupont^f, M.-L. Frelut^g, J.-P.

Girardet^h, R. Hankardⁱ, J.-C. Rozé^e, U Siméoni^d, D Turck^j A Briend^{k*}

- a) Université de Lorraine, 54000 Nancy, France
- b) Université Montpellier-1, 34000 Montpellier, France
- c) Université de Franche-Comté, 25000 Besançon, France
- d) Service de pédiatrie, université de Lausanne, CHUV, CH-1011 Lausanne, Suisse
- e) Université Nantes-Atlantique, 44000 Nantes, France
- f) Université Paris Descartes, 75015 Paris, France
- g) Cabinet de Pédiatrie 81000 Albi
- h) Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, 75006 Paris, France
- i) Université de Tours, Inserm U1069, Tours, France
- j) Université Lille 2, LIRIC-Inserm U995, 59000 Lille, France
- k) Institut de recherche pour le développement, 13000 Marseille, France

*Auteur correspondant : A. Briend ; e-mail : andre.briend@gmail.com

▲ La version anglaise de cet article est disponible dans la revue des Archives de Pédiatrie

Vidailhet M, D. Rieu D, F. Feillet F, et al. Vitamin A in Pediatrics: an update from the Nutrition Committee of the French Society of Pediatrics. Arch Pédiatr 2017;24

ABSTRACT

Vitamin A (retinol) fulfils multiple functions in vision, cell growth and differentiation, embryogenesis, the maintenance of epithelial barriers, immunity, etc... A large number of enzymes, binding proteins, and receptors facilitate its intestinal absorption, hepatic storage and secretion, and distribution to target cells. Apart from the preformed retinol of animal origin, some fruits and vegetables are rich in carotenoids with a pro-vitamin A activity, such as β -carotene: 6 μg of β -carotene correspond to 1 Retinol-Equivalent (RE). Carotenoids never cause hypervitaminosis A. Determination of liver retinol concentration, the most reliable marker of vitamin A status cannot be used in practice. Despite its lack of sensitivity and specificity, the level of retinol in blood is used to assess vitamin A status. A blood vitamin A concentration below 0.70 $\mu\text{mole/L}$ (200 $\mu\text{g/L}$) indicates an insufficient intake. Levels above 1.05 $\mu\text{mole/L}$ (300 $\mu\text{g/L}$) indicate an adequate vitamin A status. Recommended dietary intakes increase from 250 $\mu\text{g RE/day}$ between 7-36 months of age to 750 $\mu\text{g RE/day}$ between 15-17 years. They are adequate in industrialised countries. Intakes often exceed the recommended intakes, or even above the upper limits (600 $\mu\text{g/day}$) in some non breastfed infants. The new European regulation on infant and follow-on formulas (2015) will limit likely this excessive intake. In some developing countries vitamin A deficiency is one of the main causes of blindness and remains a major public health problem. The impact of vitamin A deficiency on mortality is not confirmed by the most recent studies; the supplementation with high doses of vitamin A is currently questioned and should be replaced by food diversification, fortification or low dose regular supplementation.

RÉSUMÉ

La vitamine A (rétinol) a de multiples fonctions dans la vision, la croissance et la différenciation cellulaires, l'embryogénèse, l'entretien des barrières épithéliales, l'immunité, etc... De nombreux enzymes, protéines de liaison et récepteurs facilitent l'absorption digestive, le stockage hépatique, la sécrétion hépatocytaire et la distribution du rétinol aux cellules cibles. Hors le rétinol préformé d'origine animale, certains légumes et fruits sont riches en caroténoïdes à activité pro-vitaminique A, comme le β carotène, dont 6 μg correspondent à 1 équivalent rétinol (ER). Les caroténoïdes n'entraînent jamais d'hypervitaminose A. La concentration hépatique, marqueur fiable du statut, étant, en pratique, inaccessible, on a recours, malgré son manque de sensibilité et de spécificité, à la rétinolémie. Une concentration inférieure à 0,7 $\mu\text{mole/L}$ (200 $\mu\text{g/L}$) est un indicateur d'apports insuffisants. Une rétinolémie supérieure à 1,05 $\mu\text{mole/L}$ (300 $\mu\text{g/L}$) reflète un statut satisfaisant. Les apports journaliers conseillés en ER vont de 250 μg à 7-36 mois jusqu'à 750 μg à 15-17 ans et sont satisfaits dans les pays industrialisés. Les apports dépassent les apports conseillés, voire les limites de sécurité (600 $\mu\text{g/j}$), chez certains nourrissons non allaités. La nouvelle réglementation européenne (2015) sur les préparations pour nourrissons et de suite et la suppression des suppléments en rétinol non justifiés devraient en principe limiter cet excès d'apport. Dans certains pays en développement, la carence vitaminique A, cause majeure de cécité, reste d'actualité. Son impact sur la mortalité préscolaire n'apparaît plus dans des études récentes ; le recours aux charges semestrielles jusque là recommandées est controversé, au profit d'une meilleure diversification alimentaire, voire d'aliments enrichis ou d'une supplémentation régulière à faible dose.

1. Introduction

La vitamine A, ou rétinol, est une vitamine liposoluble intervenant dans la vision, la croissance et la différenciation cellulaire, le développement embryonnaire et fœtal, le maintien des barrières épithéliales et cutanées, et l'immunité. Elle est apportée par l'alimentation, sous forme de vitamine A préformée par les aliments d'origine animale, ou sous forme de caroténoïdes pro-vitaminiques A, particulièrement le β -carotène, par certains fruits et légumes. La carence en vitamine A reste un problème de santé publique dans les pays en développement, particulièrement en Afrique et le sous-continent indien, où elle touche les jeunes enfants, souvent associée à la malnutrition protéino-énergétique, et les femmes enceintes [1,2]. Elle est rare dans les pays industrialisés où elle peut être secondaire à une maldigestion des graisses d'origine pancréatique (ex : mucoviscidose) [3], une cholestase, une malabsorption intestinale (grêle court, hypobétalipoprotéïnémie), ou une pathologie du foie diminuant la synthèse de sa protéine vectrice, la « retinol binding protein » (RBP4), et réduisant les réserves hépatiques en rétinol. Une rétinite pigmentaire récessive autosomique précoce, récemment décrite, est due à une mutation du gène de la RBP4, avec RBP circulante indétectable, hyporétinolémie et déficit sévère en vitamine A [4]. L'excès, aigu ou chronique, de vitamine A peut entraîner des troubles divers, notamment une hypertension intracrânienne (HTIC) [5-7].

2. Historique

L'efficacité du foie d'animal en application topique, ou *per os*, contre la cécité nocturne et la kératomalacie, est connue depuis l'Antiquité. Mc Collum et Davis, Osborne et Mandel ont isolé en 1913 un «facteur liposoluble A» présent dans le foie, le beurre, le jaune d'œuf et l'huile de foie de morue, efficace vis-à-vis de la kératomalacie chez le rat carencé. Capper et Moore ont montré en 1930 que le β -carotène peut corriger les effets d'une carence et en ont déduit qu'il peut être transformé en vitamine A. Les premières observations de déficit chez l'enfant ont été rapportées de 1911 à 1917 au Danemark avec une forte augmentation des kératomalaciques due au remplacement du beurre par de la margarine moins onéreuse. Cette situation a cessé durant le blocus des ports danois par la marine

allemande obligeant à reprendre l'usage du beurre. La structure chimique de la vitamine A a été identifiée par Karrer en 1931, sa synthèse réalisée par Isler en 1947 [8, 9].

3. Physiologie

3.1 Structure chimique

3.1.1 Rétinol

La vitamine A (ou rétinol) est propre au monde animal. Elle fait partie des rétinoïdes, une famille de molécules à 20 atomes de carbone. Elle comporte un noyau cyclohexenyl (β -ionone) et une chaîne latérale dont le groupe polaire terminal peut être un groupe hydroxyle (rétinol), aldéhyde (rétinal) ou carboxyle (acide rétinoïque). Ces deux derniers sont les métabolites actifs du rétinol. Plusieurs isomères sont possibles, mais deux ont une importance physiologique, le «11-cis-rétinal» et l'acide 9-cis-rétinoïque [10]. Dans la nature, la vitamine A est sous forme de rétinyl-esters, avant tout de rétinyl-palmitate.

3.1.2 Caroténoïdes

Dans le monde végétal, les caroténoïdes, pigments présents dans certains légumes et fruits, en particulier fruits et légumes oranges ou jaunes et légumes à feuilles vert-foncé sont des «provitamines A». Le β -carotène est le plus répandu et le plus actif. De structure symétrique il peut être scindé en 2 molécules de rétinol par une enzyme dont l'activité étroitement régulée évite tout risque d'hypervitaminose A [5]. L'activité vitaminique A du β -carotène est inférieure à ce qui serait attendu de sa conversion en 2 molécules de rétinol. Elle est estimée à 6 mg de β -carotène pour 1 équivalent rétinol (ER) et à 12 mg pour 1 ER pour les autres caroténoïdes à potentialité provitaminique A, comme l' α -carotène et la β -cryptoxanthine (tableau 1) [11]. D'autres caroténoïdes comme le lycopène et la lutéine n'ont aucune activité provitaminique A.

3.2 Absorption digestive

3.2.1 Rétinol :

Après solubilisation micellaire, les esters de rétinol sont hydrolysés par des lipases pancréatiques non spécifiques et une rétinyl-ester hydrolase de la bordure en brosse entérocytaire. L'absorption du rétinol libre est élevée, comprise entre 75 et 90%. Aux concentrations physiologiques, elle s'effectue par diffusion facilitée par différentes protéines ; les doses pharmacologiques font aussi l'objet d'une diffusion passive. Dans les entérocytes le rétinol se lie à 2 autres protéines cellulaires, est ré-estérifié, intègre les chylomicrons et circule par voie lymphatique puis sanguine jusqu'au foie où il est stocké [6, 7,12,13].

3.2.2 Caroténoïdes :

Après solubilisation micellaire, les caroténoïdes sont absorbés par diffusion passive, pour laquelle certains transporteurs du cholestérol et des acides gras joueraient un rôle facilitant. Le pourcentage d'absorption varie de 9 à 60% selon le type et la quantité de caroténoïdes, la matrice alimentaire et la préparation culinaire. L'absorption est augmentée en présence de lipides : le rapport de conversion peut passer de 28/1 pour le β carotène de certains légumes à 2/1 pour le β -carotène pur en solution huileuse. Pour être absorbé, le caroténoïde doit être libéré de sa matrice alimentaire ; ceci peut être facilité par homogénéisation et chauffage modéré. Ainsi 65% du β -carotène de carottes administrées en purée sont absorbés contre 41% quand les carottes sont données crues et coupées en morceaux [11, 12].

3.3 Le stockage hépatique

Les trois-quarts des rétinyl-esters des chylomicrons et de leurs particules résiduelles sont captés par les hépatocytes. Le reste est retenu dans les tissus périphériques, en particulier le tissu adipeux. Après captation hépatique postprandiale, le rétinol est sécrété dans la circulation après liaison à la RBP4 synthétisée par le foie, ou transféré dans des cellules spécifiques en étoile (cellules de Ito) qui stockent 90 % du rétinol hépatique, alors qu'elles ne représentent que 8 % des cellules hépatiques. Le stockage se fait sous forme de rétinyl-esters dans de larges vacuoles lipidiques. Quand l'organisme a besoin de rétinoïdes, les rétinyl-esters sont transférés dans les hépatocytes,

hydrolysés en rétinol sécrété par le foie, lié à la RBP4 [12-14] ; il reste à découvrir par quel signal les tissus périphériques indiquent leurs besoins au foie.

3.4 Transport plasmatique

Le rétinol stocké par le foie est sécrété lié à l'apoRBP4. Le complexe rétinol/apoRBP4 constitue l'holoRBP4, qui se lie ensuite à la transthyréline (TTR), laquelle stabilise le complexe et limite les pertes rénales [6,7]. Le zinc est nécessaire à la synthèse de la RBP4 et de la TTR. Dans des modèles animaux, le déficit en zinc entraîne une chute de la RBP4 plasmatique, sans que les réserves hépatiques de rétinol soient affectées. Au cours de la mucoviscidose, une chute de la rétinolémie et de la RBP4, associée à une chute de la zincémie, a été observée puis corrigée par une supplémentation en zinc [3]. Cet effet semble cependant marginal et les suppléments en vitamine A augmentent le taux de rétinol plasmatique même dans les populations où la carence en zinc semble fréquente [15]. Un déficit en fer est associé à un taux bas de rétinol sérique avec augmentation du rétinol et des rétinyl-esters hépatiques, sans doute dû à un défaut de mobilisation du rétinol hépatique ou à une activité réduite des rétinyl-ester hydrolases [16].

3.5 Distribution et actions au niveau tissulaire

L'holoRBP4 se lie de façon réversible aux membranes cellulaires des tissus cibles par un récepteur transmembranaire, le STRA6 (*Stimulated by Retinoic Acid 6*), qui assure un mode de transport original, distinct des 3 modes de transport actuellement connus (actif, facilité et canalaire). STRA6 est présent au niveau de la rétine, du cerveau, des muscles, des testicules et des cellules endothéliales placentaires, et absent du foie et de l'intestin [17]. Une fois entré dans la cellule et lié à ses protéines réceptrices, le rétinol est transformé en partie en métabolites actifs : le rétinaldéhyde (ou rétinol) et l'acide rétinoïque. Une autre partie est mise en réserve sous forme de rétinyl-esters [18].

3.5.1 Activité biologique

3.5.1.1 Au niveau de la rétine

Le rétinol est oxydé en rétinaldéhyde (rétinal) qui est isomérisé en forme «11-cis». Dans les cellules photoréceptrices de type bâtonnet, le 11-cis-rétinal se lie à une protéine, l'opsine, pour former un pigment, la rhodopsine qui, par une cascade de réactions photochimiques, assure le maintien d'une vision en situation de très faible luminosité. La capacité de régénérer rapidement la rhodopsine dépend de la disponibilité du rétinol, et la cécité nocturne (héméralopie) est un indicateur précoce de carence en vitamine A. Au niveau des cônes, la liaison du 11-cis-rétinal à une protéine du même type permet la synthèse de pigments similaires, les photopsines, qui participent à la vision des formes et des couleurs [6-8,10,13].

3.5.1.2 Au niveau des autres tissus et cellules

Le deuxième métabolite actif de la vitamine A, l'acide rétinoïque, agit sur la régulation transcriptionnelle de plusieurs centaines de gènes intervenant dans l'embryogénèse, la croissance, la multiplication et la différenciation cellulaires, l'apoptose, l'immunité, l'hématopoïèse, la spermatogénèse et l'homéostasie tissulaire, en particulier celle des barrières cutanées et épithéliales, comme la conjonctive, la peau et le tissu pulmonaire [6-8, 10, 13].

4. Evaluation du statut vitaminique

La principale réserve en rétinol est le foie et la concentration hépatique de la vitamine A est considérée comme le marqueur le plus fiable du statut vitaminique du corps entier. Elle est normalement $\geq 20 \mu\text{g/g}$, la norme allant de 20 à 250 $\mu\text{g/g}$. Le caractère invasif de la biopsie hépatique ne permet pas d'y recourir en pratique. Une évaluation indirecte des réserves peut être réalisée au moyen de vitamine A marquée par un isotope stable, mais la complexité et le coût de la méthode la réservent à des protocoles de recherche. La concentration plasmatique de rétinol, utilisée en pratique, est un marqueur très imparfait qui ne reflète pas directement les réserves. Elle peut être abaissée lors d'une diminution des protéines vectrices, en particulier TTR et RBP4, à la suite d'une infection ou d'un déficit en zinc,

alors que les réserves hépatiques sont normales [6, 15, 16]. En revanche, elle peut se maintenir à des valeurs normales par des processus homéostatiques, alors que la vitamine A hépatique est abaissée.

La rétinolémie est considérée comme normale entre 1,05 et 4 $\mu\text{mol/L}$ (30 à 114 $\mu\text{g/dL}$) (Tableau 1). Une valeur de 1,05 $\mu\text{mol/L}$ marque le seuil d'un statut probablement satisfaisant .

Une valeur inférieure à 0,70 $\mu\text{mol/L}$ (20 $\mu\text{g/dL}$) est considérée comme un indice de déficit. C'est en dessous de 0,35 $\mu\text{mol/L}$ que l'apparition de signes cliniques, comme une héméralopie, peut lui être imputée avec certitude. Le «*Relative Dose Responsive Test*», dont le principe repose sur l'accumulation hépatocytaire de l'apo-RBP4 quand il n'y a plus de rétinol hépatique disponible, et le test cytologique d'impression conjonctivale transférée ne sont plus utilisés en pratique clinique. Le test d'adaptation à l'obscurité, très fiable, ne peut pas être réalisé avant 3 ans [6, 7, 19, 20].

5. Sources alimentaires

5.1 Rétinol

Les aliments apportant du rétinol sont tous d'origine animale : le rétinol s'y trouve sous forme estérifiée, essentiellement de rétinyl-palmitate. L'aliment de loin le plus riche est le foie (10 à 15 mg/100 g), organe de stockage chez l'animal comme chez l'Homme. Une quantité de 10 à 15 g/j de foie cuit suffit pour apporter 1 à 1,5 mg de rétinol. Une portion de 100 g de foie de veau ou de volaille tous les 15 jours permet à l'adulte de maintenir ses réserves. Les autres aliments riches en rétinol sont le beurre, le fromage, le lait entier : il faut 150 g de beurre, 200 g de camembert, 300 g d'emmental ou 3 L de lait entier pour apporter autant de vitamine A que 10 g de foie. Oeufs, poissons et viandes sont des sources moins riches de vitamine A (tableau 2). La concentration de rétinol dans le lait de femme dans les pays industrialisés varie de 229 à 831 $\mu\text{g/L}$ durant les 6 premiers mois de lactation, selon les apports alimentaires [6,7, 21].

5.2 Caroténoïdes

Les aliments végétaux riches en caroténoïdes, surtout en β -carotène [22], sont l'autre source de vitamine A. Il s'agit des fruits et légumes jaunes et oranges comme patate douce, potiron, citrouille, carotte, abricot, mangue et certains

melons. Il s'agit aussi des légumes à feuilles vert-foncé comme épinard, laitue, brocoli, chou de Bruxelles (tableau 3) ; la densité en caroténoïdes est parallèle à celle de la chlorophylle. Cependant le β -carotène provenant des légumes est moins bien absorbé et converti en rétinol que celui provenant des fruits orangés [23]. Le riz génétiquement modifié « *Golden rice* » peut contenir jusqu'à 3500 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ de β -carotène. Avec des teneurs moyennes de 2000 à 3000 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ et un facteur de conversion moyen du β -carotène en rétinol de 3,8, on estime à 500-800 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ la teneur du riz *Golden Rice* cru en équivalents rétinols (ER). Ceci en ferait un excellent candidat pour augmenter les apports en vitamine A quand l'aliment de base est le riz [24]. Pour le stockage il faut tenir compte de la sensibilité de la vitamine A à la chaleur, la lumière et l'oxydation [8].

6. Apports conseillés en vitamine A

En 2015, l'*European Food Safety Authority* (EFSA) a publié les « *Dietary Reference Values* » (DRV) en équivalents rétinol (ER) pour les adultes et les enfants âgés de 7 mois à 17 ans. Ces DRV sont l'équivalent des Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour la France [7, 25]. Pour les adultes, les ANC en vitamine A totale (vitamine A préformée et issue des caroténoïdes) proposés par l'EFSA sont pour les hommes 750 $\mu\text{g ER/j}$ et pour les femmes 650 $\mu\text{g ER/j}$. Pour les enfants, les valeurs vont de 250 $\mu\text{g ER/j}$ de 7 mois - 3 ans à 750 μg et 650 $\mu\text{g ER/j}$ pour les garçons et les filles de 15 à 17 ans (tableau 4). Ces valeurs sont dans l'ensemble inférieures aux ANC françaises de 2001 [25] et aux ANC publiées par l'*Institute of Medicine* (IOM) [6] aux Etats-Unis, sauf pour les femmes allaitantes (tableau 4). Elles sont surtout beaucoup plus basses chez les enfants les plus jeunes, particulièrement de 7 mois à 3 ans (250 $\mu\text{g ER/j}$) comparativement aux recommandations antérieures du *Scientific Committee on Food* (SCF) européen [26] et à celles de plusieurs pays européens, américains (Etats-Unis, Canada) et à celles de l'OMS. Cette diminution des apports recommandés est liée à l'application de la méthode factorielle d'Olson à tous les groupes d'âge alors qu'elle était auparavant limitée à l'évaluation des besoins en vitamine A chez l'adulte [6] du fait du manque de données de base chez l'enfant. Pour les enfants nés à terme, il n'y a pas, pour le premier semestre, d'ANC basés sur une évaluation des besoins, mais des apports dits adéquats basés sur les apports moyens observés dans des populations d'enfants en bonne santé allaités exclusivement. La concentration en rétinol dans le lait maternel est variable. Sur la

base d'une concentration moyenne en rétinol de 450 µg/L et d'une consommation de lait maternel de 0,8 L/j, l'EFSA a estimé en 2013 à 350 µg ER/j l'apport en vitamine A adéquat pour la majorité des nourrissons de la naissance à 6 mois en Europe [26].

Les limites supérieures de sécurité ('*upper limits*') pour la vitamine A ne prennent en compte que l'apport de vitamine A préformée. Celles retenues en 2002 par le SCF sont de 3000 µg/j chez les hommes et les femmes en âge de procréer. Chez les enfants, les valeurs retenues sont, en µg ER /j : 800 de 1 à 3 ans ; 1100 de 4 à 6 ans ; 1500 de 7 à 10 ans ; 2000 de 11 à 14 ans et 2600 de 15 à 17 ans (tableau 5) [27]. La limite de sécurité retenue en 2001 par l'IOM pour le nourrisson de la naissance à 12 mois est de 600 µg/j de rétinol ; cette valeur a été obtenue en divisant par un facteur de précaution de 10 la dose minimale ayant entraîné un effet néfaste dans plusieurs cas cliniques, estimée à 6000 µg/j [6].

7. Déficit en vitamine A

En se basant sur la prévalence d'une faible concentration en rétinol sérique (<0,70 µmole/L) l'OMS a estimé sur la période 1995-2005 que 190 millions d'enfants d'âge préscolaire (intervalle de confiance (IC) de 95% : 178-202 millions) et 19,1 millions de femmes enceintes (IC de 95% : 9,9-23 millions) avaient un statut insuffisant en vitamine A. Ce chiffre correspond à 33% de la population d'âge préscolaire et à 15% des femmes enceintes dans les populations à risque de carence à l'échelle mondiale [2]. Dans les pays industrialisés la carence en vitamine A est exceptionnelle en dehors de certains cadres pathologiques cités plus haut.

7.1 Atteinte oculaire

La carence en vitamine A est une des premières causes de cécité dans le monde [6-8] .

7.1.1 Héméralopie

L'héméralopie est souvent la première manifestation clinique du déficit (l'OMS l'intègre comme le 1^{er} stade de la xérophtalmie). Le déficit en rétinol allonge le temps de régénération de la rhodopsine et le temps d'adaptation à un environnement sombre. Les femmes enceintes, les femmes allaitantes et les jeunes enfants atteints trébuchent quand ils passent de la lumière à l'obscurité. A ce stade l'apport de vitamine A permet une guérison sans séquelle.

7.1.2 Xérophtalmie

La xérophtalmie au sens strict désigne l'atteinte des tissus épithéliaux de l'œil, de la conjonctive et de la cornée. A la sécheresse et l'atrophie conjonctivales s'associent parfois des taches de Bitot, taches blanches ou jaunes à l'aspect bulleux dû à la production de gaz par des bactéries (par ex : *Corynebacterium xerosis*) et faites de débris cellulaires sur la conjonctive temporale [28]. A un stade plus évolué, la cornée est atteinte : xérose cornéenne, puis kératomalacie avec ramollissement, déformation puis ulcérations cornéennes pouvant conduire à une destruction de l'œil. L'opacification de la cornée peut également aboutir à la cécité [6-8].

7.2 Atteinte cutanée

Il s'agit d'une kératose folliculaire par atrophie des glandes sébacées et sudoripares, avec sécheresse cutanée, éruption papuleuse, hyperkératose [6-8].

7.3 Effet sur la mortalité et atteinte du système immunitaire

Dès 1928 Green et al. soulignaient la fréquence des infections chez le rat carencé en vitamine A [9] et en 1983, une association a été rapportée chez l'enfant indonésien entre les signes cliniques de carence en vitamine A et la prévalence de la diarrhée, des maladies respiratoires et la mortalité [29]. Ces observations ont conduit à de nombreux essais randomisés de supplémentation en vitamine A pour détecter un effet sur la mortalité. Une méta-analyse de 1993, reprenant 10 essais, a montré qu'une supplémentation en vitamine A réduisait la mortalité de 23% environ

[30]. La mise en place de vastes programmes de supplémentation par des capsules de vitamine A fortement dosées (200 000 UI ou 60 mg) tous les 6 mois a concerné plus de 100 pays en développement au cours de ces 20 dernières années. L'intérêt de ces programmes est actuellement remis en cause : seul un des 7 essais conduits depuis la méta-analyse de 1993 a montré un effet bénéfique sur la mortalité [31] et le plus vaste essai randomisé jamais réalisé, chez 2 millions d'enfants indiens, n'a pas montré de diminution de la mortalité [32]. Des problèmes méthodologiques expliquant certains résultats négatifs sont possibles, mais les effets les plus importants ont été observés lors des études les plus anciennes effectuées dans des régions où la carence en vitamine A était plus sévère et plus fréquente. Un changement du type de pathologies observées dans les populations testées pourrait également expliquer un impact moins net sur la mortalité. La vitamine A aurait un effet surtout sur la mortalité par rougeole et dans une moindre mesure par diarrhée [33]. Les nombreuses études cliniques recherchant l'effet d'une supplémentation sur la mortalité d'enfants hospitalisés n'ont retrouvé un effet net que pour la rougeole [34, 35]. Aucun effet n'a été retrouvé pour les diarrhées [36]. Certaines études cliniques montrent un effet défavorable sur les maladies respiratoires [37]. Les études anciennes ont été menées dans des populations où la couverture vaccinale était faible et la mortalité par diarrhée plus élevée qu'avec les traitements actuels (réhydratation orale et supplémentation en zinc). L'estimation la plus récente suggère que les décès par la rougeole et les diarrhées attribuables à une carence en vitamine A ne dépassent pas 1,7% des décès d'enfants de moins de 5 ans [38], ce qui expliquerait l'absence d'impact notée dans les études récentes.

Ces résultats négatifs remettent en cause les programmes de distribution de capsules de vitamine A fortement dosées, destinées à faire baisser la mortalité. La nécessité d'apporter chaque jour une dose correspondant aux besoins par des aliments naturellement riches en vitamine A, ou enrichis par fortification, n'est pas discutée. Ces résultats ont aussi entraîné un nouvel intérêt pour les relations entre carence en vitamine A, supplémentation à forte dose et immunité. Plusieurs travaux expérimentaux ont précisé l'importance de l'action du métabolite actif, l'acide rétinoïque, sur la modulation du système immunitaire, la maturation des cellules dendritiques, le «*homing*» (la domiciliation) des lymphocytes T et B dans la muqueuse intestinale, le développement et la différenciation des cellules T [39]. Une interprétation récente des résultats discordants sur la mortalité incrimine un effet de fortes doses de vitamine A sur

l'immunité non spécifique et une amplification des effets non spécifiques des vaccins sur l'immunité [40]. Les effets varieraient selon que les populations sont vaccinées ou non, selon que les vaccins donnés avant la vitamine A sont vivants (effet positif très fort du vaccin anti-rougeoleux) ou tués (effet négatif chez les filles du vaccin anti diphtérie-tétanos-poliomyélite). La discussion actuelle sur l'opportunité de distribuer des fortes doses de vitamine A souligne la nécessité de mieux comprendre les mécanismes en jeu et aussi de faire la distinction entre les doses physiologiques et les doses massives de vitamine A données à des enfants qui sont, ou pas, carencés.

7.4. Atteintes embryonnaires et fœtales

Chez l'animal la carence en vitamine A entraîne une résorption fœtale, ou des malformations des yeux, des poumons, du système cardio-vasculaire et de l'appareil uro-génital. Ces malformations sont retrouvées chez les fœtus de rats expérimentalement privés du récepteur nucléaire aux rétinoïdes. Dans l'espèce humaine cette tératogénèse est mal documentée. En fin de grossesse et en période périnatale, alors que le stockage hépatique en rétinol se produit durant le dernier trimestre de la gestation, différents travaux montrent que le déficit en vitamine A peut ralentir la croissance intra-utérine et post-natale [7], ainsi que la maturation pulmonaire pré- et postnatale [41] et jouer un rôle dans la dysplasie broncho-pulmonaire du prématuré [22].

8. Hypervitaminoses A

Seuls les excès en rétinol peuvent entraîner des troubles aigus ou chroniques [5-7]. Les apports excessifs en caroténoïdes, qui entraînent une hypercaroténémie, n'entraînent jamais d'hypervitaminose A et s'expriment par une pigmentation jaune orangée de la peau (teint « carotte »), sans manifestation pathologique, sans augmentation de la rétinolémie ni du rétinol hépatique. On peut citer aussi l'hyper-béta-caroténémie par déficit en beta-carotène 15,15-prime-monoxygénase 1 (OMIM 115300) qui empêche la transformation du béta carotène en rétinol et qui entraîne un teint jaune orangé, des taux très élevés de béta-carotène et un risque de déficit en vitamine A. Un signe biologique considéré comme un bon indicateur d'hypervitaminose A est la persistance, à jeun, de rétinyl-esters dans le plasma.

8.1 Intoxication aiguë

Elle peut se manifester chez l'adulte quand l'apport en rétinol a dépassé plus de 100 fois l'apport quotidien recommandé et, chez l'enfant, plus de 20 fois cet apport [5]. La plupart des enfants de 1 à 6 ans tolèrent des doses de 200.000 UI (60 mg) administrées tous les 4 à 6 mois. Les signes de l'intoxication aiguë associent céphalées, vertiges, vomissements, irritabilité qui traduisent une hypertension intra-crânienne (HTIC), et diarrhée. L'HTIC, qui entraîne un bombement de la fontanelle chez le nourrisson, a fait l'objet d'études mécanistiques expérimentales : un défaut de résorption du liquide céphalo-rachidien, de mécanisme encore inconnu, serait en cause [42].

8.2 Intoxication chronique

Elle résulte de l'ingestion excessive de rétinol pendant des mois ou des années. Chez l'adulte des doses quotidiennes supérieures à 25 000 UI (7,5 mg) pendant 6 ans ou à 100 000 UI (30 mg) pendant 6 mois sont considérées comme toxiques. Chez les jeunes enfants, particulièrement sensibles, des doses de 1500 UI/kg/j (450 µg/kg/j) peuvent entraîner une hypervitaminose [5]. Ces hypervitaminoses chroniques entraînent chez l'adulte asthénie, anorexie, vomissements, et alopecie mais aussi une hépatopathie de gravité variable, allant d'une augmentation isolée et réversible des transaminases à une fibrose hépatique centrolobulaire voire une cirrhose. L'ostéopénie associée à cette hypervitaminose A augmente le risque de fractures [5-7]. Le tableau clinique chez l'enfant peut associer céphalées, vomissements, irritabilité, léthargie, douleurs osseuses, desquamation cutanée, ongles cassants, chéilite, fièvre, hépatomégalie et, chez le nourrisson, bombement de la fontanelle. Une hypercalcémie est fréquente, liée à une résorption osseuse accrue avec défaut de remodelage des os longs, conséquences de l'action directe des dérivés activés de la vitamine A sur l'os. Elle peut entraîner une néphrocalcinose et des calcifications périostées. Les transaminases et les phosphatases alcalines sont augmentées. Il existe une augmentation de la rétinolémie, de la RBP4 et des rétinyl-esters. La teneur du foie en vitamine A est très élevée, supérieure à 572 µg/g et les cellules de Ito sont en trop grand nombre et de grande taille [5-7].

8.3 Au cours de la grossesse

Une complication préoccupante est la survenue de malformations fœtales dont la sévérité et la nature dépendent du terme lors de l'exposition. Les malformations peuvent intéresser le système nerveux, le squelette, le cœur, l'appareil urinaire. Ces hypervitaminoses de la femme enceinte peuvent être dues à la consommation excessive de suppléments, mais aussi, dans une moindre mesure, d'aliments extrêmement riches en vitamine A comme les foies d'animaux, essentiellement de veau et de volailles. Ce potentiel tératogène de la vitamine A a été démontré dans un grand nombre d'études et tient en particulier au pouvoir tératogène de l'acide 13-cis-rétinoïque. Si ce risque est admis par tous, le seuil au-delà duquel il apparaît reste discuté, entre 3 000 et 10 000 $\mu\text{g}/\text{j}$ (10 000 à 33 000 UI/j). Prenant en compte ce risque, le SCF fixe la limite à ne pas dépasser chez la femme enceinte, ou en âge de procréer, à 3000 $\mu\text{g}/\text{j}$, soit au même niveau que chez l'adulte, homme ou femme [27]. Dans un travail récent, Elefant [in 43] conclut qu'un apport de rétinol s'élevant jusqu'à 10 000 UI/j (3 mg/j) pendant le 1^{er} trimestre, limite non atteinte avec une alimentation normale, n'expose à aucun risque de malformation. Entre 10 000 et 30 000 UI/j, (3 à 9 mg/j) le risque semble inexistant ou minime. Les études de pharmacocinétique, chez l'Homme et le singe, suggèrent que la dose susceptible de provoquer des malformations est vraisemblablement supérieure à 30 000 UI/j (9 mg/j).

9. Apports de vitamine A en France.

9.1 Adultes et enfants de plus de 3 ans

L'étude individuelle nationale de consommation alimentaire (INCA 2) a été effectuée en 2006-2007 auprès de 1 918 adultes et 1 444 enfants de 3 à 17 ans. Les résultats du rapport initial [44] ont été complétés par un avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) en 2015 [45]. Les apports moyens (\pm un écart-type) en vitamine A totale (rétinol + β -carotène) estimés à partir de l'alimentation non enrichie sont de $833 \pm 261 \mu\text{g ER}/\text{j}$ pour les adultes et de $571 \pm 204 \mu\text{g ER}/\text{j}$ pour les enfants. Les prévalences d'inadéquation

de ces apports ont été estimées par comparaison aux besoins nutritionnels moyens (BNM) établis par l'AFSSA [45]. Elles sont faibles chez les adultes et les enfants de 3 à 12 ans, plus élevées chez les adolescents, en particulier les garçons de 16 à 17 ans, pouvant orienter vers un risque possible d'insuffisance d'apport. Dans l'enquête INCA 2, la prévalence de dépassement des limites de sécurité pour le rétinol est nulle chez les adultes et de 0,1 % chez les enfants de plus de 3 ans [45]. Chez les enfants les groupes d'aliments les plus contributeurs en rétinol sont : la charcuterie (19 %), les abats, dont le foie (15 %), le beurre (11 %), les fromages (9 %), le lait (8 %), les pâtisseries et gâteaux (8%) [44]. Les foies d'animaux étant très riches en vitamine A, le guide « Nutrition pendant et après la grossesse » du PNNS recommande aux femmes enceintes d'éviter de manger du foie ou des produits à base de foie [46].

9.2 Enfants de moins de 3 ans

9.2.1 Pour les nourrissons allaités de façon exclusive jusque 6 mois

En prenant comme concentration moyenne de rétinol 530 µg/L et comme consommation quotidienne moyenne de lait maternel 800 mL l'apport quotidien moyen de rétinol peut être estimé à 424 µg chez l'enfant allaité [7, 21].

9.2.2 Pour les enfants non allaités

L'enquête de consommation alimentaire Nutri-Bébé réalisée en France en 2013 chez 1 035 enfants âgés de 15 jours à 35 mois indique les apports quotidiens de vitamine A totale et préformée (résultats non publiés). Les moyennes et les valeurs au 90^{ème} percentile sont indiquées dans le tableau 6. Pour toutes les tranches d'âge les apports moyens de vitamine A totale sont supérieurs aux apports conseillés par l'AFSSA, l'EFSA et l'IOM [6, 7, 25, 26]. L'apport moyen de rétinol préformé qui est de 531 µg ER/j dans la tranche d'âge 15 jours-3 mois diminue à partir de 5 mois pour atteindre 247 µg ER/j dans la tranche d'âge 30-35 mois. La part du rétinol préformé dans l'apport en vitamine A totale est élevée au cours des premiers mois. Elle diminue ensuite au profit du β-carotène au moment de la diversification avec l'introduction des légumes et des fruits. Chez certains nourrissons les apports en rétinol sont

majorés par la prise de suppléments de vitamine A : 8 % dans la tranche d'âge 15 jours-3 mois et 3 à 4 % dans la tranche 7-9 mois ont reçu un mélange de vitamines A D E et C. Les apports de rétinol pour un certain nombre d'enfants de la naissance à 12 mois dépassent même 600 µg ER/j, la limite de sécurité retenue par l'IOM comme le montrent les valeurs du 90^{ème} percentile (Tableau 6) [6]. Pour les enfants de 1 à 3 ans la limite de sécurité de 800 µg ER/j, retenue en 2002 par le SCF, n'est pas atteinte [27]. Chez les enfants de moins de 3 ans les aliments les plus contributeurs à l'apport de rétinol sont les préparations pour nourrissons, les préparations de suite, les laits dits de croissance, les plats de légumes et viandes pour l'alimentation « spécifique bébé » et, pour l'alimentation courante, les produits laitiers.

L'arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite fixe la teneur en vitamine A *totale* [totalité des ER] pour ces préparations à un minimum de 60 µg ER et un maximum de 180 µg ER/100 kcal, autorisant théoriquement après reconstitution des valeurs de 360 à 1 260 µg/L [47]. Dans les préparations infantiles commercialisées en France, d'après les données de l'Association Française de Pédiatrie Ambulatoire (AFPA), les concentrations en vitamine A sont comprises entre 500 et 810 µg/L pour les préparations pour nourrissons, 580 et 810 µg/L pour les préparations de suite, 450 et 878 µg/L pour les laits de croissance [48]. Des apports alimentaires de vitamine A supérieurs aux apports conseillés chez les nourrissons sont rapportés aussi dans d'autres pays. Ainsi l'EFSA a relevé en 2014 des valeurs moyennes ou médianes allant de 510 µg ER/j à 980 µg ER/j avant 6 mois et de 530 à 1 090 µg ER/j de 6 à 12 mois [49]. Dans une enquête basée sur l'alimentation et la consommation de suppléments en vitamine A réalisée en 2008 aux Etats-Unis les limites de sécurité sont dépassées chez 26 % des nourrissons âgés de 6 à 11 mois, 31 % des enfants de 12 à 23 mois et 59 % des enfants de 24 à 47 mois [50]. Le nouveau règlement européen de 2015 pour les préparations pour nourrissons et les préparations de suite, qui sera applicable en 2020 fixe la teneur minimale en vitamine A *préformée* à 70 µg et la teneur maximale à 114 µg/100 kcal [51], soit une augmentation de 10 µg pour la teneur minimale, et une diminution de 66 µg pour la teneur maximale, mais en ne tenant plus compte des apports d'ER par les caroténoïdes comme cela était fait précédemment.

De nombreux nourrissons et enfants en bas âge reçoivent des apports de vitamine A supérieurs aux limites de sécurité retenues par l'IOM et le SCF, respectivement 600 et 800 $\mu\text{g ER/j}$ (tableau 5) sans trouble clinique apparent, probablement parce que l'écart entre les limites de sécurité et les apports ayant réellement entraîné des effets cliniques est très important. En 1990, Hathcock et al [52] se basant sur des observations cliniques ont estimé à 450 $\mu\text{g ER/kg/j}$ la quantité de vitamine A pouvant entraîner une hypervitaminose chez les nourrissons.

10. Recommandations :

10.1 Dans les pays en développement :

- Dans les pays où la carence en vitamine A chez les enfants est un problème de santé publique, le recours à des suppléments réguliers ou à l'utilisation d'aliments enrichis s'avère indispensable. Cette dernière approche semble préférable à l'utilisation périodique de suppléments fortement dosés.

10.2 Dans les pays développés :

- Chez les enfants de 7 mois à 3 ans les apports en vitamine A totale devraient se rapprocher de la récente recommandation de l'EFSA publiée en 2015, soit 250 $\mu\text{g ER/j}$;
- Le nouveau règlement sur les préparations pour nourrissons et les préparations de suite de 2015, applicable en 2020, a réduit les teneurs maximales de 180 à 114 $\mu\text{g ER/100 kcal}$. Ceci devrait éliminer le risque d'apports excessifs. Les teneurs maximales en vitamine A des préparations à base de céréales et des aliments pour bébés destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge devraient également être réduites ;
- Chez les enfants nés à terme recevant une alimentation adaptée, que l'enfant soit allaité ou non, les suppléments de vitamine A sont déconseillés en dehors de situations pathologiques particulières ;
- Chez l'Homme, le risque tératogène de la vitamine A n'a été évoqué qu'avec des apports très élevés, à doses pharmacologiques (au-delà de dix fois les ANC). Cependant, en raison de la teneur élevée en vitamine A des

foies d'animaux, en France, le Guide nutrition pendant et après la grossesse conseille par prudence que les femmes enceintes évitent de manger du foie (quelle que soit l'espèce) et des produits à base de foie [46].

11. Conclusion

La vitamine A joue un rôle essentiel dans la vision et la régulation d'un grand nombre de gènes intervenant dans la croissance, la différenciation cellulaire, le développement embryonnaire et fœtal, le maintien des barrières épithéliales, l'immunité. Les aliments d'origine animale (en particulier le foie) contiennent du rétinol et des rétinylesters ; certains fruits et légumes sont riches en caroténoïdes pro-vitaminiques dont le principal est le β -carotène. On dispose d'apports nutritionnels conseillés pour la vitamine A et de limites de sécurité pour les enfants et les adultes. L'hypervitaminose A chez la femme enceinte peut entraîner des malformations fœtales mais ce risque n'apparaît que pour des apports très élevés de rétinol préformé. La carence en vitamine A chez les enfants reste un problème de santé publique dans de nombreux pays en développement. En France, et dans les autres pays industrialisés, les enquêtes de consommations alimentaires réalisées au cours des dernières années ont montré des apports quotidiens moyens en vitamine A conformes aux apports conseillés pour les adultes et les enfants au-dessus de 3 ans. Chez les enfants en dessous de 3 ans les apports moyens sont supérieurs aux apports nutritionnels conseillés, certains dépassant même les limites de sécurité sans signe apparent de mauvaise tolérance clinique.

Déclaration de liens d'intérêts :

ABo, ABr, JPC, DD, FF, MLF, JPG, RH, DR, JCR, US, MV, DT : Aucun

CD: Sanofi

Références

- 1 – West KP. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr* 2002; 132: 2857s-66s.
- 2 - OMS. Prévalence mondiale de la carence en vitamine A dans la population à risque 1995- 2005. Disponible sur internet : URL : <http://www.who.int/vmnis/database/vitamina/x/fr/> Consulté le 20 juin 2016
- 3 – Navarro J, Desquilbet N. Depressed plasma vitamin A and retinol-binding protein in cystic fibrosis correlations with zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 39-40.
- 4 – Cukras C, Gaasterland T, Lee P et al. Exome analysis identified a novel mutation in the RBP4 gene in a consanguineous pedigree with retinal dystrophy and developmental abnormalities. *PLoS One* 2012; 7: e50205.
- 5 – Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 191-201.
- 6 – Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. National Academy Press, Washington, DC, USA. 733p, 2001.
- 7 – EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin A. *EFSA Journal* 2015; 13 (3): 4028. 84p.
- 8 – Goss GD, Mc Burney MW. Physiological and clinical aspects of vitamin A and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29: 185-215.
- 9 – Semba RD. The vitamin A and mortality paradigm: past, present and future. *Scand J Nutr* 2001; 45: 46-50.
- 10 – Al Tanoury Z, Piskunov A, Rochette-Egly C. Vitamin A and retinoid signaling: genomic and non genomic effects. *J Lipid Res* 2013; 54: 1761-75.
- 11 – Haskell MJ. The challenge to reach nutritional adequacy for vitamin A: β -carotene bioavailability and conversion-evidence in humans. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (Suppl): 1193S-203S.
- 12 – Rebol E. Absorption of vitamin A and carotenoids by the enterocyte: focus on transport proteins. *Nutrients* 2013; 5: 3563-81.
- 13 – O’Byrne SM, Blaner WS. Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. *J Lipid Res* 2013; 54: 1731-43.
- 14 – Alapatt P, Guo F, Komanetsky SM et al. Liver retinol transporter and receptor for serum retinol-binding protein (RBP4). *J Biol Chem* 2013; 288: 1250-65.
- 15 – Christian P, West KP. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (2 Suppl): 435S-41S.
- 16 – Oliveira JM, Michelazzo FB, Stefanello J et al. Influence of iron on vitamin A nutritional status. *Nutr Rev* 2008; 66: 141-7.
- 17 – Kawaguchi R, Zhong M, Kassai M et al. Vitamin A transport mechanism of the multitransmembrane cell-surface receptor STRA6. *Membranes* 2015; 5: 425-53.
- 18 – Kono N, Arai H. Intracellular transport of fat-soluble vitamins A and E. *Traffic* 2015; 16: 19-34.
- 19 – Mercier M, Pascal G, Azais-Braesco V. Méthodes d’évaluation du statut en vitamine A chez l’homme. *Méd et Nutr* 1990; 26: 291-301.
- 20 – Congdon NG, West KP Jr. Physiologic indicators of vitamin A status. *J Nutr* 2002; 132 (Suppl): 2889S-94S.
- 21 – Kim Y, English C, Reich P et al. Vitamin A and carotenoids in human milk. *J Agric Food Chem* 1990; 38: 1930-3.

- 22 – Strobel M, Tinz J, Biesalski HK. The importance of β -carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. *Eur J Nutr* 2007; (Suppl 1) 46: 1-20.
- 23 – de Pee S, West CE, Permaesih D et al. Orange fruit is more effective than are dark-green, leafy vegetables in increasing serum concentrations of retinol and beta-carotene in schoolchildren in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1058-67.
- 24 – Tang G, Qin J, Dolnikowski GG et al. Golden rice is an effective source of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1776-83.
- 25 – Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^{ème} édition, Paris : Tec&Doc Lavoisier; 2001.
- 26 – EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 2013; 11 (10): 3408, 103pp.
- 27 – Scientific Committee on food (2002). Opinion of the scientific committee on food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed vitamin A (retinol and retinyl esters). European Commission Brussels. Disponible sur internet : URL http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out145_en.pdf (consulté le 11/07/2016).
- 28 – Ferrari G, Vigano M. Bitot's spot in vitamin A deficiency. *N Engl J Med* 2013; 30; 368: e29.
- 29 - Sommer A, Tarwotjo I, Hussaini G et al. Increased mortality in children with mild vitamin A deficiency. *Lancet* 1983; 2: 585-8.
- 30 – Beaton GH, Martorell R, Aronson KJ et al. Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries UN SCN Nutrition policy discussion paper No.13.1993 Disponible sur internet : URL: http://www.unscn.org/layout/modules/resources/files/Policy_paper_No_13.pdf Consulté le 22 juin 2016
- 31 – Mason J, Greiner T, Shrimpton R et al. Vitamin A policies need rethinking. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 283-92.
- 32 – Awasthi S, Peto R, Read S et al. Vitamin A supplementation every 6 months with retinol in 1 million pre-school children in North India: DEUTA, a cluster-randomized trial. *Lancet* 2013; 381: 1469-77.
- 33 – Ghana VAST Study Team. Vitamin A supplementation in northern Ghana: effects on clinic attendances, hospital admissions, and child mortality. *Lancet* 1993; 342: 7-12.
- 34 – Barclay AJ, Foster A, Sommer A. Vitamin A supplements and mortality related to measles: a randomised clinical trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 294-6.
- 35 – Hussey GD, Klein M. A randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Engl J Med* 1990; 323: 160-4.
- 36 – Henning B, Stewart K, Zaman K et al. Lack of therapeutic efficacy of vitamin A for non-cholera, watery diarrhoea in Bangladeshi children. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 437-43.
- 37 – Chen H, Zhuo Q, Yuan W et al. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:CD006090.
- 38 - Stevens GA, Bennett JE, Hennocq Q et al. Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e528-36.
- 39 – Ross AC. Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (Suppl): 1166S-72S.

- 40 - Benn CS, Aaby P, Arts RJ et al. An enigma: why vitamin A supplementation does not always reduce mortality even though vitamin A deficiency is associated with increased mortality. *Int J Epidemiol* 2015; 44: 906-18.
- 41 - Checkley W, West KP, Wise RA et al. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *New Engl J Med* 2010; 362: 1784-94.
- 42 - Mc Geaney BE, Friedman DI. Pseudotumor cerebri pathophysiology. *Headache* 2014; 54 : 445-58.
- 43 - Jardel A. IXème Symposium de la Société francophone Vitamines et biofacteurs. Angers juin 2007. *Ann Biol Chem* 2008 ; 66 : 350-7.
- 44 - Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA 2 – 2006-2007) ; 2009 Disponible sur internet : URL : <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-INCA2.pdf> Consulté le 22/06/2015.
- 45 - ANSES 2015 Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des apports en vitamines et minéraux issus de l'alimentation non enrichie, de l'alimentation enrichie et des compléments alimentaires dans la population française : estimation des apports usuels, des prévalences d'inadéquation et des risques de dépassement des limites de sécurité. Disponible sur internet : URL : <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-lances-relatif-%C3%A0-l%E2%80%99%C3%A9valuation-des-apports-en-vitamines-et-min%C3%A9raux-issus-de> Consulté le 22/06/2016.
- 46 - Le guide nutrition pendant et après la grossesse. Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé. Septembre 2007, 50 p, pp 25-6 ; Programme National Nutrition Santé 2002. Disponible sur internet : URL : <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1060.pdf> Consulté le 11/07/2016
- 47 - Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et modifiant l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des aliments à fins médicales spéciales. *Journal Officiel de la République Française*, 23 avril 2008, Texte 18 sur 139. Disponible sur internet. URL : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000018685743>. Consulté le 31/03/2016.
- 48 - Association française de pédiatrie ambulatoire (AFPA). Composition des laits pour nourrissons et enfants ; 2014 Disponible sur internet : URL : www.laits.fr. Consulté le 7/10/2015.
- 49 - EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 2014; 12 (7): 3760, 106 pp.
- 50 - Butte NF, Fox MK, Briefel RR et al. Nutrient intakes of US infants, toddlers, and preschoolers meet or exceed dietary reference intakes. *J Am Diet Assoc* 2010; 110 (12 Suppl): S27-S37.
- 51 - Règlement délégué (UE) 2016/127 de la Commission du 25/09/2015 complétant le règlement (UE) n° 609/2013 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences spécifiques en matière de composition et d'information applicables aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et les exigences portant sur les informations relatives à l'alimentation des nourrissons et enfants en bas âge. *Journal officiel de l'Union européenne* 2.2.2016. L25/1-L25/29. Disponible sur internet : URL : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0127&from=EN> Consulté le 11/07/2016
- 52 - Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY et al. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 183-202.

53- Table de composition nutritionnelle des aliments. Ciqual (2013) <https://pro.anses.fr/tableciqual/> Consulté le 22/06/2016

Tableau 1 : Unités de mesure, équivalences et facteurs de conversion du rétinol

1 μg de rétinol = 1 μg d'Équivalent-Rétinol (ER)
1 μg de rétinol = 3,33UI de rétinol
1 UI de rétinol = 0,30 μg de rétinol**
1 ER correspond à 6 μg * de β -carotène ou à 12 μg * d'un autre caroténoïde à activité pro-vitaminique A.
Conversion du μg de rétinol en valeur nanomolaire et inversement (PM = 286)
• μg de rétinol x 3,5 = nmol de rétinol
• nmol de rétinol x 0,286 = μg de rétinol

* l'Institute of Medicine (IOM) estime que ces valeurs sont 2 fois moindres, respectivement à 12 et 24 μg [6] **
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42716/1/9241546123.pdf> p 26.

UI : unité internationale.

PM : poids moléculaire du rétinol.

Tableau 2 : Principales sources de rétinol selon la table du CIQUAL 2013 [53]

Aliments	Rétinol (moyenne µg/100g)
Huile de foie de morue	30 000
Foie de volaille cuit	14 500
Foie de veau cuit	10 500
Pâté de campagne	4 200
Terrine de canard	2 000
Beurre doux	800
Fromage (aliment moyen)	250
Œuf à la coque	132
Lait entier UHT	47
Yaourt nature	29,5
Truite cuite	19,2
Saumon cuit	9,5

CIQUAL: Centre d'Information sur la Qualité des Aliments

UHT : Ultra-Haute température

Tableau 3 : Principales sources de bêta-carotène selon la table du CIQUAL 2013 [53]

Aliments	Bêta-carotène (moyenne µg/100 g)
Patate douce cuite	10 500
Laitue	5 230
Bette cuite	3 650
Carotte cuite	3 340
Potiron cuit	2 050
Abricot	1 630
Epinard cuit	1 610
Tomate, purée	1 510
Melon	1 060
Tomate crue	840
Poivron	834
Soupe de légumes	750
Petit pois cuit	414
Brocoli cuit	312
Orange	248
Fruit (aliment moyen)	150

CIQUAL : Centre d'Information sur la Qualité des Aliments

Tableau 4 : Apports conseillés en vitamine A totale

Age mois (M) ans (A)	ANC* (2001) µg ER/j	DRV** (2015) µg ER/j
Naissance-12 M	350	
7-12 M		250
1-3 A	400	250
4-6 A	450	300
7-9 A	500	
7-10 A		400
10-12 A	550	
11-14 A		600
13-15 A		
G	700	
F	600	
15-17 A		
G		750
F		650
16-19 A		
G	800	
F	600	
Adultes		
Hommes	800	750
Femmes	600	650
Femmes enceintes	700	700
Femmes allaitantes	950	1 300

*ANC : Apports Nutritionnels Conseillés [25] ; **DRV : *Dietary Reference Values* selon l'EFSA (*European Food Safety Authority*) [7] ; ER= Equivalent rétinol ; G= Garçons F=Filles

Tableau 5 : Limites de sécurité pour la vitamine A préformée selon le

Scientific Committee on Food en 2002 [27]

Ages (ans)	Rétinol et rétinyl-esters $\mu\text{g ER/j}$
Naissance à 1 an*	600
1-3	800
4-6	1 100
7-10	1 500
11-14	2 000
15-17	2 600
Hommes Femmes en âge de procréer Femmes enceintes	3 000

* Valeur proposée par l'*Institute of Medicine* [6]. Pas de valeur proposée par le SCF dans cette tranche d'âge

Tableau 6 : Apports alimentaires en vitamine A totale et en rétinol

(Etude Nutri-Bébé, Secteur Français des Aliments de l'Enfance (SFAE), 2013, résultats non publiés)

Age - Mois	Vitamine A totale µg ER/j		Rétinol µg ER/j	
	Moyenne	90 ^{ème} percentile	Moyenne	90 ^{ème} percentile
15 jours à 3 mois	540	700	531	681
4	625	841	563	733
5	685	888	518	698
6	771	1 060	462	649
7	825	1 114	446	608
8-9	823	1 120	405	553
10-11	952	1 342	428	645
12-17	833	1 439	362	541
18-23	627	1 055	328	537
24-29	482	883	248	472
30-35	492	899	247	411

ER= Equivalent rétinol.