AGENCY FOR INTERNATIONAL DEVELOPMENT
WASHINGTON, D. C. 20523

**BIBLIOGRAPHIC INPUT SHEET**

FOR AID USE ONLY
Batch 60

1. SUBJECT CLASSIFICATION

A. PRIMARY
Food production and nutrition — AS20-0000-0000

B. SECONDARY
Physiology of nutrition

2. TITLE AND SUBTITLE
Lutte contre les anemies nutritionnelles,en particulier contre la carence en fer, rapport d'une reunion commune

3. AUTHOR(S)
(101) World Health Organization; Int.Atomic Energy Agency; AID/TA/N

| 4. DOCUMENT DATE | 5. NUMBER OF PAGES | 6. ARC NUMBER |
|---|---|---|
| 1975 | 84p. | ARC |

7. REFERENCE ORGANIZATION NAME AND ADDRESS
AID/TA/N

8. SUPPLEMENTARY NOTES (*Sponsoring Organization, Publishers, Availability*)
(In OMS. Ser.de rapports techniques,no 580)
(In English and French. English,71p.: PN-AAD-533)

9. ABSTRACT

10. CONTROL NUMBER
PN-AAD-745

11. PRICE OF DOCUMENT

12. DESCRIPTORS
Anemias
Iron
Meetings
Nutritional deficiencies
Supplements

13. PROJECT NUMBER

14. CONTRACT NUMBER
AID/TA/N

15. TYPE OF DOCUMENT

AID 590-1 (4-74)

[illegible]

Rapport [illegible]
[illegible]

[illegible]
580

[illegible]

*L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), créée en 1948, est une institution spécialisée, reliée à l'Organisation des Nations Unies. Au sein de l'OMS, plus de 140 pays échangent leurs connaissances, mettent en commun leur expérience et unissent leurs efforts pour élever le plus possible le niveau de santé des populations. L'OMS s'intéresse essentiellement aux problèmes que les pays et territoires ne peuvent résoudre isolément par leurs propres moyens. Ainsi, elle cherche à éliminer ou s'emploie à combattre le paludisme, la schistosomiase, la variole et d'autres maladies transmissibles, ainsi que certaines affections cardio-vasculaires et le cancer. Il est d'autres activités encore où la collaboration internationale s'impose : établir des étalons internationaux pour les substances biologiques ainsi que des normes pour les pesticides et les appareils de pulvérisation, préparer une pharmacopée internationale, élaborer le Règlement sanitaire international et veiller à son application, réviser les listes internationales de maladies et causes de décès, rassembler et diffuser des renseignements épidémiologiques, recommander des dénominations communes pour les préparations pharmaceutiques, favoriser l'échange d'informations scientifiques. Dans bien des régions, des progrès doivent encore être accomplis en certains domaines : santé maternelle et infantile, nutrition, soins infirmiers, santé mentale, hygiène dentaire, médecine sociale et médecine du travail, hygiène du milieu, administration de la santé publique, enseignement et formation professionnelle, éducation sanitaire de la population. C'est pourquoi l'Organisation réserve une part de ses ressources pour fournir aide et conseils et diffuser, le plus souvent par ses publications, les dernières acquisitions de la science dans ces domaines. Depuis 1958, les connaissances se sont considérablement enrichies dans diverses branches de la médecine et de la santé publique, grâce à un vaste programme international de recherches et à la coordination des travaux. Ce programme, dont les divers aspects se reflètent dans les publications de l'OMS, prend toujours plus d'ampleur.*

* * *

Pour obtenir des avis autorisés sur des sujets techniques et scientifiques, l'OMS réunit des comités ou autres groupes internationaux d'experts. Leurs membres ne reçoivent aucune rémunération et apportent leurs services à titre personnel et non en qualité de représentants de gouvernements ou d'autres organismes. Ils sont choisis avant tout en fonction du domaine de leur compétence et de leur expérience technique, mais aussi de manière à assurer une répartition géographique adéquate.

Les rapports collectifs de ces comités et groupes internationaux sont publiés dans la *Série de Rapports techniques*. Bien qu'ils n'expriment pas nécessairement les vues de l'Organisation, celle-ci les prend en considération pour l'établissement de ses programmes.

Prix de l'abonnement annuel : Fr. s. 90,—.

On peut se tenir au courant des nouveaux rapports publiés dans la *Série de Rapports techniques* en consultant la *Chronique OMS*, qui en donne des résumés. La *Chronique OMS* paraît chaque mois en anglais, en chinois, en espagnol, en français et en russe.

Prix de l'abonnement annuel : Fr. s. 35,—.

*Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé.*

*ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ*
*SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES*
N° 580

# LUTTE CONTRE LES ANÉMIES NUTRITIONNELLES, EN PARTICULIER CONTRE LA CARENCE EN FER

## Rapport d'une réunion commune AIEA/USAID/OMS

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
GENÈVE
1975

ISBN 92 4 220580 X

© Organisation mondiale de la Santé, 1975

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N° 2 de la Convention universelle pour la Protection du Droit d'Auteur. Pour toute reproduction ou traduction partielle ou intégrale, une autorisation doit être demandée à la Division des Publications et Traductions, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. L'Organisation mondiale de la Santé sera toujours très heureuse de recevoir des demandes à cet effet.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

IMPRIMÉ EN SUISSE

# TABLE DES MATIÈRES


Pages

1. Introduction . . . . . 5

2. Effets néfastes de l'anémie et de la carence nutritionnelle en fer et en folate 6
   - 2.1 Grossesse . . . . . 6
   - 2.2 Anémie et capacité de travail . . . . . 6
   - 2.3 Résistance à l'infection . . . . . 9

3. Progrès scientifiques récents en matière d'apports de fer et de folate . . . . 10
   - 3.1 Bilan du fer et méthodes d'évaluation . . . . . 11
   - 3.2 Techniques de mesure de l'absorption de fer à partir de la ration alimentaire totale . . . . . 15
   - 3.3 Bilan du folate et méthodes d'évaluation . . . . . 17
   - 3.4 Teneur en folate de la ration alimentaire et absorption du folate alimentaire . . . . . 19
   - 3.5 Prévalence de l'anémie de carence en folate . . . . . 20

4. Supplémentation . . . . . 20
   - 4.1 Supplémentation thérapeutique . . . . . 20
   - 4.2 Supplémentation préventive . . . . . 27

5. Enrichissement . . . . . 27
   - 5.1 Fer . . . . . 27
     - 5.1.1 Formes sous lesquelles le fer peut être utilisé pour l'enrichissement . . . . . 28
     - 5.1.2 Véhicules utilisés pour l'enrichissement en fer . . . . . 29
     - 5.1.3 Produits favorisant l'absorption du fer . . . . . 31
     - 5.1.4 Prédiction de l'efficacité de l'enrichissement . . . . . 31
   - 5.2 Folate . . . . . 32

6. Programme d'action pour la lutte contre les anémies nutritionnelles . . . . 36
   - 6.1 Détermination du problème . . . . . 36
     - 6.1.1 Bilan de la situation dans la population . . . . . 36
     - 6.1.2 Fixation des objectifs . . . . . 37
   - 6.2 Régions où la prévalence des anémies est élevée . . . . . 38
     - 6.2.1 Essai pilote de supplémentation thérapeutique . . . . . 38
     - 6.2.2 Essais pratiques de supplémentation thérapeutique . . . . . 43
     - 6.2.3 Programme national de supplémentation thérapeutique . . . 45
   - 6.3 Régions où la prévalence des anémies est modérée . . . . . 46
     - 6.3.1 Essai pilote de supplémentation préventive . . . . . 46
     - 6.3.2 Enrichissement ou supplémentation ? . . . . . 47
     - 6.3.3 Choix de l'additif et du véhicule pour l'enrichissement ; essai simulé d'enrichissement . . . . . 47
     - 6.3.4 Essai d'enrichissement . . . . . 48
     - 6.3.5 Programme national d'enrichissement . . . . . 49
     - 6.3.6 Essai pratique de supplémentation préventive . . . . . 49
     - 6.3.7 Programme national de supplémentation préventive . . . . . 49

Pages

7. Recommandations . . . . . 49
7.1 Méthodologie . . . . . 50
7.2 Effets néfastes de l'anémie nutritionnelle et des carences nutritionnelles 50
7.3 Biodisponibilité du fer fourni par différents régimes alimentaires . . . 51
7.4 Prévalence de l'anémie nutritionnelle et des carences en nutriments hématopoïétiques . . . . . 52
7.5 Supplémentation . . . . . 52
7.6 Enrichissement en fer . . . . . 53
7.7 Enrichissement en folate . . . . . 54
7.8 Enseignement et formation de personnel . . . . . 54
7.9 Coopération internationale . . . . . 54

Annexe 1. Liste des participants . . . . . 55

Annexe 2. Absorption de fer à partir de repas complets de différents types, mesurée par l'emploi d'un marqueur de fer radioactif . . . . . 57

Annexe 3. Composés de fer pouvant être utilisés pour l'enrichissement en fer 60

Bibliographie . . . . . 67

# LUTTE CONTRE LES ANÉMIES NUTRITIONNELLES, EN PARTICULIER CONTRE LA CARENCE EN FER

## Rapport d'une réunion commune AIEA/USAID/OMS

Une réunion d'experts des anémies nutritionnelles, organisée en commun par l'Agence internationale de l'Energie atomique, l'Agency for International Development des Etats-Unis d'Amérique et l'Organisation mondiale de la Santé, s'est tenue à Genève du 28 octobre au 1er novembre 1974.

Le Dr W. H. Chang, Sous-Directeur général, a ouvert la réunion au nom du Directeur général.

### 1. INTRODUCTION

L'OMS s'est intéressée depuis 1958 aux problèmes posés par les anémies nutritionnelles (*1*, *2*) et a patronné des recherches dans plusieurs pays. Ces travaux et d'autres études récentes ont révélé une très forte prévalence des anémies nutritionnelles et des carences en nutriments hématopoïétiques chez des individus appartenant à tous les groupes d'âge et particulièrement chez les femmes enceintes et les jeunes enfants. Les anémies nutritionnelles posent un problème dans le monde entier, mais c'est dans les pays en développement (*3–19*) qu'elles sont le plus répandues. Ces études ont également fourni de précieux renseignements sur l'étiologie des anémies. Il en ressort nettement que la carence martiale est de loin le trouble nutritionnel le plus courant et la cause la plus courante d'anémie. La carence en folate [a] se classe en deuxième position parmi les causes les plus courantes d'anémie nutritionnelle (*20–22*). Les autres carences nutritionnelles qui jouent un rôle moins important dans la pathogénèse des anémies sont la carence en vitamine $B_{12}$ (*23*, *24*) et probablement la carence en protéines (*25*, *26*).

---

[a] Dans le présent rapport, les termes folate et acide folique sont considérés plus ou moins comme synonymes.

Parallèlement à l'accumulation de données sur la prévalence de l'anémie, on est parvenu à mieux comprendre ses effets néfastes, à mieux connaître les autres troubles du métabolisme provoqués par ces carences nutritionnelles et à perfectionner les techniques de laboratoire permettant d'étudier, de diagnostiquer et de mesurer les états de carence.

Malheureusement, ces progrès scientifiques n'ont guère contribué jusqu'à présent à la lutte contre les anémies nutritionnelles, qui continuent à poser un grave problème de santé publique dans de nombreuses régions du monde.

En raison de ces considérations, les experts ont d'abord passé en revue certaines des données dont on dispose sur les effets de l'anémie et les progrès techniques réalisés récemment en matière d'apport de fer et de folate, puis ils se sont occupés plus spécialement des moyens de combattre les anémies nutritionnelles par la supplémentation alimentaire et l'enrichissement des aliments.

## 2. EFFETS NÉFASTES DE L'ANÉMIE ET DE LA CARENCE NUTRITIONNELLE EN FER ET EN FOLATE

### 2.1 Grossesse

Chez la femme enceinte, l'anémie grave accroît la morbidité et la mortalité maternelles et fait courir un plus grand risque au fœtus (*27*, *28*). Les effets néfastes des formes bénignes d'anémie ne sont pas bien définis, quoique certaines études aient suggéré l'existence d'une corrélation entre le taux d'hémoglobine du sang maternel et le poids de l'enfant à la naissance (*16*). Les indices qui donneraient à penser à une relation entre la carence en folate et l'accroissement du risque d'anomalies du fœtus sont controversés (*29*).

### 2.2 Anémie et capacité de travail

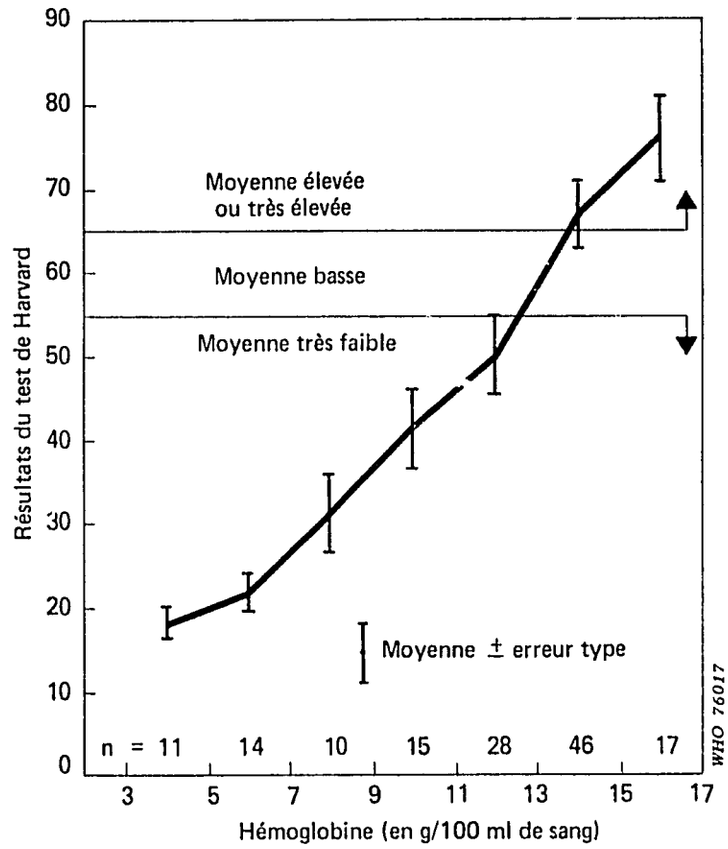
La capacité de travail physique peut se définir comme la possibilité pour un individu de se livrer à des activités faisant intervenir l'action musculaire. Ces activités vont de l'exercice violent de courte durée à l'exercice modéré de longue durée et font appel à différents mécanismes d'adaptation physiologique. La prestation d'un individu au cours d'un exercice violent aboutissant à un quasi-épuisement (exercice maximal) dépend essentiellement de sa réserve cardio-respiratoire, de son alimentation en oxygène et de son adaptation métabolique (comme celle que

procure l'entraînement physique). Les mensurations et la composition (poids corporel, graisse exclue) du corps de l'individu déterminent la consommation maximale d'oxygène, le débit cardiaque, la quantité totale d'hémoglobine circulante et le rythme respiratoire maximal. Toutes ces variables doivent entrer en ligne de compte pour déterminer le volume maximal de travail qu'un individu peut accomplir sans s'épuiser (*30*). D'un autre côté, l'exercice modéré de longue durée exige un apport permanent d'énergie aux muscles et une réserve suffisante d'énergie.

Une réduction du taux d'hémoglobine entraîne une diminution de la capacité de transport de l'oxygène par le sang, ce qui peut réduire l'apport d'oxygène aux tissus pendant l'exercice. Plus l'anémie est grave et plus la prestation physique quasi maximale sera réduite. L'incapacité physique survient lorsque la demande en oxygène des tissus ne peut plus être satisfaite. Le taux critique d'hémoglobine (c'est-à-dire le taux qui impose une limitation de l'activité physique et du travail produit) varie selon l'importance de l'effort physique exigé et l'existence éventuelle d'autres facteurs limitatifs. Il est possible qu'on ne puisse mettre nettement en évidence l'effet limitatif exercé par le taux d'hémoglobine sur la capacité de travail quasi maximale qu'en l'absence d'autres facteurs limitatifs.

Des constatations faites depuis plusieurs années montrent que l'anémie grave affecte la capacité de travail quasi maximale (*31–38*). On ne peut mesurer aussi facilement les effets de l'anémie légère ou moyenne sur la capacité de travail. Des études faites en Birmanie n'ont pas permis de montrer que les sujets présentant des déficits en hémoglobine allant jusqu'à 2,6 g/100 ml de sang avaient une capacité de travail physique différente de celle de sujets normaux (Yin Thu, Mya Tu & Aung Than Batu, observations non publiées, 1974). Toutefois, d'autres études faites récemment chez l'animal d'expérience (*39*, *40*) et chez l'homme (*41*, *44*) ont montré que même de petites diminutions du taux d'hémoglobine peuvent provoquer une diminution de la prestation fournie en un exercice maximal ou quasi maximal. Viteri et Torún (*30*, *45*, *46*) ont indiqué que chez les coupeurs de canne à sucre il existait un rapport direct entre l'hématocrite ou le taux d'hémoglobine et le résultat du test de Harvard (*47*) qui mesure la réserve cardio-respiratoire correspondant à l'exercice quasi maximal (fig. 1). Après que ces ouvriers agricoles eurent reçu pendant six mois un supplément de fer de 100 mg/jour, on a constaté chez eux une augmentation du taux d'hémoglobine et parallèlement une amélioration du résultat du test, alors que dans le groupe témoin qui avait reçu un placebo aucun changement n'était constaté ni dans le taux d'hémoglobine ni dans la prestation physique. Les effets

FIG. 1. RÉSULTATS DU TEST DE HARVARD APPLIQUÉ, AU GUATEMALA, À DES OUVRIERS AGRICOLES PRÉSENTANT DIFFÉRENTS TAUX D'HÉMOGLOBINE *




* Reproduit, avec autorisation, d'après VITERI, F. E. & TORÚN, B. Anaemia and physical work capacity, *Clin. Haematol.*, **3**: 609–626 (1974).

bienfaisants de l'administration de fer se sont manifestés dans le mois suivant son début, ont atteint un maximum au bout de deux mois et sont demeurés stables ensuite. Dans cette étude, on a constaté que des variations du taux d'hémoglobine d'environ 1,5 g/100 ml de sang seulement se traduisaient par de nettes différences des prestations physiques.

L'anémie diminue l'aptitude à effectuer des tâches consommatrices d'énergie en limitant le transport d'oxygène jusqu'aux tissus. En se fondant sur les données disponibles et sur des considérations théoriques relatives à l'apport maximal d'oxygène aux tissus, il est possible de calculer le volume de travail maximal que les individus pourront supporter selon leur taux d'hémoglobine et leur débit cardiaque maximal (tableau 1). On peut prévoir la correspondance entre ces volumes de

TABLEAU 1. PRÉVISION DU VOLUME DE TRAVAIL MAXIMAL POUVANT ÊTRE SUPPORTÉ PAR DES INDIVIDUS PRÉSENTANT DIFFÉRENTS TAUX D'HÉMOGLOBINE ET TROIS NIVEAUX DIFFÉRENTS DE DÉBIT CARDIAQUE MAXIMAL (*30*)

| Taux d'hémoglobine (en g/100 ml de sang) | Volume de travail [a] maximal prévu pour un débit cardiaque maximal de | | |
|---|---|---|---|
| | 15 litres/min | 20 litres/min | 25 litres/min |
| 4 | 3,2 (13,4) | 4,2 (17,6) | 5,3 (22,2) |
| 6 | 4,8 (20,1) | 6,4 (26,8) | 8,0 (33,5) |
| 8 | 6,4 (26,8) | 8,5 (35,6) | 10,6 (44,4) |
| 10 | 8,0 (33,5) | 10,6 (44,4) | 13,2 (55,2) |
| 12 | 9,6 (40,2) | 12,7 (53,1) | 15,9 (66,5) |
| 14 | 11,1 (46,4) | 14,8 (61,9) | 18,5 (77,4) |
| 16 | 12,7 (53,1) | 17,0 (71,1) | 21,2 (88,7) |

[a] Le volume de travail est exprimé en kilocalories par minute et, entre parenthèses, en kilojoules par minute. Les facteurs de conversion sont : 1 kcal = 4,184 kJ ; 1 J = 0,239 cal.

travail et les conditions de travail réelles et la productivité des populations se livrant à des travaux physiquement pénibles d'après la dépense en énergie de divers travaux agricoles (*46*, *48*). Toutefois, dans la plupart des métiers l'effort physique exigé est rarement proche de l'exercice quasi maximal et l'on ignore si des anémies bénignes affectent l'accomplissement d'un travail non maximal de ce genre. Il est très nécessaire d'entreprendre des études bien conçues pour explorer cette question.

### 2.3 Résistance à l'infection

Il est de mieux en mieux établi que l'anémie et la carence martiale peuvent jouer un rôle dans la capacité de l'individu à résister à l'infection.

La défense contre les micro-organismes dépend dans une large mesure de l'activité phagocytaire des globules blancs qui ingèrent et détruisent les bactéries envahissant un organe ainsi que d'un enchaînement complexe d'événements qui entraînent l'apparition d'une immunité humorale et

cellulaire. C'est ainsi que les granulocytes détruisent les bactéries grâce à l'activité de leur enzyme cytoplasmique myéloperoxydase associée à un mécanisme de production de peroxyde d'hydrogène (*49*). Cette activité enzymatique est quelque peu réduite en cas d'anémie ferriprive et redevient normale après administration de fer (*50–52*). Il se peut qu'une telle diminution de la myéloperoxydase puisse amoindrir la résistance de l'hôte, comme permettent de le supposer certaines études faites sur des rats en sevrage carencés en fer et exposés à *Salmonella typhimurium* (*53*).

La carence martiale peut également amoindrir la réponse immunitaire. Ainsi, on a constaté que chez des rats en sevrage carencés en fer la réponse immunitaire humorale à l'administration d'anatoxine tétanique était nettement amoindrie (*54*). Dans une autre étude, on a constaté chez des patients souffrant de carence martiale une altération de la transformation des lymphocytes et de la production du facteur d'inhibition de la migration (*55*). Certaines constatations incitent également à penser que chez l'homme la carence martiale réduit la résistance de l'épithélium de la peau et de la muqueuse à la colonisation par des organismes tels que ceux du genre *Candida* (*56*).

Les études épidémiologiques qui visent à établir un lien entre les taux d'infection et la prévalence de l'anémie sont difficiles à interpréter mais certaines constatations incitent à penser que l'anémie ferriprive peut prédisposer les enfants aux infections respiratoires (*57*, *58*). D'autre part, lors d'une étude faite récemment en Afrique orientale on a constaté une augmentation du nombre des accès de paludisme chez les malades souffrant d'anémie ferriprive à qui l'on avait administré du fer (*50*). Toutefois, ce phénomène peut avoir été provoqué par l'augmentation des réticulocytes consécutive à l'administration de fer plutôt qu'à un effet stimulateur direct du fer administré sur la croissance des parasites.

## 3. PROGRÈS SCIENTIFIQUES RÉCENTS EN MATIÈRE D'APPORTS DE FER ET DE FOLATE

Dans le domaine des apports de fer et de folate, les connaissances ont progressé régulièrement. Les experts ont passé en revue certains progrès scientifiques récents pouvant contribuer directement à l'évaluation des anémies nutritionnelles et à la lutte contre ces anémies, et concernant les domaines suivants :

— bilan du fer et méthodes d'évaluation

— techniques de mesure de l'absorption du fer à partir de la ration alimentaire totale
— bilan du folate et méthodes d'évaluation
— teneur en folate de la ration alimentaire et absorption du folate alimentaire
— prévalence de l'anémie de carence en folate.

### 3.1 Bilan du fer et méthodes d'évaluation

Chez l'homme, le bilan du fer dépend de trois facteurs : les besoins en fer pour la production d'hémoglobine, les pertes de fer dues à des phénomènes physiologiques et pathologiques, la quantité de fer ingérée et absorbée par l'intestin. Les besoins en fer culminent pendant les périodes de développement rapide des tissus et de la masse des globules rouges, telles que la prime enfance, l'enfance et la grossesse. La déperdition de fer se produit principalement par l'utérus (chez la femme en âge de procréer) et par les voies gastro-intestinales. On a mesuré les pertes de fer se produisant au moment des menstrues chez des femmes de plusieurs pays, notamment en Birmanie (*60*), au Canada (*61*), en Inde (*62*) et en Suède (*63*), et il semble qu'elles soient analogues, les déperditions ne dépassant 1,4 mg/jour que chez environ 10 % des femmes. Les pertes de fer sont plus faibles chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, plus fortes chez celles qui portent des stérilets. L'ensemble des autres déperditions physiologiques est de l'ordre de 14 µg/jour/kg de poids corporel (*64*). Des études effectuées par bilan chimique avaient incité précédemment à penser que les déperditions de fer par sudation pouvaient être plus élevées dans les climats chauds (*65*, *66*), mais des études à long terme plus récentes effectuées avec du fer marqué au $^{55}Fe$ ont montré que les pertes de fer ne sont pas plus importantes chez les sujets qui travaillent dans des climats chauds et humides (*67*). La forte prévalence de la carence martiale dans de nombreux pays tropicaux ne peut donc s'expliquer ainsi.

Des déperditions pathologiques de fer peuvent se produire en cas de ménorragie et de maladie des voies gastro-intestinales. La cause la plus importante de déperdition pathologique de fer est l'ankylostomiase (*68*) qui atteint une forte proportion de la population du monde. Dans le cas de l'infestation par *Necator americanus*, la perte de sang est d'environ 0,03 ml/jour par ver, soit environ 2,0 ml pour une charge de 1000 œufs/g de fèces. Si l'on tient compte de la réabsorption partielle du fer hémique, cela représente une perte quotidienne d'environ 0,8 mg de fer. Avec *Ancylostoma duodenale*, la perte de sang quotidienne est d'environ 0,2 ml

par ver, soit environ 4,5 ml pour une charge de 1000 œufs/g de fèces, correspondants à une perte de fer d'environ 1,8 mg (*2*).

La quantité de fer absorbée dépend de la quantité de fer ingérée et de l'absorbabilité du fer. Cette question est traitée en détail à la section 3.2. Des maladies de l'intestin, comme la maladie cœliaque, la stéarrhée tropicale et l'entéropathie tropicale qui est largement répandue (*69*), peuvent également diminuer l'absorption de fer.

La carence martiale a le plus de chances de se produire lorsque les besoins en fer sont les plus élevés, c'est-à-dire pendant la prime enfance, l'enfance, l'âge de la reproduction chez la femme et la grossesse. Dans les pays en développement, si l'on fait abstraction des besoins plus élevés en fer, les causes les plus courantes de carence martiale sont la faible disponibilité de fer alimentaire et les déperditions de fer plus importantes dues aux infestations parasitaires, notamment par les ankylostomes. Dans les pays développés, la carence martiale est moins courante, mais lorsqu'elle se produit elle peut être due à un apport insuffisant de fer alimentaire associé à un apport d'énergie réduit, ou bien à la présence de quelque état pathologique gênant l'absorption de fer ou provoquant l'augmentation des déperditions de fer.

On comprendra mieux les méthodes de laboratoire actuellement utilisées pour l'évaluation des réserves de fer en les rapportant aux trois stades de la carence martiale.

Le premier stade de la carence martiale se caractérise par une diminution des réserves de fer qui ne s'accompagne d'aucune autre anomalie décelable. Au cours d'études expérimentales, on peut mesurer l'importance des réserves de fer chez des volontaires en procédant à des phlébotomies jusqu'à ce qu'on observe une érythropoïèse carencée en fer (*70*). On calcule alors l'importance des réserves de fer mobilisable d'après la quantité d'hémoglobine prélevée. Les résultats obtenus par différents chercheurs utilisant cette technique ont été examinés récemment (*71*). L'examen histologique des quantités de fer colorable présentes dans les cellules réticulo-endothéliales de la mœlle osseuse constitue une méthode d'évaluation des réserves de fer certes plus commode mais moins quantitative (*72*). Cette méthode a été appliquée largement dans des études cliniques. Une troisième méthode consiste à mesurer l'absorption de fer. En effet, l'intestin absorbe davantage de fer à mesure que les réserves s'amenuisent (*73*). Toutefois, la mesure de l'absorption de fer n'est pas une méthode pratique lorsqu'il s'agit d'évaluer les réserves de fer dans des groupes importants d'individus.

Le deuxième stade de la carence martiale commence lorsque les réserves de fer sont épuisées. Quand le déficit en fer s'accentue, il se

produit une réduction de la synthèse de l'hémoglobine ; le coefficient de saturation de la sidérophiline passe d'une valeur normale d'environ 30 % à moins de 15 % (*74*) et la concentration de la protoporphyrine dans les hématies s'élève jusqu'à plus de 70 µg/100 ml (*75*).

Le troisième stade, celui de la carence martiale manifeste, est atteint lorsque l'altération de la synthèse de l'hémoglobine provoque une diminution mesurable de la concentration de l'hémoglobine circulante. Au début, les hématies sont normocytiques et normochromiques, mais par la suite elles présentent les traits morphologiques normalement associés à l'anémie ferriprive.

C'est généralement l'anémie qui attire l'attention du médecin sur l'existence d'une carence martiale chez le malade, mais le recours au taux d'hémoglobine ou à l'hématocrite en tant qu'indices de la carence martiale présente des difficultés lorsqu'il s'agit de procéder à des enquêtes dans la population. Si l'anémie est très répandue, les mesures de l'hémoglobine peuvent suffire. Toutefois, si la carence martiale est moins grave, il y aura une plus grande superposition entre les courbes de distribution des sujets normaux et des sujets carencés, ce qui faussera sensiblement l'identification des sujets carencés. Autrement dit, la mesure de l'hémoglobine en tant qu'indicateur de la carence martiale présente d'autant moins d'intérêt que la carence est moins grave dans la population. C'est pourquoi l'on s'attache depuis une dizaine d'années à mettre au point des méthodes plus précises de détermination de la carence martiale (*2*, *76*). L'examen histologique de la moelle osseuse et d'échantillons de foie et les études d'absorption du fer fournissent de bonnes indications sur l'importance des réserves de fer mais ne peuvent être l'objet d'une application à grande échelle ; d'un autre côté, la mesure du coefficient de saturation de la sidérophiline qui indique si la moelle reçoit un apport suffisant de fer est une mesure labile et un indice moins spécifique. Ce qu'il faudrait donc actuellement, c'est trouver un moyen pratique, pouvant être appliqué à des enquêtes dans la population, d'évaluer l'importance des réserves corporelles de fer. On a mis au point récemment une méthode immuno-radiométrique de dosage de la ferritine sérique (*77*, *78*) et plusieurs études incitent à penser que ces dosages peuvent constituer un indice sensible des réserves de fer. Cette découverte étant de nature à avoir des conséquences importantes, quelques précisions sur les observations relatives à sa signification sont données ci-après.

Au Royaume-Uni, chez des sujets normaux la teneur moyenne en ferritine sérique chez les hommes était de 69,2 µg/litre (écart type 5,2) et chez les femmes de 34,8 µg/litre (écart type 5,1) (*79*). Une enquête effectuée aux Etats-Unis et portant sur 346 individus normaux a fait

apparaître une distribution asymétrique des teneurs en ferritine, la moyenne géométrique étant de 59 µg/litre (95 % d'amplitude : 12 à 300 µg/litre) et la valeur moyenne de 94 µg/litre chez les hommes adultes et de 34 µg/litre chez les femmes adultes (*80*). A l'appui de la thèse selon laquelle il y aurait une relation étroite entre la teneur en ferritine sérique et l'importance des réserves corporelles de fer figurent notamment les observations suivantes :

— Chez les sujets normaux, il existe une corrélation étroite entre la teneur en ferritine sérique et l'importance des réserves corporelles de fer mesurées en pratiquant des phlébotomies répétées (*71*, *79*).

— La différence connue entre les réserves de fer de l'homme et de la femme se reflète en une différence semblable de la teneur en ferritine sérique entre les deux sexes (*77–80*).

— Il existe une corrélation nette entre la teneur en ferritine sérique et les réserves de fer mesurées par évaluation histologique de l'hémosidérine de la moelle osseuse (*81*).

— Il existe une corrélation inverse entre la teneur en ferritine sérique et l'absorption de fer chez les sujets normaux (*80*).

— Dans les états de carence martiale, la teneur en ferritine sérique est très faible (valeur moyenne 4 µg/litre) alors qu'en cas de surabondance de fer, elle est très forte (supérieure à 1000 µg/litre) (*79*, *81*).

— Lorsqu'on fait des transfusions de sang répétées à des sujets souffrant d'anémie hypoplastique, la teneur en ferritine sérique augmente progressivement ; inversement, une diminution se produit, comme on pourrait le prévoir, chez des malades présentant une surabondance de fer sur lesquels on pratique des phlébotomies répétées (*79*, *81*). Ces résultats donnent à penser qu'une teneur en ferritine sérique de 1 µg/litre équivaut à environ 10 mg de réserve de fer.

Ces constatations soulignent l'intérêt que peuvent présenter les dosages de ferritine sérique en tant qu'indice des réserves de fer, mais il est des affections dans lesquelles les teneurs en ferritine ne sont pas directement proportionnelles aux réserves corporelles de fer ; parmi elles figurent des infections, certaines maladies du foie, des états hémolytiques et des affections liées à une érythropoïèse très inefficace (*81*). Des études visant à établir une corrélation entre la teneur en ferritine et la protéine C-réactive élucideront peut-être l'effet de l'infection. Toutefois, même dans ces conditions, il faut souligner que c'est l'importance des réserves de fer qui détermine principalement la teneur en ferritine sérique.

Dans l'état actuel des connaissances, il semble y avoir de bonnes raisons de penser que le dosage de la ferritine sérique puisse être l'instrument le plus efficace d'évaluation des réserves de fer dans différents groupes de population et notamment dans ceux chez lesquels l'anémie n'est pas répandue. Il constituera également un moyen sensible d'évaluer les effets de tout programme visant à améliorer l'alimentation en fer de groupes de population particuliers. En outre, le dosage de la ferritine sérique permettra peut-être de distinguer les individus souffrant d'anémie microcytique consécutive à une infection ou à une hémoglobinopathie de ceux qui souffrent de carence martiale.

### 3.2 Techniques de mesure de l'absorption de fer à partir de la ration alimentaire totale

L'absorption de fer à partir de différents aliments a été étudiée dans de précédentes publications de l'OMS (*2*, *64*, *76*). Des études faites au moyen d'aliments radio-marqués par voie biosynthétique ont montré que chez des sujets normaux l'absorption de fer peut varier entre moins de 1 % pour certains aliments d'origine végétale et 10 à 25 % pour la viande (*76*, *82*). La petite proportion de fer absorbée à partir des aliments d'origine végétale incite à penser qu'ils contiennent peut-être des inhibiteurs de l'absorption de fer. L'effet inhibiteur des phytates et des phosphates est soupçonné depuis de nombreuses années. Des études approfondies sur le son de froment montrent que dans cette substance c'est la teneur en phytate plutôt qu'en phosphate qui exerce un effet inhibiteur sur l'absorption de fer (*83*). D'autres aliments qui inhibent l'absorption de fer sont le lait, les œufs (*84*) et le thé. L'effet du thé est particulièrement frappant ; l'absorption de fer provenant d'un repas contenant du riz marqué par voie biosynthétique diminue et passe de 12 % à 2 % lorsqu'on prend du thé avec le repas (*85*).

Il y a également dans la ration alimentaire des facteurs qui accroissent l'absorption de fer non hémique : la viande rouge, le poisson, le poulet et le foie (*86–89*). Le mécanisme de cet effet stimulateur n'est pas complètement connu et comme l'effet s'accroît en présence d'acide phytique, il est permis de penser que la viande joue un rôle d'anti-inhibiteur (L. Halberg, observations non publiées, 1974).

L'acide ascorbique stimule également l'absorption de fer non hémique (*76*), de même que les fruits, dont l'effet est proportionnel à leur teneur en ascorbate (*84*, *90*). Des études plus récentes ont confirmé l'effet stimulateur de l'ascorbate lorsqu'on l'ajoute à des produits alimentaires

divers (*91–93*). On a également montré que l'acide ascorbique accroît l'absorption de fer à partir d'aliments enrichis en fer (*94*).

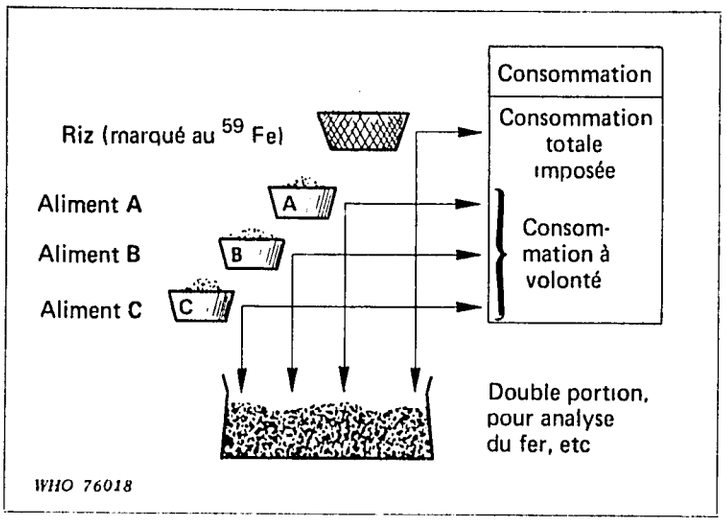
Les facteurs qui peuvent influer sur l'absorption de fer sont si nombreux qu'il n'est pas possible de procéder à des estimations valables de l'absorption totale de fer à partir d'un repas composite, même si on en connaît la teneur en fer. Il est nécessaire de procéder à de véritables mesures de l'absorption de fer à partir de repas typiques.

L'absorption de fer alimentaire se fait à partir de deux pools indépendants : le pool de fer hémique et le pool de fer non hémique (*95*, *96*). On peut marquer ces deux pools séparément avec deux radio-isotopes différents du fer et mesurer alors avec une très grande précision l'absorption de fer à partir de ces deux pools. La ferritine, l'hémosidérine et le fer contaminant provenant de certains sols (L. Hallberg, observations non publiées, 1974) ne s'échangent pas complètement avec un marqueur extrinsèque minéral (*97*). La ferritine et l'hémosidérine ne constituant qu'une faible proportion du fer non hémique contenu dans la plupart des repas, les erreurs tenant au fait qu'on ne tient pas compte de ces deux substances dans la mesure du fer absorbé à partir de repas composites seront négligeables. Toutefois, l'influence du fer contaminant provenant du sol pourra être plus importante et nécessite une étude plus approfondie.

Lorsque la ration alimentaire ne contient pas ou contient peu de fer hémique (comme dans de nombreux pays en développement), on peut simplifier considérablement la méthode de mesure de l'absorption totale de fer alimentaire en n'employant qu'un seul radio-isotope du fer pour marquer le pool de fer non hémique. Soigneusement mélangé avant la cuisson à un repas homogénéisé ou à une denrée alimentaire d'origine végétale, ce marqueur extrinsèque donne des résultats précis et reproductibles (*98–103*). Une technique plus simple a été proposée récemment (L. Hallberg, observations non publiées, 1974) ; elle consiste à ajouter le fer marqué au principal composant volumineux du repas après la cuisson (par exemple, riz, purée de pommes de terre ou pain). Cela permet d'employer cette technique dans des études sur le terrain, la technique des deux repas étant utilisée pour mesurer la quantité totale de fer alimentaire. Les sujets choisissent les aliments à volonté, sauf pour celui marqué au radio-isotope du fer, qui doit être consommé entièrement (fig. 2).

La quantité de fer absorbée à partir d'un repas donné dépendra dans une large mesure des réserves de fer de l'individu (*73*). Donc, pour pouvoir comparer valablement les résultats de l'absorption de différents repas chez différents individus, il faut comparer l'absorption à partir du repas

FIG. 2. PRÉSENTATION SCHÉMATIQUE D'UNE MÉTHODE SE PRÊTANT À L'USAGE SUR LE TERRAIN POUR L'ÉTUDE DE L'ABSORPTION DE FER À PARTIR DE LA RATION ALIMENTAIRE TOTALE, PAR L'EMPLOI D'UN MARQUEUR EXTRINSÈQUE DE FER RADIOACTIF




avec l'absorption à partir d'une dose de référence d'un sel de fer facilement absorbable. Il est recommandé, à titre d'épreuve normalisée, d'administrer au sujet à jeun une dose de 3 mg de fer sous forme d'ascorbate de fer(II) [a] fraîchement préparé. Si des doses de référence de ce genre sont employées régulièrement, il sera possible de comparer des études d'absorption faites dans différents groupes de population en confrontant les fonctions de régression de l'absorption de fer alimentaire par rapport à l'absorption de la dose de référence. Certaines données récentes sur l'absorption de fer à partir de différents types de repas figurent à l'annexe 2 du présent rapport (pages 57–59).

### 3.3 Bilan du folate et méthodes d'évaluation

Le bilan du folate dépend des besoins en folate nécessaires à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique et à d'autres fonctions biochimiques, de la quantité de folate qui est perdue par l'organisme et de la quantité qui est ingérée et absorbée à partir de la ration alimentaire.

[a] Selon la nomenclature chimique classique, « fer(II) » est utilisé ici pour « ferreux » et « fer(III) » pour « ferrique ».

Les besoins en folate sont les plus élevés pendant les périodes de multiplication cellulaire rapide, notamment pendant la croissance des jeunes enfants et pendant la grossesse. Les besoins sont également plus élevés dans certains états morbides tels que les infections et les anémies hémolytiques. De petites pertes de folate se produisent dans l'urine et par les voies gastro-intestinales, mais elles ne sont pas importantes du point de vue de la nutrition sauf dans certaines maladies des voies gastro-intestinales (*104*).

La quantité de folate absorbée dépend de la quantité de folate présente dans la ration alimentaire, de celle qui est perdue au cours de la cuisson et de la préparation des aliments, et de l'intégrité de l'intestin. Cette question est traitée en détail à la section 3.4. Comme pour le fer, les affections des voies gastro-intestinales peuvent diminuer l'absorption de folate. Le métabolisme du folate peut également être perturbé par l'ingestion d'alcool et de divers médicaments tels que les anticonvulsifs, les contraceptifs et les antipaludiques (*105*, *106*).

Lorsque le bilan du folate est négatif, c'est le plus souvent le résultat conjugué d'un apport alimentaire insuffisant et d'un accroissement de la demande. Le diagnostic de laboratoire de la carence en folate repose sur la mesure de la teneur en folate du sérum et des hématies, généralement par dosage microbiologique. La question a été examinée en détail dans de précédentes publications de l'OMS (*2*, *76*). Malheureusement, en raison de la complexité des dosages microbiologiques les mesures varient encore beaucoup d'un laboratoire à l'autre et il est très nécessaire de parvenir à une plus grande normalisation des dosages de folate à l'échelon international. On a proposé récemment d'employer des techniques de dilution radio-isotopique (*107*), mais elles ne sont encore guère utilisées.

Lorsque le bilan du folate est négatif, la teneur en folate diminue d'abord dans le sérum, puis quelques semaines plus tard dans les hématies (*108*). Une teneur sérique inférieure à 3 ng/ml et une teneur érythrocytaire inférieure à 100 ng/ml d'hématies peuvent être considérées comme des signes de carence (*76*). Toutefois, la teneur en folate est très peu révélatrice de l'existence ou de la gravité d'une anémie mégaloblastique (*109*). D'ailleurs, les teneurs en folate sérique et érythrocytaire peuvent diminuer sans que l'individu présente des symptômes évidents d'atteinte pathologique (*108*, *110*) autre qu'une plus grande tendance aux manifestations hématologiques de la carence en folate.

### 3.4 Teneur en folate de la ration alimentaire et absorption du folate alimentaire

La plupart des données dont on dispose sur la teneur en folate de la ration alimentaire ont été obtenues avant qu'on eût établi l'importance de l'emploi de l'ascorbate et de la conjugase dans le dosage du folate alimentaire (*76*). L'ascorbate est nécessaire pour empêcher l'élimination des formes thermolabiles pendant les opérations d'extraction et de dosage. Etant donné que la plupart des folates sont présents dans les aliments à l'état de polyglutamates qui ne favorisent pas la croissance des organismes servant au dosage, il est nécessaire d'employer la conjugase pour scinder les polyglutamates en formes plus simples avec lesquelles ces organismes réagiront. Toutefois, même lorsqu'on se sert d'acide ascorbique et de conjugase pour le dosage, on constate des différences assez nettes entre les dosages de folate alimentaire effectués par des laboratoires différents. Ces différences ne sont pas expliquées clairement. Elles sont peut-être dues à des différences véritables de la teneur en folate des aliments soumis au dosage dans différentes parties du monde, ou à des différences entre certains facteurs tels que la teneur en eau ou le degré de maturité des végétaux, ou peut-être encore tiennent-elles aux différences existant entre les procédés d'extraction et de dosage utilisés dans les différents laboratoires et notamment au type de conjugase employé. Il se peut également qu'une liaison non spécifique du folate aux fibres de cellulose puisse affecter différemment la quantité de folate dosable (*111*, *112*).

Il est bien établi que le mode de cuisson peut provoquer une réduction considérable de l'activité du folate. Cet effet est particulièrement net lorsque les aliments sont bouillis pendant longtemps (*113–115*). Les conditions dans lesquelles l'aliment est conservé avant sa consommation peuvent également avoir une importance. C'est ainsi que le foie conservé à la température ambiante perd rapidement son activité folique, mais cette perte est retardée considérablement si on le conserve à +4°C ou −20°C (G, Izaak, observations non publiées, 1974).

Bien qu'elle puisse se produire également dans l'iléon, l'absorption de l'acide folique a lieu surtout dans le duodénum et le jéjunum (*116*). D'après des études faites avec des folates marqués par des isotopes, il y a de bonnes raisons de penser que les polyglutamates de folate sont déconjugués en monoglutamates pendant le processus d'absorption (*117*, *118*). Les avis divergent quant à la disponibilité relative du folate alimentaire par rapport à l'acide folique (acide ptéroyl-monoglutamique). Plusieurs études indiquent que la disponibilité des polyglutamates est

moins grande que celle des quantités correspondantes de monoglutamate (*76*, *119–121*). Toutefois, beaucoup de ces études ont été faites soit avec des polyglutamates de levure, qui peuvent contenir un inhibiteur de la conjugase, soit avec des polyglutamates synthétiques. Des études récentes au cours desquelles on a mesuré l'élévation de la concentration en folate sérique après ingestion de foie, de viande, de laitue, de brocolis, de fromage, d'œufs et d'épinards ont donné des courbes de teneur en folate sérique assez analogues à celles qu'on avait obtenues après ingestion de quantités d'acide folique comparables à la teneur totale en folate de ces aliments (mesurée après traitement à la conjugase). Parmi les denrées alimentaires étudiées, seuls les haricots ont fait exception en ne provoquant aucune élévation décelable de l'activité du folaque sérique (G. Izaak et al., observations non publiées, 1974). Bien que la teneur du sérum en folate ne soit qu'un indicateur indirect de l'absorption, ces constatations incitent à penser que chez des sujets normaux le folate alimentaire est libéré puis absorbé avec une efficacité raisonnable par les voies gastro-intestinales.

### 3.5 Prévalence de l'anémie de carence en folate

La carence martiale est la cause la plus courante d'anémie nutritionnelle, mais la carence en folate sévit également dans de nombreux groupes de population, même dans des pays développés (*4*, *9*, *20*, *120*, *122–125*).

Etant donné que la carence martiale peut masquer l'existence d'une carence en folate (*126*), le meilleur moyen de déterminer la prévalence réelle de l'anémie due à la carence en folate consiste à procéder à des essais de supplémentation thérapeutique (*18*, *21*, *22*, *127*). Il serait nécessaire d'entreprendre davantage d'études de ce genre dans différentes parties du monde.

## 4. SUPPLÉMENTATION

### 4.1 Supplémentation thérapeutique

Lorsque l'anémie, notamment l'anémie ferriprive, est très répandue, fournir des suppléments thérapeutiques est la seule façon d'améliorer la situation dans un délai raisonnable. La supplémentation est la seule solution possible, notamment, pour les femmes enceintes chez qui il faut amener le taux d'hémoglobine à un niveau suffisant avant l'accouchement.

Les experts ont examiné les résultats de deux essais récents de supplémentation pendant la grossesse. Au cours d'une expérience faite en Israël (*127*), des femmes anémiques (dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 10 g/100 ml de sang) ont été divisées en trois groupes auxquels on a donné quotidiennement un traitement à partir du deuxième trimestre de la grossesse jusqu'à l'accouchement. Les femmes du premier groupe ont reçu 100 mg de fer et 300 µg de folate, celles du deuxième 100 mg de fer seulement et celles du troisième 300 µg d'acide folique seulement. Le taux d'hémoglobine s'est élevé chez 90 % des femmes qui avaient reçu du fer et du folate et chez 26 % seulement de celles qui avaient reçu soit du fer soit du folate, ce qui montre la supériorité d'une association des deux substances. A partir des résultats de cet essai, on a entrepris l'exécution d'un programme comportant l'administration de 100 mg de fer et 300 µg de folate à toutes les femmes enceintes d'une certaine collectivité à partir du deuxième trimestre de la grossesse jusqu'à l'accouchement. Cette supplémentation a permis de faire tomber la prévalence de l'anémie de grossesse (taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/100 ml) de plus de 50 % à moins de 6 %.

En Inde, des études antérieures avaient révélé une très forte prévalence de l'anémie nutritionnelle de grossesse, apparemment due à une carence en fer et en folate (*2*, *9*, *16*, *21*). Des études collectives de supplémentation ont été entreprises sous les auspices de l'OMS (*18*). L'organisation et les résultats de ces études étant considérés comme importants pour la planification de mesures destinées à évaluer la prévalence de l'anémie et à élaborer des méthodes de lutte, ces études vont être exposées de manière un peu détaillée.

Des femmes enceintes ne manifestant aucun signe clinique d'une maladie associée à leur état ont participé à l'essai à partir de 22 (± 2) semaines de gestation et ont été réparties au hasard en deux sections, A et B, à raison de deux femmes dans la section A pour 5 femmes dans la section B. Les femmes de la section A ont reçu des comprimés et des injections de placebo alors que celles de la section B ont reçu 5 mg d'acide folique par jour, six jours par semaine, et 100 mg de vitamine $B_{12}$ (cyanocobalamine) en injections intramusculaires tous les 15 jours pendant 4 semaines. Le traitement administré aux femmes de la section B visait à corriger toute carence préexistante importante en folate et en vitamine $B_{12}$ qui aurait pu être de nature à vicier la stratification ultérieure et à gêner ainsi l'interprétation finale de la réponse à différentes doses de fer. En pratique, cette mesure s'est révélée superflue.

Afin de faire en sorte que les groupes traités aient une composition plus égale en ce qui concerne le taux d'hémoglobine initial, on a procédé

TABLEAU 2. TRAITEMENT ADMINISTRÉ À DIFFÉRENTS GROUPES DE FEMMES ENCEINTES AU COURS D'UN ESSAI DE SUPPLÉMENTATION EFFECTUÉ EN INDE (*18*)

| Substance administrée | Section A | | Section B | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Groupe 0 | Groupe 6 | Groupe 1 | Groupe 2 | Groupe 3 | Groupe 4 | Groupe 5 |
| Vitamine $B_{12}$[a] | placebo | placebo | 100 µg | 100 µg | 100 µg | 100 µg | 100 µg |
| Acide folique [b] | placebo | placebo | 5 mg | 5 mg | 5 mg | 5 mg | 5 mg |
| Fer [b] | — | 100 mg | — | 30 mg | 60 mg | 120 mg | 240 mg |

[a] Une injection tous les quinze jours.
[b] Dose quotidienne, 6 jours par semaine, de deux comprimés contenant chacun la moitié de la quantité indiquée de fer et d'acide folique.

à une stratification. A partir de 26 (± 2) semaines de gestation, les femmes ont été divisées en trois strates selon leur taux d'hémoglobine initial (5,0–7,9 g/100 ml, 8,0–10,9 g/100 ml et ⩾ 11,0 g/100 ml). On a établi ensuite pour chaque strate un jeu de tables de nombres aléatoires dont on s'est servi pour répartir les femmes de cette strate dans les divers groupes de traitement. Les femmes de la section A ont été réparties dans le groupe 0 ou le groupe 6 et celles de la section B entre les groupes 1, 2, 3, 4 et 5. Le tableau 2 indique les suppléments administrés à chaque groupe. Les injections de vitamine $B_{12}$ ont été faites tous les 15 jours et les comprimés ont été distribués quotidiennement, 6 jours par semaine, pendant 10 à 12 semaines au total, jusqu'à 34 à 40 semaines de gestation. Tous les suppléments ont été administrés sous la surveillance quotidienne personnelle d'une infirmière de la santé publique, à un moment quelconque de la journée sans rapport fixe avec les heures des repas.

Pendant les quatre semaines préliminaires (22 à 26 semaines de gestation), on a constaté chez les sujets des deux sections une baisse analogue du taux d'hémoglobine moyen, ce qui révélait une absence de réponse au folate et à la vitamine $B_{12}$ chez les femmes de la section B. Pendant les 10 à 12 semaines suivantes, le taux d'hémoglobine moyen s'est élevé nettement dans tous les groupes recevant du fer mais a continué à diminuer dans les autres. Les résultats de l'essai ont démontré clairement que chez ces femmes la carence martiale était le facteur étiologique dominant de l'anémie. Le taux d'hémoglobine moyen s'est élevé davantage ches les femmes qui ont reçu, outre le fer, de l'acide folique et de la vitamine $B_{12}$ (groupe 4) que chez celles qui ont reçu une quantité équivalente de fer mais sans vitamine $B_{12}$ ni acide folique (groupe 6), constatation qui incitait à penser que la carence en acide folique ou en vitamine $B_{12}$ jouait un rôle important dans la pathogénèse de leur anémie. Comme d'autres études ont montré que la carence en vitamine $B_{12}$ intervient très peu dans la pathogénèse de l'anémie de grossesse en Inde (*16*, *21*), il est à supposer que les résultats meilleurs du groupe 4 (par rapport au groupe 6) sont attribuables à la supplémentation en folate. Toutefois, la façon dont l'essai a été conduit ne permet pas de confirmer cette hypothèse.

Une analyse plus approfondie des résultats a montré que l'élévation du taux d'hémoglobine était plus forte chez les femmes dont le taux initial était plus faible. On a donc calculé les lignes de régression des taux d'hémoglobine finale par rapport aux taux initiaux pour les différents groupes de supplémentation et on s'est aperçu qu'elles étaient hétérogènes (tableau 3). Lorsqu'on a analysé les résultats afin de procéder à une

TABLEAU 3. COMPARAISON DES LIGNES DE RÉGRESSION : TAUX D'HÉMOGLOBINE APRÈS TRAITEMENT PAR RAPPORT AUX TAUX D'HÉMOGLOBINE INITIAUX *

| Groupe | Origine de la variation | Degrés de liberté | $\Sigma (X-\bar{X})^2$ | $\Sigma (X-\bar{X})(Y-\bar{Y})$ | $\Sigma (Y-\bar{Y})^2$ | Coefficient de régression | Déviations par rapport à la régression | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | Degrés de liberté | Somme des carrés | Carré moyen |
| | Dans les groupes de traitement : | | | | | | | | |
| 0 | Placebo | 69 | 96,62 | 92,96 | 130,85 | 0,96 | 68 | 41,41 | 0,61 |
| 1 | $B_{12}$ + A.F.[a] | 90 | 144,76 | 110,39 | 154,98 | 0,76 | 89 | 70,80 | 0,80 |
| 2 | $B_{12}$ + A.F.[a] + 30 mg de fer | 88 | 177,59 | 115,55 | 140,17 | 0,65 | 87 | 64,99 | 0,75 |
| 3 | $B_{12}$ + A.F.[a] + 60 mg de fer | 90 | 200,77 | 106,35 | 165,53 | 0,53 | 89 | 109,20 | 1,23 |
| 4 | $B_{12}$ + A.F.[a] + 120 mg de fer | 114 | 214,09 | 50,67 | 136,99 | 0,24 | 113 | 125,00 | 1,11 |
| 5 | $B_{12}$ + A.F.[a] + 240 mg de fer | 83 | 167,92 | 56,52 | 105,95 | 0,34 | 82 | 86,93 | 1,06 |
| 6 | 120 mg de fer seulement | 106 | 190,56 | 133,33 | 185,74 | 0,70 | 105 | 92,45 | 0,88 |
| | | | | | | | 633 | 590,78 | 0,93 |
| Globalement dans les groupes de traitement : | | 640 | 1192,31 | 665,77 | 1020,21 | 0,56 | 639 | 648,45 | 1,01 |
| | | | Différence entre les pentes : | | | | 6 | 57,67 | 9,61 |
| | | | Comparaison globale des pentes : $F = 10,33$ (d.f. = 6,633) $P < 0,001$ | | | | | | |

* Reproduit, avec autorisation, d'après SOOD, S. K. ET AL., WHO sponsored collaborative studies on nutritional anaemia in India. I. The effects of supplemental oral iron administration to pregnant women. *Quart. J. Med.*, **44** : 241–258 (1975).

[a] Vitamine $B_{12}$ et acide folique.

comparaison statistique des lignes de régression, on s'est également aperçu que les différences de pente des lignes étaient très significatives ($P < 0{,}001$). Vu cette constatation, on a procédé à l'estimation des fonctions de régression correspondant à chaque groupe de traitement et l'on a calculé le taux d'hémoglobine final prévu, d'après le taux initial (tableau 4). Ce type d'analyse fournit davantage de renseignements que la détermination du nombre de femmes chez qui le taux d'hémoglobine a augmenté ou baissé ou que celle des différences moyennes entre les taux initiaux et finals, parce qu'il tient compte des différences entre les taux initiaux dans les différents groupes. En outre, une telle analyse fait ressortir les différences de réponse à tel ou tel régime de supplémentation pour différents niveaux du taux d'hémoglobine initial.

Quel que soit le type d'analyse, les résultats les plus satisfaisants ont été obtenus dans les groupes qui avaient reçu 120 ou 240 mg de fer ainsi que du folate et de la vitamine $B_{12}$. Cependant, même dans le groupe qui avait reçu 240 mg de fer ainsi que du folate et de la vitamine $B_{12}$ le taux d'hémoglobine ne s'est pas élevé au-dessus de 11 g/100 ml de sang chez environ 50 % des femmes. Au cours d'un essai ultérieur, le fer administré par voie parentérale a donné de meilleurs résultats que le fer administré par voie orale, ce qui incite à penser que les suppléments de fer administrés par voie orale ont été relativement mal absorbés. Cette mauvaise absorption a peut-être résulté soit de facteurs inhibiteurs liés au régime alimentaire (les comprimés n'ont pas été donnés à une heure fixe par rapport aux repas), soit d'anomalies de la muqueuse intestinale, fréquentes en Inde (*128*). L'addition de 500 mg d'acide ascorbique au supplément de fer n'a pas provoqué une élévation plus forte du taux d'hémoglobine que la seule administration de fer. En ajoutant 15 g de protéine (caséinate de calcium) à la dose de 120 mg de fer (par voie orale) associée à l'acide folique et à la vitamine $B_{12}$, la réponse était sensiblement meilleure qu'en l'absence de supplément protéiné. Cet effet de la protéine ne s'explique pas clairement. Le supplément protéiné a soit favorisé l'absorption de fer, soit provoqué une amélioration directe de l'érythropoïèse. Il faudra poursuivre les recherches pour élucider les mécanismes de cet effet. Fait intéressant, la prévalence des troubles gastro-intestinaux était plus faible chez les femmes à qui l'on avait administré du fer et de l'acide folique en un même comprimé que chez les femmes qui n'avaient reçu que du fer. Lorsque de l'acide ascorbique (500 mg) a été administré en même temps que 120 g de fer, les effets secondaires ont été plus fréquents qu'avec le fer seul. Des effets analogues de l'acide ascorbique avaient été observés auparavant (*129*).

TABLEAU 4. FONCTIONS DE RÉGRESSION ESTIMÉES ET TAUX D'HÉMOGLOBINE MOYEN PRÉVU APRÈS 10 SEMAINES DE TRAITEMENT, D'APRÈS LE TAUX D'HÉMOGLOBINE INITIAL *

| Groupe | Traitement | Fonction de régression estimée | Taux d'hémoglobine (moyen) prévu, après 10 semaines de traitement | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Taux d'hémoglobine initial (en g/100 ml de sang) | | | | | |
| | | | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| 0 | Placebo | $Y = 0,19 + 0,96\ X$ | 5,95 | 6,91 | 7,87 | 8,83 | 9,79 | 10,75 |
| 1 | $B_{12}$ + A.F.[a] | $Y = 2,08 + 0,76\ X$ | 6,64 | 7,40 | 8,16 | 8,92 | 9,68 | 10,44 |
| 2 | $B_{12}$ + A.F.[a] + 30 mg de fer | $Y = 4,11 + 0,65\ X$ | 8,01 | 8,66 | 9,31 | 9,96 | 10,61 | 11,26 |
| 3 | $B_{12}$ + A.F.[a] + 60 mg de fer | $Y = 5,37 + 0,53\ X$ | 8,55 | 9,08 | 9,61 | 10,14 | 10,67 | 11,20 |
| 4 | $B_{12}$ + A.F.[a] + 120 mg de fer | $Y = 8,16 + 0,28\ X$ | 9,84 | 10,12 | 10,40 | 10,68 | 10,96 | 11,24 |
| 5 | $B_{12}$ + A.F.[a] + 240 mg de fer | $Y = 8,18 + 0,28\ X$ | 9,86 | 10,14 | 10,42 | 10,70 | 10,98 | 11,26 |
| 6 | 120 mg de fer seulement | $Y = 3,62 + 0,70\ X$ | 7,82 | 8,52 | 9,22 | 9,92 | 10,62 | 11,32 |

* Reproduit, avec autorisation, d'après SOOD, S. K. ET AL., WHO sponsored collaborative studies on nutritional anaemia in India. I. The effects on supplemental oral iron administration to pregnant women. *Quart. J. Med.*, **44** : 241–258 (1975).

[a] Vitamine $B_{12}$ et acide folique.

Ces études sur la supplémentation montrent que dans les populations où l'anémie nutritionnelle sévit, il est possible de déterminer avec précision au moyen d'essais bien conçus les carences qui provoquent l'anémie et donc d'organiser des campagnes de supplémentation, comme on l'a fait dans une région d'Israël. Toutefois, lorsque les services de santé ne sont pas très développés il faudra faire une étude de recherche opérationnelle sur les méthodes de distribution des suppléments à des groupes de population plus importants, en se préoccupant particulièrement de leur rentabilité.

### 4.2 Supplémentation préventive

Lorsque les anémies sont moins répandues et moins graves, on peut disposer de plus de temps pour corriger les états de carence. Dans bien des cas, on pourra recourir pour cela à l'enrichissement des aliments (voir la section 5). Cependant, lorsque l'enrichissement n'est pas possible ou n'est pas réalisable, on pourra ajouter à la ration alimentaire des nutriments (en quantités moins grandes que pour le traitement de populations anémiques) afin de constituer des réserves corporelles et d'éviter l'anémie lorsque l'organisme sera sollicité. Une supplémentation préventive de ce genre est souvent fournie, par exemple, aux enfants prématurés qui commencent leur vie extra-utérine avec de faibles réserves de fer.

## 5. ENRICHISSEMENT

### 5.1 Fer

Comme il a été indiqué dans des publications antérieures de l'OMS (*2*, *64*, *76*, *130*), on peut augmenter la quantité de fer biodisponible présente dans la ration alimentaire en enrichissant en fer des produits alimentaires. Dans les régions où la quantité de fer utilisable contenue dans l'alimentation traditionnelle est insuffisante pour satisfaire les besoins d'une proportion importante de la collectivité, l'enrichissement pourrait théoriquement fournir un supplément de fer alimentaire suffisant pour maintenir un bilan ferrique satisfaisant dans la majorité de la population.

Les experts ont étudié les problèmes ayant trait à la forme sous laquelle le fer peut être ajouté, au véhicule, au produit à enrichir, au niveau de l'enrichissement et à l'évaluation de son efficacité.

### 5.1.1 *Formes sous lesquelles le fer peut être utilisé pour l'enrichissement*

La forme sous laquelle le fer est utilisé pour l'enrichissement doit être telle qu'il puisse être assimilé facilement, qu'il ne provoque pas de modifications indésirables dans le véhicule ou le produit alimentaire et qu'il soit stable dans les conditions d'entreposage habituelles dans la région. Malheureusement, beaucoup de composés de fer, notamment ceux qui sont absorbés très facilement, sont très instables et produisent toutes sortes de modifications non désirées dans les aliments auxquels ils sont ajoutés.

Il faut tenir compte des propriétés chimiques suivantes des composés de fer :

- les sels de fer(II) peuvent donner par oxydation des oxydes de fer(III) jaunes, verts ou noirs ;
- les sels de fer peuvent réagir avec des composés phénoliques comme les tanins et le gallate de propyle en produisant une coloration bleu-noir ;
- les composés de fer peuvent réagir avec les composés du soufre en produisant une coloration noire ;
- les composés de fer peuvent accroître l'activité des enzymes oxydantes qui causent la disparition des couleurs, des odeurs et des saveurs ;
- ces composés peuvent agir comme catalyseurs en provoquant des réactions oxydantes.

Il faut tenir compte en outre des propriétés physiques suivantes :

- la forte densité du fer, par exemple sous forme pulvérulente, peut rendre difficile l'obtention d'une répartition uniforme et stable dans les produits alimentaires en poudre ;
- la couleur et la saveur des composés de fer eux-mêmes peuvent être désagréables et pénétrer dans les aliments ;
- on ne peut utiliser des procédés magnétiques pour extraire les corps étrangers métalliques lors du traitement des produits alimentaires quand on utilise du fer métallique pour les enrichir ;
- les caractéristiques de solubilité du fer peuvent ne pas être compatibles avec le produit alimentaire à enrichir.

La question de savoir si ces propriétés chimiques et physiques posent des problèmes, et dans quelle mesure, dépend en partie des conditions de traitement, de conservation et de distribution. Beaucoup des réactions chimiques et enzymatiques indiquées plus haut se produisent

assez lentement ou peuvent être retardées par des conditions de conservation appropriées. Si le produit alimentaire doit être consommé peu de temps après sa préparation il sera souvent possible d'employer du fer sous une forme soluble, ce qui serait absolument à déconseiller s'il s'agissait d'un aliment devant être stocké longtemps dans des conditions défavorables.

Actuellement, les poudres de fer métallique (ferrum reductum), le sulfate de fer(II), l'orthophosphate de fer(II) et le pyrophosphate de sodium et de fer sont les formes de fer le plus communément utilisées pour l'enrichissement de produits alimentaires. Le sulfate de fer(II) est reconnu comme la plus assimilable de ces formes et il est en outre une des moins chères. Toutefois, de ces formes de fer c'est aussi celle qui réagit chimiquement le plus facilement, ce qui rend difficile son emploi dans beaucoup de produits alimentaires. Les poudres de fer, qui sont relativement insolubles, sont largement employées parce qu'elles sont chimiquement inertes et d'un coût modique. Elles sont très différemment absorbables selon la dimension des particules ou, ce qui est plus probable, selon leur surface par poids unitaire. L'accroissement de la surface améliore l'absorbabilité mais tend en même temps à accroître les risques de réaction chimique. Les phosphates de fer ont été utilisés largement mais ils sont mal absorbés (*131*) à moins qu'ils ne soient administrés avec un additif comme l'acide ascorbique (*92*, *94*) ou le dihydrogéno-phosphate de sodium (*132*). On trouvera à l'annexe 3, page 60 des renseignements relatifs à certaines formes de fer qui sont actuellement utilisées ou qu'on envisage d'utiliser pour l'enrichissement de produits alimentaires.

### 5.1.2 *Véhicules utilisés pour l'enrichissement en fer*

Le véhicule choisi doit réunir plusieurs caractéristiques : il doit être déjà consommé en quantités suffisantes par la population visée ; il doit pouvoir être enrichi dans des centres relativement peu nombreux afin qu'on puisse contrôler et surveiller comme il convient la qualité du produit ; l'enrichissement doit pouvoir être pratiqué à grande échelle ; le produit enrichi doit être stable dans des conditions de stockage particulièrement précaires et la saveur de l'aliment ne doit pas être altérée.

#### *a) Céréales*

Plusieurs pays (par exemple les Etats-Unis d'Amérique, le Royaume-Uni, la Suède) exécutent déjà des programmes d'enrichissement de la farine de blé en fer réduit et en composés de fer comme le carbonyl de

fer et le sulfate de fer(II). Toutefois, aucune publication n'atteste la valeur nutritionnelle de ces mesures (*133*). Il est cependant intéressant de noter une observation récente selon laquelle certaines formes de fer réduit sont absorbées, de même que le sulfate de fer(II), lorsqu'elles sont ajoutées à des petits pains (*131*).

La farine de blé constitue un véhicule commode pour l'enrichissement en fer dans les pays développés, mais il n'en est pas de même dans les pays en développement où la meunerie n'est pas centralisée, ou bien où d'autres céréales que le blé sont la nourriture de base. D'autre part, il n'est pas certain que le fer ajouté aux céréales soit bien assimilé par des personnes qui mangent rarement de la viande, dont on sait qu'elle favorise l'absorption du fer.

*b*) *Sel*

Dans le monde entier, le sel est consommé en quantité raisonnable par tous les groupes de population, mais son utilisation comme véhicule pour l'enrichissement soulève des difficultés techniques considérables. Les sels de fer(II) et le fer en poudre modifient l'un et l'autre la coloration notamment des sels de qualité grossière utilisés en cuisine (*92*, *94*), et ce processus est accéléré dans les milieux chauds et humides. On a également noté que les produits enrichissants devenaient à la longue beaucoup moins assimilables (Narasingha Rao, observations non publiées, 1974). On a constaté que l'orthophosphate de fer(III) se prêtait mieux que d'autres formes de fer à l'enrichissement du sel ; d'autre part il serait assez bien assimilable à condition d'y ajouter de l'acide ascorbique ou de l'hydrogénosulfate de sodium (Narasingha Rao, observations non publiées, 1974).

*c*) *Sucre*

Dans certains pays, le sucre présente beaucoup des caractéristiques exigées d'un véhicule utilisable pour l'enrichissement. Il est consommé largement, il est fabriqué dans un petit nombre d'usines et sa coloration n'est pas modifiée par l'addition de sels de fer(II). Malheureusement, dans le thé ce sucre fortifié produit une coloration noirâtre et un précipité (*85*). L'utilisation d'orthophosphate de fer(III) au lieu de sulfate de fer(II) permet de surmonter cette difficulté, mais rend le fer beaucoup moins assimilable.

Dans beaucoup de pays en développement, on consomme très peu de sucre raffiné, ce qui limite sérieusement ses possibilités d'utilisation comme véhicule pour l'enrichissement.

*d) Aliments pour nourrissons*

La plupart des céréales et des laits en poudre destinés aux nourrissons sont enrichis systématiquement par l'addition de diverses formes de fer. En outre, nombre d'entre eux contiennent de l'acide ascorbique, dont on sait qu'il favorise l'assimilation du fer. Il est bien établi que les céréales enrichies destinées à l'alimentation des jeunes enfants peuvent améliorer la nutrition en fer (*134*, *135*). D'après des études qui ont été faites chez des adultes sur l'absorption du fer contenu dans diverses céréales, il semble qu'il faille introduire dans les préparations pour nourrissons un sel de fer absorbable et de l'acide ascorbique, dans des proportions fer/acide ascorbique d'au moins 1/10.

*e) Sauce à base de poisson*

Une sauce à base de poisson qui est consommée largement en Thaïlande a été enrichie en sels de fer d'éthylénédiaminététraacétate (EDTA) avec de bons résultats (*136*).

*f) Lait écrémé*

Du lait écrémé administré à des enfants d'âge préscolaire a été enrichi au moyen de glycérophosphate de fer(III). Comme ce fer est assimilé aussi facilement que le sulfate de fer(II), l'intérêt de ce véhicule est évident (*137*).

### 5.1.3 *Produits favorisant l'absorption du fer*

Quand on utilise du sel additionné de 35 à 100 mg d'acide ascorbique pour la préparation de porridge de maïs ou de riz, l'absorption du fer intrinsèque des céréales est doublée ou quadruplée (*92*, *94*). Le sel ainsi enrichi augmente en outre l'absorption du fer ajouté au repas et pourrait avoir un effet semblable sur le fer contaminant extrinsèque présent dans de nombreux produits alimentaires. Si cette supposition était confirmée, on pourrait améliorer notablement la nutrition en fer dans certaines collectivités en ajoutant simplement de l'acide ascorbique à la ration alimentaire dans un véhicule tel que le sel ou le sucre.

### 5.1.4 *Prédiction de l'efficacité de l'enrichissement*

Il faut vérifier que les composés de fer destinés à enrichir des produits alimentaires sont bien assimilables en pratiquant des tests d'absorption au moyen de matériel radio-marqué. Comme la capacité d'absorption de différents composés de fer peut varier d'une espèce à l'autre, il est essentiel de procéder aux tests d'absorption directement sur l'homme

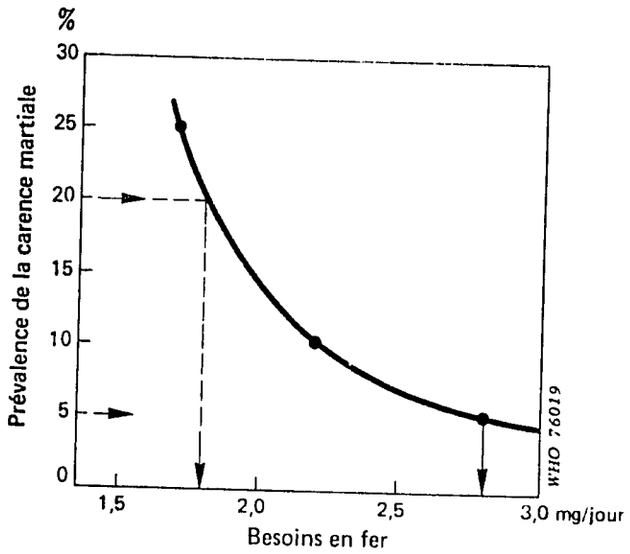
plutôt que d'essayer d'extrapoler à l'homme les résultats obtenus sur des animaux d'expérience. L'absorption du fer alimentaire dépend de l'état des réserves de fer; c'est dire que l'absorption du composé utilisé dans le test doit être comparée avec l'absorption d'une dose d'ascorbate de fer(II) radioactif chez le même individu. On sait en outre que l'absorbabilité d'un produit à base de fer peut varier d'un lot à l'autre et peut s'altérer avec le stockage. Il faut donc tenir compte aussi de ces facteurs.

Après avoir étudié l'absorbabilité d'un composé de fer administré isolément, il faut étudier l'effet de l'addition de quantités croissantes de ce composé à l'alimentation. D'après des études faites sur l'absorption de sels de fer administrés seuls, à mesure que la quantité de fer administrée augmente il y a augmentation de la quantité absorbée mais diminution du pourcentage d'absorption (*73*). Cependant, quand on ajoute à un repas un sel de fer facilement soluble (par exemple du sulfate de fer(II)) la situation est plus complexe. Dans une certaine étude, on a constaté que le pourcentage d'absorption à partir de repas complets ne diminuait pas lorsque la quantité de fer ajoutée était portée à 9 mg (*137a*). L'augmentation de l'absorption de fer qui sera obtenue pour un niveau donné d'enrichissement est donc difficile ou impossible à prédire en l'absence d'études isotopiques. S'il s'agit d'un produit qui s'échange bien avec le pool de fer non hémique, ces études peuvent être menées (dans le cas des régimes ne contenant pas de quantités importantes de fer hémique) au moyen d'un seul marqueur isotopique. Si au contraire il n'y a pas échange complet entre le produit et le pool de fer non hémique, l'utilisation biologique relative doit être déterminée au moyen de deux marqueurs, l'un pour le produit et l'autre pour le fer alimentaire non hémique. Ces études permettront de mesurer l'absorption de fer totale et par conséquent l'augmentation de l'absorption de fer résultant du régime enrichi et de la rapporter à l'absorption d'une dose de référence d'ascorbate de fer(II). Connaissant la quantité supplémentaire de fer absorbée, on pourra alors estimer l'avantage retiré du régime par la population carencée (fig. 3).

### 5.2 Folate

Il y a peu de temps qu'on étudie les possibilités d'enrichissement des aliments en acide folique. La plupart des considérations valables pour l'enrichissement en fer sont applicables à l'enrichissement en folate. Il faut se préoccuper en particulier des effets du traitement des aliments,

FIG. 3. PRÉDICTION DES EFFETS DE L'ENRICHISSEMENT SUR LA PRÉVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE

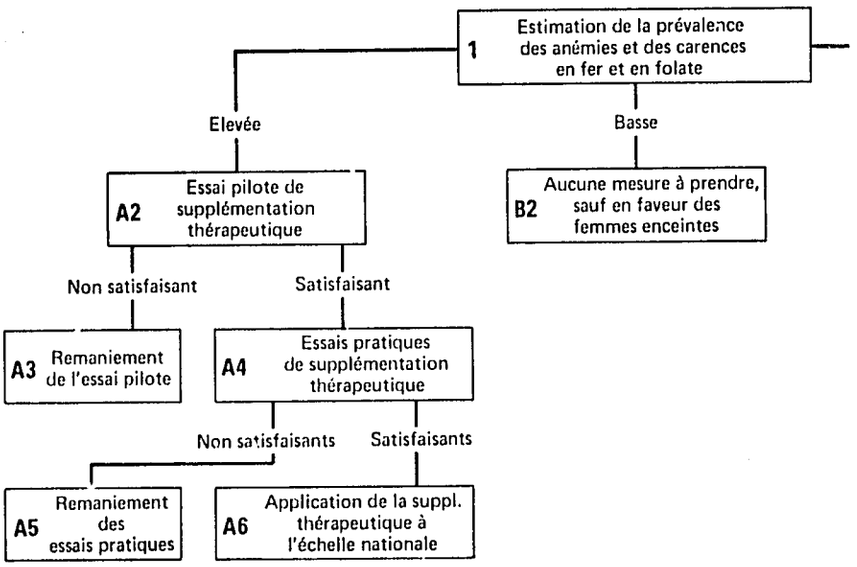


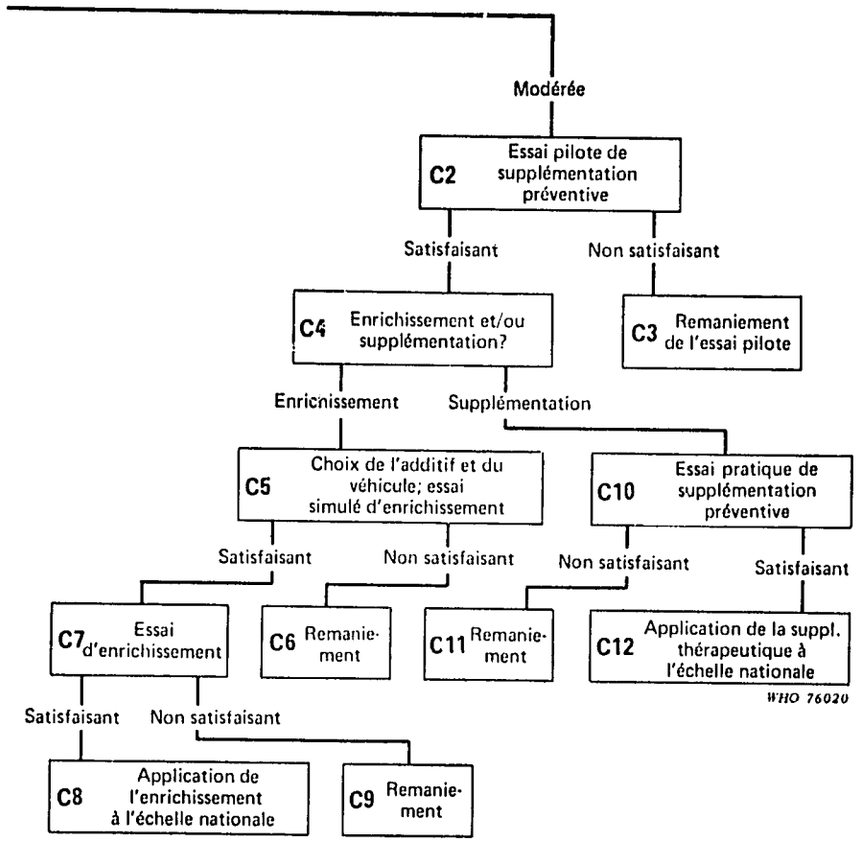

Les effets de l'enrichissement peuvent être prédits d'après la distribution connue des besoins en fer chez les femmes et les accroissements mesurés de l'absorption de fer à partir de repas normaux à différents niveaux d'enrichissement. On peut calculer aussi quel est l'accroissement de l'absorption de fer qui sera nécessaire pour obtenir un certain résultat. Par exemple, si l'absorption de fer moyenne est de 1,8 mg/jour, la prévalence de la carence martiale sera de 20 %. Accroître cette absorption de 1 mg/jour aura pour effet de réduire la prévalence de la carence à 5 % de la population.

de leur cuisson et de leurs conditions de conservation sur leur teneur en folate.

Dans un essai d'enrichissement simulé pratiqué sur des femmes enceintes, l'enrichissement d'un repas de maïs, destiné à fournir une quantité supplémentaire de 1 mg d'acide folique par jour, a provoqué une augmentation importante des teneurs sérique et érythrocytaire en folate et a pu prévenir l'anémie, qui a été très fréquente dans le groupe témoin (*22*). D'autres études ont montré que le maïs et le riz enrichis amenaient des augmentations égales de la teneur sérique en folate, qui étaient environ deux fois plus fortes que celles qu'on obtenait par ingestion d'une quantité correspondante de solution d'acide folique. Par contre, l'augmentation obtenue au moyen du pain enrichi était moindre. Le folate n'était pas détruit par l'ébullition ni par la cuisson au four aux températures et pendant la durée habituelles pour la préparation de ces aliments. Toutefois, la cuisson pendant une durée plus

FIG. 4. PROGRAMME D'ACTION POUR LA LUTTE CONTRE




Modérée
C2 Essai pilote de supplémentation préventive
Satisfaisant
Non satisfaisant
C4 Enrichissement et/ou supplémentation?
C3 Remaniement de l'essai pilote
Enrichissement
Supplémentation
C5 Choix de l'additif et du véhicule; essai simulé d'enrichissement
C10 Essai pratique de supplémentation préventive
Satisfaisant
Non satisfaisant
Non satisfaisant
Satisfaisant
C7 Essai d'enrichissement
C6 Remaniement
C11 Remaniement
C12 Application de la suppl. thérapeutique à l'échelle nationale
WHO 76020
Satisfaisant
Non satisfaisant
C8 Application de l'enrichissement à l'échelle nationale
C9 Remaniement

longue entraînait une déperdition de folate (N. Colman et al., observations non publiées, 1974). Dans une autre étude, un repas de maïs enrichi contenant suffisamment de folate pour entraîner une consommation supplémentaire de 300 à 500 µg par jour a été administré à cinq femmes allaitantes atteintes d'anémie mégaloblastique due à une carence en folate. Chez les cinq femmes la réponse hématologique a été optimale et il n'y a pas eu de réponse réticulocytaire secondaire chez deux des malades, auxquelles on a administré par la suite des doses pharmacologiques d'acide folique (*138*). Sur la base de ces observations, il serait justifié d'étudier de manière plus approfondie la possibilité d'enrichir en folate l'alimentation de groupes de population où la prévalence de la carence en folate est forte.

## 6. PROGRAMME D'ACTION POUR LA LUTTE CONTRE LES ANÉMIES NUTRITIONNELLES

Pour aider les autorités de la santé publique à préparer les mesures appropriées pour la lutte contre les anémies nutritionnelles, les experts ont esquissé au cours de leur réunion les plans d'action qui vont être exposés plus loin et qui sont présentés sous forme concise à la figure 4, pages 34–35.

### 6.1 Détermination du problème (fig. 4.1)

#### 6.1.1 *Bilan de la situation dans la population*

Dans de nombreux pays, on a déjà des renseignements sur les apports alimentaires et sur la prévalence des anémies nutritionnelles et des carences en nutriments hématopoïétiques. Dans d'autres pays, ces renseignements manquent encore et il faudrait les obtenir. La méthode à adopter pour choisir la population qui sera étudiée a une importance capitale. On n'y apporte souvent pas toute l'attention voulue. L'idéal serait que le groupe étudié soit constitué par un échantillon aléatoire de l'ensemble de la population (*76*, *139*). Dans les cas où ce n'est pas immédiatement réalisable, les études devraient porter sur les groupes de population les plus exposés, à savoir les enfants d'âge préscolaire et les femmes en âge de procréer. Comme c'est pendant la grossesse que la demande en nutriments hématopoïétiques est la plus forte, les carences existantes deviennent, à cette époque, plus manifestes et l'on peut les dépister très facilement. L'état des femmes enceintes est donc un indice sensible

de la situation dans le segment de la collectivité auquel ces femmes appartiennent. Les mesures du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite peuvent renseigner sur la distribution de fréquence de ces valeurs et permettre d'estimer la prévalence de l'anémie (*76*). Simultanément, il faudra mesurer chaque fois qu'il sera possible le fer sérique, le coefficient de saturation de la sidérophiline, la ferritine sérique, le folat sérique et érythrocytaire, les protéines sériques totales et l'albumine sérique. Ces mesures permettront de déterminer avec plus de précision l'état nutritionnel de la population et fourniront en outre des données intéressantes sur la nature des carences responsables de l'anémie. Si, toutefois, la prévalence de l'anémie est élevée et si l'on n'a pas les moyens nécessaires pour effectuer tous ces dosages, on pourra cependant prendre des mesures de santé publique sur la base des déterminations du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite.

### 6.1.2 *Fixation des objectifs*

Tout individu a un mécanisme hémostatique qui, en période de bonne santé et avec un apport optimal de nutriments, établit le taux d'hémoglobine à un niveau pouvant être considéré comme normal pour cet individu. La courbe de fréquence de ces taux d'hémoglobine normaux est proche de la courbe de distribution de Gauss (*140*). La courbe de distribution de fréquence pour les taux d'hémoglobine normaux d'une population donnée ne peut être déterminée que si l'on commence par exclure les états de carence, soit en faisant des dosages spécifiques en laboratoire (*141*), soit en administrant préalablement des suppléments antianémiques (*142*). Ces courbes de distribution de fréquence seront probablement identiques dans différentes parties du monde, compte tenu de l'âge, du sexe, de la gravidité et de l'altitude. On a écrit qu'un taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/100 ml de sang chez des hommes adultes, à 12 g/100 ml chez des femmes non enceintes en âge de procréer et à 11 g/100 ml chez des femmes enceintes constitue un signe d'anémie (*2*). C'est là une règle pratique et utile, mais simpliste. Par exemple, même dans une population normalement saine, certains sujets, en petite proportion, auront un taux d'hémoglobine inférieur à ces valeurs, tandis que certains individus ayant un taux supérieur pourront être anémiques et présenter un accroissement du taux d'hémoglobine à la suite d'un traitement. Il serait plus scientifique de déterminer la proportion de la population pouvant être atteinte d'anémie à un taux d'hémoglobine donné en comparant la courbe de distribution de fréquence telle qu'elle est observée avec la courbe de distribution de fré-

quence des taux d'hémoglobine normaux (*13*, *142*). Quelle que soit la méthode employée, il faudra établir des normes minimales acceptables dans chaque pays. Ces normes pourront être exprimées en fonction de la proportion acceptable d'individus ayant un taux d'hémoglobine inférieur à un certain niveau, ou du degré acceptable de probabilité qu'un individu soit anémique à un certain taux d'hémoglobine. Plus les normes seront élevées, plus il sera difficile et coûteux de les atteindre. Lorsqu'on fixera ces normes, il faudra donc tenir compte des ressources financières et humaines du pays ainsi que de ses autres besoins en matière de santé.

Si la prévalence des anémies et carences nutritionnelles est faible, il ne sera nécessaire de prendre aucune mesure de santé publique, sauf en faveur des femmes enceintes, qui pourront avoir besoin d'une supplémentation préventive pour faire face à leurs besoins additionnels en nutriments (fig. 4.B2). Des plans appropriés pourront être nécessaires dans des régions à plus forte prévalence. Ces régions seront divisées en deux catégories selon que la prévalence des anémies nutritionnelles y sera élevée ou modérée.

### 6.2 Régions où la prévalence des anémies est élevée

Si l'on a déterminé que la prévalence des anémies est inacceptablement élevée dans une population donnée, il y a lieu d'entreprendre un programme de supplémentation thérapeutique dans les conditions qui vont être indiquées.

#### 6.2.1 *Essai pilote de supplémentation thérapeutique* (fig. 4.A2)

Les caractéristiques de l'essai seront variables selon la région et dépendront dans une certaine mesure des renseignements déjà recueillis sur l'alimentation et l'état nutritionnel de la population en ce qui concerne le fer, le folate et la vitamine $B_{12}$. Du point de vue de la santé publique, rien n'indique que la carence en vitamine $B_{12}$ joue un rôle important dans l'étiologie de l'anémie nutritionnelle, même dans des pays où l'apport de cette vitamine est très faible, comme en Inde (*16*, *21*). Par conséquent, on pourra probablement ne pas tenir compte de la carence en vitamine $B_{12}$ sauf preuve contraire établie dans le pays considéré. Si l'apport de folate est suffisant, l'essai pilote devra être axé sur la carence en fer (voir la section *a*) ci-dessous). S'il y a à la fois carence en fer et carence en folate, ou bien s'il n'a pas été possible de déterminer avec quelque certitude la nature des carences, l'essai pilote devra porter sur le fer et sur le folate à la fois (section *b*). Dans de rares cas, l'apport de fer sera normal et il n'y aura qu'une carence en folate (section *c*).

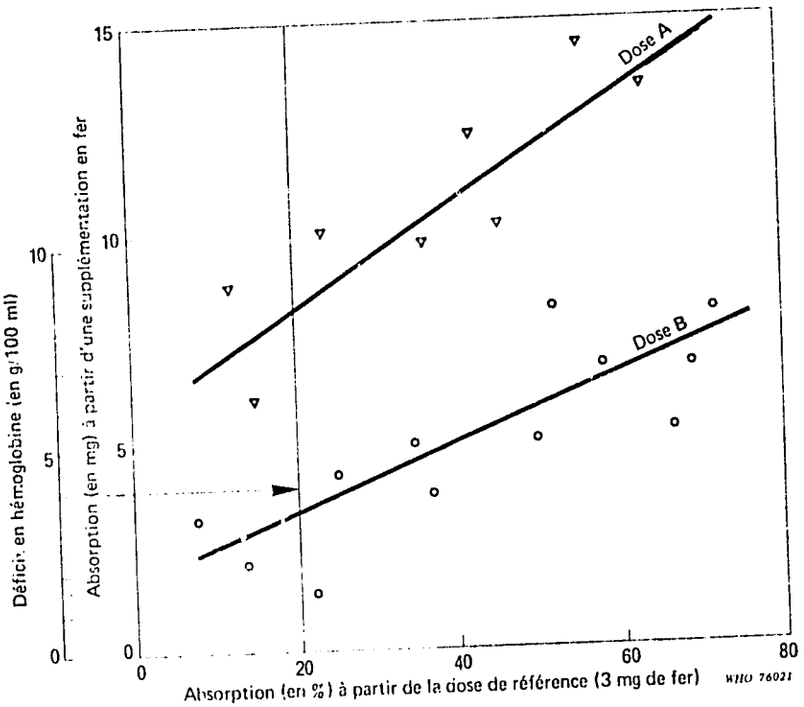
*a) Supplémentation thérapeutique pilote en fer*

Dans des populations où il est établi que l'anémie est attribuable à une carence en fer, l'essai thérapeutique pilote devra porter sur la supplémentation en fer.

Indépendamment des réserves de fer des sujets, l'absorption de suppléments de fer dépend de divers facteurs tels que la composition du régime alimentaire et la prévalence de différents troubles intestinaux. C'est pourquoi il est nécessaire d'estimer au moyen d'un essai pilote quelle dose d'une certaine forme de fer il faudra administrer pour obtenir un effet déterminé dans la population cible en un temps donné, par exemple en trois mois. Cette estimation pourra être faite de deux manières : *i*) en mesurant l'absorption au moyen de radio-isotopes ; *ii*) en étudiant la réponse de l'hémoglobine aux doses utilisées dans l'essai.

Si l'on dispose des moyens voulus, on étudiera l'absorption à partir de comprimés de fer radio-marqué à deux dosages différents ou davantage entre 50 et 200 mg, sur un échantillon de population d'où seront exclues les femmes enceintes. Il n'est pas nécessaire que les sujets soient choisis de manière aléatoire, mais ils devront représenter toute la gamme des bilans du fer, y compris l'anémie ferriprive. Les comprimés de fer marqué employés pour l'essai devront être semblables à tous autres égards à ceux qui seront utilisés ultérieurement pour la supplémentation et devront être administrés de la manière prévue pour le programme de supplémentation (par exemple avec le même repas). Les comprimés seront administrés pendant plusieurs jours, afin de réduire à un minimum les effets des variations journalières de l'absorption. Chez chaque sujet, on mesurera en outre l'absorption à partir d'une dose de référence de 3 mg de fer sous forme d'ascorbate de fer(II), administrée à jeun. On reportera ensuite, pour chaque sujet, l'absorption à partir des comprimés de supplément de fer en regard de l'absorption à partir de la dose de référence (fig. 5) et l'on tracera la droite moyenne pour chaque dose. On sait que l'absorption de fer diminue à mesure que la carence est compensée. Les sujets non carencés absorbent en moyenne environ 20 % de la dose de référence. Par conséquent, les points d'intersection des droites moyennes avec la droite verticale correspondant à l'absorption de 20 % de la dose de référence (fig. 5) indiqueront approximativement la quantité moyenne de fer qui pourra être absorbée à partir des comprimés de fer de différents dosages après administration de la supplémentation pendant une longue période, lorsque la capacité d'absorption aura diminué. Si l'on veut obtenir en trois mois un taux d'hémoglobine normal, on sait par expérience qu'il faut qu'environ 1 mg de fer soit

FIG. 5. ESTIMATION DE LA DOSE JOURNALIÈRE DE FER NÉCESSAIRE POUR CORRIGER UN DÉFICIT EN HÉMOGLOBINE *




* Voir les explications données dans le texte.

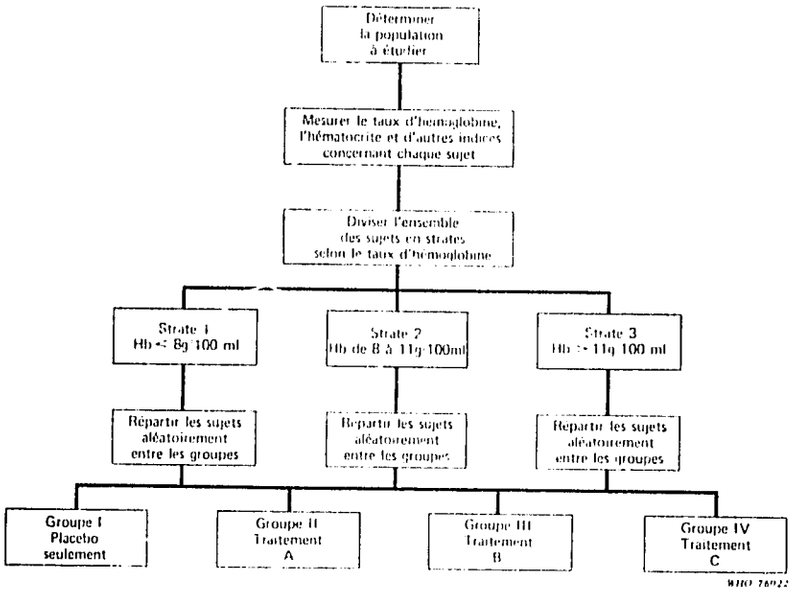
absorbé pa jour pour chaque g/100 ml de déficit en hémoglobine (en supposant que les déperditions de fer soient normales et sans tenir compte d'un épuisement des réserves de fer). La dose journalière qui sera nécessaire pour assurer l'absorption de cette quantité peut alors être lue sur la figure par interpolation entre les points d'intersection correspondant aux deux doses (fig. 5, ligne verticale).

S'il est impossible de faire des études isotopiques ou si l'on désire obtenir confirmation des résultats de ces études, on pourra faire un essai pilote pour déterminer les réponses hémoglobiniques dans des groupes de sujets recevant des supplémentations à différentes doses.

Les sujets soumis à l'essai devront constituer un échantillon représentatif de la population. On évitera donc de les choisir dans une section spéciale de la collectivité, par exemple parmi les malades qui s'adressent à un hôpital ou sont traités dans un hôpital. On constituera un groupe

pour chaque dose à essayer plus un groupe témoin auquel on administrera seulement un placebo. La pratique consistant à choisir des sujets non anémiques pour constituer le groupe « témoin » est inacceptable parce qu'il importe que la composition de ce groupe soit la même à tous égards que celle des autres groupes. Les sujets devront être répartis de manière probabiliste entre les divers groupes au moyen d'une table de nombres aléatoires appropriée. Dans les populations où la prévalence de l'anémie est très élevée, il sera indiqué de commencer par diviser l'ensemble des sujets en plusieurs strates selon leur taux d'hémoglobine initial, puis de répartir aléatoirement les sujets de chaque strate entre les divers groupes de traitement (fig. 6). On obtiendra ainsi des groupes dont la composition sera plus homogène du point de vue du taux d'hémoglobine initial.

FIG. 6. ORGANISATION D'UN ESSAI DE SUPPLÉMENTATION DANS UNE POPULATION OÙ LA PRÉVALENCE DES ANÉMIES EST ÉLEVÉE, POUR DÉTERMINER L'EFFET D'UN NUTRIMENT À TROIS DOSES DIFFÉRENTES




Afin d'empêcher que des sujets affectés à l'un quelconque des groupes ne subissent des effets graves du fait de l'anémie dont ils souffrent, les individus présentant un taux d'hémoglobine inférieur à un seuil déterminé d'avance ne seront pas compris dans l'essai et toute personne dont le taux d'hémoglobine tombera au-dessous de ce seuil au cours de l'essai en sera exclue.

Le nombre de sujets nécessaires dans chaque groupe dépendra de la gravité de l'anémie et du degré de certitude avec lequel on désire déceler une élévation donnée du taux d'hémoglobine. En pratique, chaque groupe devra compter au moins 30 sujets allant jusqu'au bout de l'essai.

Pour décider de la durée de l'essai, il faudra prendre en considération divers facteurs. D'une manière générale, plus l'essai sera long, plus l'effet de petites doses de supplément de fer sera net. Toutefois, il sera probablement plus économique d'organiser l'essai pilote initial en prévoyant l'administration de doses assez fortes pendant une durée relativement brève.

Il est essentiel que quelqu'un soit chargé de veiller personnellement à ce que les sujets prennent tous les jours leurs comprimés. Faute de cette précaution, les résultats obtenus pourraient conduire à des conclusions erronées.

L'analyse des résultats peut se faire de plusieurs manières, par exemple en déterminant l'élévation moyenne du taux d'hémoglobine dans chaque groupe, ou bien le nombre d'individus anémiques subsistant dans chaque groupe. Comme la réponse attendue est d'autant plus importante que le taux d'hémoglobine initial était plus bas, une méthode d'analyse sensible consiste à calculer, pour chaque groupe, la fonction de régression du taux d'hémoglobine final par rapport au taux initial, puis à comparer les fonctions de régression relatives aux différents groupes (tableaux 3 et 4, pages 24 et 26).

*b) Supplémentation thérapeutique pilote en fer et en folate*

Lorsqu'on sait qu'une anémie à forte prévalence est due à une carence en fer et en folate, ou bien lorsque les parts respectives de la carence en fer et de la carence en folate ne sont pas bien établies, l'essai pilote devra porter à la fois sur la supplémentation en fer et sur la supplémentation en folate. Là où c'est possible, on pourra estimer la dose journalière de fer nécessaire au moyen d'études isotopiques, comme il a été indiqué aux pages 39–41 (fig. 5). S'il n'est pas possible de faire des études isotopiques, on pourra choisir arbitrairement deux doses de fer, par exemple 50 et 100 mg dans des populations ayant un régime alimentaire riche en protéines animales, ou 100 et 200 mg dans des populations ayant une alimentation pauvre en protéines animales. La dose de folate nécessaire sera probablement de l'ordre de 500 à 100 µg, mais des doses plus fortes, de 2 mg par exemple, donneront une marge de sécurité plus grande, notamment dans le cas des femmes enceintes.

Le nombre de groupes nécessaires dépendra du nombre de doses choisies pour les suppléments à essayer. La formule la plus simple consistera à essayer une seule dose de fer et une seule dose de folate sur quatre groupes auxquels on administrera un placebo, du fer seulement, du folate seulement, du fer et du folate. Si l'on veut essayer d'autres doses, il faudra naturellement constituer davantage de groupes (voir, par exemple, pages 21–23). Les méthodes à employer pour répartir les sujets entre les groupes et pour interpréter les résultats ont été exposées à la section *a*) ci-dessus.

*c*) *Supplémentation thérapeutique pilote en folate*

Dans les rares cas où la nutrition en fer est normale et où la carence en folate est seule responsable de la prévalence de l'anémie, l'essai thérapeutique pilote pourra être conduit en étudiant la réponse hémoglobinique à différentes doses de folate dans des groupes convenablement choisis, comme il a été expliqué plus haut.

*d*) *Résultats de la supplémentation thérapeutique pilote*

L'analyse des résultats de l'essai pilote de supplémentation thérapeutique indiquera une réponse non satisfaisante ou une réponse satisfaisante. Si la réponse n'a pas été satisfaisante, les doses de supplément utilisées étaient insuffisantes ou elles ont été mal absorbées, ou bien l'anémie était due à la carence en d'autres nutriments que ceux sur lesquels l'essai portait. En pareil cas, l'essai doit être remanié (fig. 4.A3) et l'étude doit être répétée.

Si l'analyse des résultats révèle que la réponse a été satisfaisante, il peut être bon de procéder à un nouvel essai pour déterminer la limite inférieure de la supplémentation efficace. Il faut cependant considérer que les dépenses afférentes à un programme de supplémentation sont constituées non pas tant par le coût de la quantité de substance active contenue dans les comprimés, mais surtout par le coût des comprimés eux-mêmes et particulièrement par les frais administratifs et autres qu'implique leur distribution.

### 6.2.2 *Essais pratiques de supplémentation thérapeutique* (fig. 4.A4)

Dans une action de santé publique, il est impossible d'exercer une surveillance pour s'assurer que les suppléments sont bien consommés tous les jours par les personnes auxquelles ils sont destinés. Les essais pilotes doivent donc être suivis d'essais pratiques avant qu'on puisse recommander la mise en application d'un programme à l'échelle nationale.

Les essais pratiques devront être conduits sur les groupes de population les plus exposés. Leur organisation exacte dépendra de la nature de l'infrastructure des services de santé du pays considéré. Par exemple, s'il existe des consultations prénatales ou si des sages-femmes visiteuses suivent les femmes enceintes, elles pourront être chargées de la distribution des comprimés. Il faudra en outre mener une action d'éducation sanitaire afin d'encourager les femmes à prendre leurs comprimés régulièrement. En décidant de la dose de supplément à utiliser, on devra tenir compte du fait que la consommation des comprimés sera souvent irrégulière.

Les sujets seront divisés aléatoirement (avec stratification si la prévalence de l'anémie est très élevée) en deux groupes, dont l'un recevra le supplément et l'autre un placebo d'apparence identique. Le calendrier des distributions de comprimés sera le même que le calendrier prévu pour l'exécution du programme à l'échelle nationale. Les distributions seront aussi rapprochées que le permettra le nombre de visites que l'agent sanitaire pourra faire aux sujets, ou le nombre de visites que les sujets pourront être persuadés de faire au centre de santé ou au dispensaire local. Il est évident que plus les contacts avec l'agent sanitaire seront fréquents et plus il y aura de chances que les sujets prennent leur supplément régulièrement. D'un autre côté, plus la fréquence des contacts sera grande et plus on aura besoin de personnel de santé, et donc plus grand sera le coût du programme du supplémentation. Dans la pratique, il faudra trouver un compromis entre ces deux considérations. Cela dit, un minimum de contacts est probablement nécessaire, au-dessous duquel des résultats valables ne peuvent être escomptés, et ce minimum dépendra de la compréhension et de la motivation des sujets, d'une part, et des agents sanitaires, d'autre part. Il faut aussi se rappeler que les comprimés de fer peuvent présenter un danger pour les jeunes enfants s'ils en absorbent accidentellement un grand nombre ; or le nombre de comprimés que les sujets auront chez eux en même temps sera d'autant plus grand que les contacts seront plus espacés.

A la fin de la période d'essai, on pourra évaluer les résultats par des méthodes semblables à celles qui ont été employées pour l'analyse des résultats de l'essai pilote de supplémentation.

Si, dans l'essai pratique, on n'est pas parvenu à réduire la prévalence de l'anémie à un niveau acceptable, il y aura lieu de répéter l'essai en le remaniant sur un ou plusieurs points :

— essayer de rendre plus régulière la prise des comprimés par des distributions plus fréquentes ;

— développer l'information et la motivation des agents sanitaires participant à l'essai et intensifier l'éducation sanitaire pour convaincre les sujets de l'importance d'une prise régulière des comprimés ;

— augmenter la dose de supplément en augmentant soit la quantité contenue dans un comprimé, soit le nombre de comprimés à prendre chaque jour.

Si, malgré divers remaniements, les essais pratiques continuent à ne pas donner des résultats satisfaisants, il pourra être bon que les travailleurs sanitaires dont on dispose fassent porter tous leurs efforts sur les sujets les plus anémiés dont l'état risque le plus d'entraîner des effets fâcheux ou même la mort. Cela suppose l'existence d'une méthode simple permettant aux travailleurs sanitaires de dépister (avec un degré raisonnable de certitude) les sujets le plus gravement anémiés, par exemple ceux qui ont un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/100 ml. Il faudra examiner si un dépistage de ce genre est pratiquement réalisable. Si tel est le cas, on pourra organiser des essais de supplémentation dans lesquels les travailleurs sanitaires dont on dispose feront des visites plus fréquentes aux seuls sujets dépistés.

### 6.2.3 *Programme national de supplémentation thérapeutique* (fig. 4.A6)

Après que les essais pratiques de supplémentation auront été menés à bien dans des groupes de population très exposés, on pourra organiser un programme national de supplémentation portant sur ces groupes, en calculer le coût et le mettre en route. Lorsque l'exécution du programme sera en cours, on devra en contrôler constamment l'efficacité en déterminant périodiquement le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite dans des échantillons probabilistes d'individus couverts par le programme.

Puisque, par définition, la supplémentation thérapeutique a pour objet de traiter l'anémie en un temps raisonnablement court, un programme efficace abaissera la prévalence de l'anémie dans une population (à l'exception des femmes enceintes) à un niveau tel que la supplémentation à des doses thérapeutiques ne sera plus nécessaire. Chaque fois qu'il sera possible, on appliquera des mesures préventives à long terme sous forme d'enrichissement ou de supplémentation à faible dose (voir la section suivante) pour maintenir à un bas niveau la prévalence de l'anémie dans la population traitée.

### 6.3 Régions où la prévalence des anémies est modérée

Dans les régions où la prévalence de l'anémie est modérée, il sera indispensable de faire certaines mesures, par exemple taux de fer sérique, coefficient de saturation de la sidérophiline, protoporphyrine érythrocytaire, ferritine sérique, folate sérique et érythrocytaire, pour déterminer la prévalence des carences en fer et en folate. Si l'une ou l'autre de ces carences est très fréquente, on s'efforcera d'accroître l'apport du nutriment manquant. Comme il est très difficile de modifier les habitudes alimentaires, on pourra avoir intérêt à recourir à l'enrichissement des aliments pour accroître l'apport alimentaire. Les programmes d'enrichissement pourront viser l'ensemble d'une collectivité, si la prévalence de la carence est élevée dans toute la collectivité, ou des groupes vulnérables qu'on peut atteindre au moyen d'aliments particuliers — on pourrait par exemple envisager dans certains pays d'enrichir les aliments pour nourrissons. Dans certains groupes de population où les mesures d'enrichissement ne sont pas possibles, il pourra être nécessaire d'organiser des programmes de supplémentation à petite dose, mais de longue durée.

#### 6.3.1 *Essai pilote de supplémentation préventive* (fig. 4.C2)

Avant d'entreprendre un programme d'enrichissement des aliments ou un programme de supplémentation à faible dose, on exécutera un essai pilote de supplémentation afin de déterminer si un supplément donné réduit effectivement la prévalence de la carence. Si un seul nutriment est en cause, l'essai devra être organisé de manière qu'un groupe témoin reçoive un placebo tandis que plusieurs groupes recevront des quantités croissantes du nutriment. Afin de reproduire aussi exactement que possible les conditions dans lesquelles sera fait l'enrichissement, le supplément devra être consommé avec les repas. Il sera indispensable de surveiller les sujets de près afin d'assurer la consommation régulière du supplément.

La quantité de fer absorbée à partir de la ration alimentaire pourra être mesurée par des études radio-isotopiques préliminaires utilisant la technique du marqueur extrinsèque. Cela permettra d'estimer avec assez de précision la quantité de fer supplémentaire qui doit être absorbée pour que le bilan du fer soit amélioré d'une quantité donnée (fig. 3, page 33). On pourra ensuite faire des études isotopiques pour déterminer combien de fer doit être ajouté à la ration alimentaire pour que soit assurée l'absorption de cette quantité. A défaut d'études isotopiques, les résultats de l'essai ne pourront être évalués qu'en déterminant si la prévalence de

la carence, mesurée par les paramètres appropriés, est tombée à un niveau acceptable alors qu'elle est restée inchangée dans le groupe témoin.

Si l'essai pilote ne donne pas de résultats satisfaisants, il faudra le remanier (fig. 4.C3) soit en augmentant les suppléments, soit, dans le cas du fer, en administrant les suppléments à jeun pour éviter l'effet inhibiteur des aliments.

### 6.3.2 *Enrichissement ou supplémentation ?* (fig. 4.C4)

Sur la base des résultats de l'essai pilote, on devra décider s'il est préférable de recourir à l'enrichissement ou à la supplémentation pour l'exécution d'un programme de prévention. Dans le cas du fer, en particulier, les quantités importantes qui devraient être absorbées et l'absorbabilité médiocre du fer à partir de nombreux aliments peuvent exiger l'addition d'une telle quantité de fer que l'enrichissement serait manifestement impossible. En outre, les habitudes alimentaires de la population peuvent être telles qu'il n'existe pas de véhicule approprié pour l'enrichissement. Dans l'un ou l'autre de ces cas, c'est par la supplémentation qu'il faudra tenter d'organiser une action de prévention. Sinon, il y aura lieu d'étudier la possibilité de pratiquer l'enrichissement, car il permet de fournir de manière continue une source de fer alimentaire à la population.

### 6.3.3 *Choix de l'additif et du véhicule pour l'enrichissement ; essai simulé d'enrichissement* (fig. 4.C5)

Avant de choisir une forme de nutriment se prêtant à l'enrichissement, il faut examiner s'il est absorbable, s'il est stable au stockage et à la cuisson, et quels sont ses effets sur l'aliment. Quant au véhicule, il doit avoir les caractéristiques suivantes : il doit être compatible avec le nutriment ; il doit être consommé largement en quantité suffisante; il doit être traité (ou disponible) dans un petit nombre de centres pour permettre la surveillance et le contrôle de la qualité.

Beaucoup des caractéristiques que doivent posséder l'additif et le véhicule pour l'enrichissement en fer ont été examinées en détail aux pages 27–31 du présent rapport.

Lorsqu'on aura choisi la forme du nutriment et le véhicule, il y aura lieu de procéder à un essai simulé d'enrichissement. Dans un essai simulé, on ajoute le nutriment au repas de la même manière (quantité et moment) qu'il sera ajouté lorsqu'il aura été effectivement combiné au véhicule. Par exemple, si l'on projette d'enrichir du sel

ordinaire avec du fer, dans l'essai simulé, on ajoutera le produit de fer aux aliments non cuits, à des doses appropriées selon le niveau d'enrichissement désiré. Dans le cas du fer, il y aura lieu de faire d'abord des études radio-isotopiques afin de déterminer le degré d'absorption du composé de fer marqué. Si ces études montrent que l'absorption est satisfaisante et si le produit enrichi est déjà prêt, on pourra passer directement à un essai d'enrichissement (section 6.3.4).

Cependant, pour obtenir la certitude que l'enrichissement en fer à cette dose et pendant une longue durée aura l'effet souhaité, il pourra être bon de remplacer ou de confirmer les études isotopiques par un essai plus long avec du fer non marqué. Pour cet essai, on prendra deux groupes de sujets, les uns servant de sujets témoins, les autres recevant les mêmes aliments additionnés du nutriment supplémentaire. Dans le cas du folate, pour lequel les techniques radio-isotopiques ne sont pas satisfaisantes, cette méthode est la seule possible. Un établissement résidentiel dans lequel on peut contrôler rigoureusement l'alimentation et procéder à une répartition aléatoire entre les groupes constituerait un cadre idéal pour l'essai. Comme il s'agit de quantités de nutriment relativement faibles, l'évaluation des résultats peut n'être possible qu'après un nombre de mois variable selon l'importance du supplément et le degré de la carence (dans le cas du folate, 1 à 3 mois, et dans le cas du fer, 6 mois ou davantage). Si l'essai ne donne pas de résultats satisfaisants, il faudra le remanier (fig. 4.C6) et recommencer, ou bien il faudra conclure que l'enrichissement est impossible et que la supplémentation préventive sera donc indispensable (voir la section 6.3.6).

### 6.3.4 *Essai d'enrichissement* (fig. 4.C7)

Quand il aura été établi qu'un essai simulé d'enrichissement donne des résultats satisfaisants, on procédera à l'essai d'enrichissement proprement dit. Le produit alimentaire enrichi sera fourni à un groupe de sujets, tandis qu'un groupe témoin comparable continuera de recevoir le produit habituel. Cet essai pourra être effectué lui aussi d'abord dans un établissement résidentiel mais il devra par la suite être répété dans des conditions plus conformes aux conditions réelles ; par exemple, on fournira le produit par les voies d'approvisionnement habituelles, à toutes les familles d'un village, mais non à celles d'un village semblable qui servira de témoin.

Il conviendra d'évaluer les résultats en déterminant s'il y a une amélioration satisfaisante de l'état nutritionnel des sujets recevant le produit enrichi, par rapport au groupe témoin.

6.3.5 *Programme national d'enrichissement* (fig. 4.C8)

Lorsque le succès des essais d'enrichissement aura été démontré, on pourra organiser un programme national, en établir le coût et le mettre en route. Il faudra contrôler en permanence l'efficacité du programme pour s'assurer que le nutriment ajouté continue d'être biodisponible (cela s'applique particulièrement aux sels de fer car on observe souvent d'un lot à un autre des variations importantes et inexplicables) et vérifier que le niveau d'enrichissement reste satisfaisant même s'il y a modification des habitudes alimentaires.

6.3.6 *Essai pratique de supplémentation préventive* (fig. 4.C10)

Dans les cas où l'enrichissement d'un aliment est impraticable, la supplémentation est la seule méthode préventive possible. L'essai pilote (fig. 4.C2) aura déjà indiqué les quantités de supplément qui seront probablement nécessaires ; un essai pratique pourra être conduit de la même manière que l'essai pratique de supplémentation thérapeutique (voir page 43), sauf que le niveau de la supplémentation y sera plus bas. En raison de la prévalence moins élevée de l'anémie, les résultats ne pourront être évalués d'après le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite et il faudra faire des mesures directes de la nutrition en fer ou en folate.

Si l'essai pratique ne donne pas de résultats satisfaisants, il faudra le répéter après l'avoir remanié (fig. 4.C11).

6.3.7 *Programme national de supplémentation préventive* (fig. 4.C12)

Lorsqu'on aura établi la réussite de l'essai pratique de supplémentation préventive, on pourra entreprendre l'application d'un programme de supplémentation préventive à l'échelle nationale. Comme dans les cas des autres programmes nationaux, ce programme devra être soumis à un contrôle constant pour s'assurer que son efficacité reste durable.

## 7. RECOMMANDATIONS

Des enquêtes faites sous les auspices de l'OMS et d'autres institutions ont montré que la prévalence des anémies nutritionnelles, notamment de l'anémie ferriprive, est élevée dans de nombreux pays. On manque encore de beaucoup de renseignements de base, mais les causes, les conséquences et l'importance pour la santé publique des anémies nutritionnelles sont suffisamment connues pour justifier des recommandations

sur les besoins en matière d'information et sur les mesures de lutte et d'éradication qui paraissent indiquées.

### 7.1 Méthodologie

*a*) Le Centre international OMS de référence pour le fer, à Seattle, Etat de Washington (Etats-Unis d'Amérique), a fourni une contribution importante en ce qui concerne la normalisation des dosages de fer sérique et la fourniture d'étalons et d'échantillons inconnus à des chercheurs collaborant à des projets OMS. La normalisation des mesures de la capacité totale de fixation du fer n'est pas encore entièrement au point et nécessitera d'autres études. Les services de ce centre de référence devraient continuer d'être assurés.

*b*) La méthode immunoradiométrique de dosage de la ferritine sérique qui a été mise au point récemment semble offrir un excellent moyen d'évaluation des réserves de fer ; elle peut être particulièrement utile pour déterminer les variations du bilan du fer provoquées par la supplémentation ou l'enrichissement. Vu sa complexité, il pourrait être bon de désigner un laboratoire collaborateur central auquel les chercheurs participant à des études faites sous les auspices de l'OMS pourraient envoyer leurs échantillons. On devrait en outre, si possible, mettre à la disposition de certains laboratoires désireux d'appliquer cette méthode des antigènes, des anticorps marqués et les étalons appropriés.

*c*) Pour permettre une meilleure comparabilité des résultats des dosages faits dans différents laboratoires collaborateurs, il conviendrait de perfectionner la normalisation inter-laboratoires des mesures de la concentration du folate sérique et du folate érythrocytaire, et d'élaborer une méthode plus normalisée de dosage du folate alimentaire.

*d*) Dans certaines régions, on aurait besoin d'une méthode simple permettant aux travailleurs de la santé publique de dépister les individus atteints d'anémie grave (par exemple ceux dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 8 g/100 ml). Il faudra procéder à des essais pratiques pour déterminer la fiabilité de méthodes de ce genre.

### 7.2 Effets néfastes de l'anémie nutritionnelle et des carences nutritionnelles

Les effets néfastes de l'anémie bénigne et des carences en fer et en folate sans anémie devront être déterminés avec plus de précision. On pourra alors faire de façon réaliste des analyses coûts-avantages des programmes de lutte proposés.

*a*) Des études récentes ont montré que l'anémie réduit la capacité de travail maximale ou quasi maximale. Il est indispensable de les élargir à l'étude du rendement et de la productivité dans des conditions réelles, en apportant tout le soin voulu à l'organisation des expériences et à la méthode expérimentale à suivre. Pour faciliter l'organisation d'études appropriées, les chercheurs qui en seront chargés devront bénéficier de la collaboration d'experts de la détermination du rendement-travail, d'anthropologues, de biostatisticiens et d'économistes sanitaires.

*b*) On a déjà de bonnes raisons de penser que la carence martiale peut avoir une incidence sur l'immunité cellulaire et humorale et altérer la fonction granulocytaire, mais il conviendra de poursuivre les études sur les effets de la carence martiale, autres que son influence sur la synthèse de l'hémoglobine.

*c*) Les effets nocifs de la carence en folate en l'absence d'anémie devront être déterminés.

### 7.3 Biodisponibilité du fer fourni par différents régimes alimentaires

On sait depuis longtemps que la quantité de fer alimentaire absorbable est très petite, mais ce n'est que depuis peu de temps qu'on dispose de méthodes isotopiques précises permettant de mesurer l'absorption. Des études faites au moyen de ces méthodes ont révélé que la biodisponibilité du fer fourni par différents régimes alimentaires est extrêmement variable. En raison des grandes différences constatées, la quantité de fer ingérée, exprimée en mg par jour et calculée à partir de tables ou mesures chimiques, n'offre qu'un intérêt très limité.

*a*) Il y aura lieu de poursuivre des études radio-isotopiques sur la biodisponibilité du fer fourni par l'alimentation type dans différentes régions. En mesurant par exemple l'absorption d'une dose de référence de fer (3 mg, sous forme d'ascorbate de fer(II)), on peut établir des comparaisons entre différents régimes et différents sujets. Ainsi, une fois connue la teneur en fer totale du régime, on peut estimer correctement la quantité de fer que des sujets normaux ou des sujets carencés absorberont à partir des aliments. L'élaboration de programmes d'élimination de la carence martiale deviendra plus rationnelle.

*b*) Il faudrait obtenir davantage d'informations sur les facteurs inhibiteurs et les facteurs favorisants de l'absorption de fer, et s'en servir dans les études tendant à accroître l'absorbabilité du fer alimentaire, notamment dans les régions où la carence martiale est répandue.

### 7.4 Prévalence de l'anémie nutritionnelle et des carences en nutriments hématopoïétiques

De nombreux pays disposent déjà de données sur la prévalence. Dans les pays qui en manquent, il conviendrait de mener des enquêtes bien organisées et statistiquement contrôlées. Une enquête bien menée portera en principe sur les mesures du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, mais aussi sur la teneur en fer sérique, le coefficient de saturation de la sidérophiline ainsi que les teneurs en ferritine sérique, en folate sérique, en folate érythrocytaire et en vitamine $B_{12}$ sérique. Toutefois, même si l'on ne mesure que le taux d'hémoglobine et l'hématocrite, la constatation d'une prévalence élevée de l'anémie peut justifier une action de santé publique.

### 7.5 Supplémentation

Dans les groupes de population où la prévalence de l'anémie nutritionnelle est élevée, il conviendrait d'entreprendre des essais pilotes de supplémentation thérapeutique. Ces essais devraient porter principalement d'abord sur les groupes où la prévalence est la plus forte et sur ceux qui sont les plus vulnérables à l'anémie, notamment les femmes enceintes et les enfants d'âge préscolaire. Il pourra être utile aussi d'étudier certains groupes de population accessibles tels que des enfants d'âge scolaire ou des ouvriers d'usine.

*a*) Si on connaît mal la nature de la (ou des) carence(s) provoquant l'anémie, il pourra falloir la préciser au moyen d'un essai pilote de supplémentation thérapeutique.

*b*) Si on connaît la nature de la carence, un essai pilote de supplémentation devra être exécuté pour déterminer la quantité de supplément requise pour la corriger.

*c*) Lorsque l'essai pilote de supplémentation aura réussi, on procédera à des essais pratiques de supplémentation thérapeutique, accompagnés d'études de recherche opérationnelle sur les méthodes les plus efficaces de distribution des suppléments dans la limite des ressources disponibles.

Dans certains cas, il pourra falloir concentrer les efforts de lutte sur le groupe anémié. Dans divers pays où la prévalence de l'anémie est élevée, il faudra faire des études opérationnelles pour évaluer la faisabilité de cette approche.

*d*) Lorsque tous les renseignements utiles auront été recueillis au moyen de l'essai pilote et des essais pratiques de supplémentation, il

conviendra de mettre sur pied un programme de supplémentation thérapeutique à l'échelle nationale pour les groupes de population les plus exposés au risque d'anémie. Un tel programme devra être soumis à une surveillance constante en vue d'assurer que son efficacité reste durable.

### 7.6 Enrichissement en fer

Dans plusieurs pays développés, on pratique déjà l'enrichissement des aliments en fer. Beaucoup des programmes d'enrichissement ont été lancés avant la mise au point des techniques de recherche dont on dispose maintenant. On est donc mal renseigné sur l'absorbabilité du fer ajouté et sur l'efficacité de l'enrichissement.

*a*) Des études complémentaires sont nécessaires pour mesurer la biodisponibilité des composés de fer actuellement utilisés dans les programmes d'enrichissement (principalement dans les aliments pour nourrissons et les produits à base de farine et de céréales) et pour évaluer les effets de ces programmes.

*b*) Lorsque les méthodes actuelles d'enrichissement n'ont pas abaissé la prévalence de la carence martiale à un niveau acceptable, il y a lieu de remanier les programmes existants ou de les remplacer par des programmes nouveaux.

*c*) Dans les pays où l'on envisage de remanier le programme d'enrichissement ou de lancer un programme d'enrichissement, il convient d'exercer une surveillance rigoureuse sur certains groupes de population (par exemple en observant les variations du taux de ferritine sérique) afin d'étudier les effets de la supplémentation ; doivent être surveillés en particulier les individus dont les réserves de fer sont faibles afin de vérifier que leur état s'améliore. De même, il convient de surveiller les sujets chez qui l'absorption du fer est déréglée, par exemple dans les cas d'hémochromatose et de thalassémie, pour s'assurer que la supplémentation n'entraîne pas une surcharge de fer.

*d*) Dans les régions où la prévalence de la carence martiale est élevée, il faudra essayer de trouver pour les essais d'enrichissement une combinaison adéquate d'une préparation à base de fer et d'un véhicule.

*e*) Lorsqu'on examine des composés de fer en vue de leur emploi dans des programmes d'enrichissement, un des critères à retenir doit être la biodisponibilité; d'après les études isotopiques faites sur l'homme, elle doit être au moins équivalente à 75 % de celle du sulfate de fer(II). L'emploi de composés ayant une biodisponibilité inférieure n'est pas recommandé car leurs effets risquent d'être moins prévisibles.

*f*) Dans les régions où la prévalence de la carence martiale est élevée, après avoir choisi un composé de fer et un véhicule, il conviendra de faire des essais simulés d'enrichissement ; si ces essais simulés donnent des résultats satisfaisants, ils seront suivis d'essais pratiques d'enrichissement.

*g*) Lorsque les essais pratiques auront donné les résultats attendus, il conviendra d'organiser et de mettre en route un programme national d'enrichissement en fer, assorti d'un système approprié de surveillance continue afin d'en assurer la réussite.

### 7.7 Enrichissement en folate

Dans les populations où la prévalence de la carence en folate est élevée, on s'efforcera de trouver un véhicule adéquat pour l'enrichissement en folate, puis on procédera aux essais appropriés pour déterminer la faisabilité et l'efficacité de l'enrichissement.

### 7.8 Enseignement et formation de personnel

La lutte contre les anémies nutritionnelles nécessitera un personnel qualifié à des niveaux divers : médecins, travailleurs de la santé publique, techniciens de l'alimentation, chimistes, agronomes.

*a*) Les pays qui n'ont qu'un personnel spécialisé insuffisant pour l'exécution des programmes de lutte contre les anémies nutritionnelles devraient pouvoir bénéficier d'une assistance internationale pour la formation de personnel national, de préférence dans des centres régionaux où les conditions auront le plus de chances d'être semblables à celles du pays du stagiaire.

*b*) Il est recommandé de créer plusieurs centres régionaux qui participeront à l'exécution de ce programme de formation et joueront le rôle de centres de référence et de normalisation pour les pays voisins.

### 7.9 Coopération internationale

Une coopération internationale étroite pour la solution des problèmes généraux que posent les anémies nutritionnelles est extrêmement souhaitable parce qu'elle facilitera les échanges d'idées et d'expérience et aura un effet stimulant sur tous les intéressés. En outre, il conviendra d'encourager toutes les institutions ayant l'expérience de la mise au point et de l'application des méthodes de laboratoire les plus complexes à aider les groupes de recherche qui ne disposent que de moyens plus limités.

## Annexe 1

## LISTE DES PARTICIPANTS

*Participants :*

Dr K. Ahmed, Atomic Energy Medical Center, Medical College Hospital, Chittagong, Bangladesh

Dr A. Ashworth, Tropical Metabolism Research Unit, University of the West Indies, Kingston, Jamaïque, Indes occidentales

Dr Aung Than Batu, Professor of Medicine, Head, Division of Haematology and Clinical Research, Department of Medical Research, Ministry of Health, Rangoon, Birmanie

Dr R. B. Baggs, Harvard Medical School, New England Regional Primate Research Center, Southborough, MA, Etats-Unis d'Amérique

Dr S. J. Baker, Professor of Medicine, Wellcome Research Unit, Christian Medical College Hospital, Wellore, Tamil Nadu, Inde (*Rapporteur*)

Dr T. H. Bothwell, Professor of Medicine, University of Witwatersrand Medical School, Johannesburg, Afrique du Sud

Dr Sheila T. Callender, Consultant in Medicine, Nuffield Department of Clinical Medicine, The Radcliffe Infirmary, Oxford, Angleterre

Dr C. A. Finch, Professor and Head, Division of Hematology, Department of Medicine, School of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique (*Président*)

Dr L. Garby, Département de Physiologie, Université d'Odense, Danemark

Dr L. Hallberg, Professeur de Médecine, Université de Göteborg, Département de Médecine II, Suède

Dr C. Izak, Professeur de Médecine, Chef de département, Laboratoire de Recherche hématologique, Hôpital universitaire Hadassah, Jérusalem, Israël

Dr D. Karyadi, Director, Balai Penelitian Gizi Unit Semboja, Nutrition Research Institute, Ministry of Health, Bogor, Indonésie

Dr M. Layrisse, Institut vénézuélien de la Recherche scientifique, Caracas, Venezuela

Professor Munho Lee, Chairman, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University Hospital, République de Corée

Dr H. McFarlane, Senior Lecturer in Chemical Pathology, Department of Medical Biochemistry, Medical School, University of Manchester, Angleterre

M. J. Pfister, HACO A.G., Gumligen, Berne, Suisse

Dr B. S. Narasingha Rao, Assistant Director, National Institute of Nutrition, Tarnaka, Hyderabad, Inde

Dr J. L. Smith, Swanson Associate Professor of Biochemistry and Internal Medicine, Department of Biochemistry, College of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, Etats-Unis d'Amérique

Dr S. K. Sood, Associate Professor of Pathology, Department of Pathology, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar, New Delhi, Inde (*Rapporteur*)

Dr D. Titus, Mallinckrodt Chemical Works, St Louis, MO, Etats-Unis d'Amérique

Dr F. E. Viteri Chef de la Division biomédicale, Institut de la Nutrition de l'Amérique centrale et du Panama, Carretera Roosevelt Zona 11, Guatemala City, C.A., Guatemala

Dr Winterhalter, Ciba Geigy, Bâle, Suisse

*Représentants d'autres organisations :*

*Agence internationale de l'Energie atomique*

M. R. A. Dudley, Section des Applications médicales, Département de la Recherche et des Isotopes, AIEA, Vienne, Autriche

*Fonds des Nations Unies pour l'Enfance*

Dr L. J. Teply, Nutritionniste principal, Division de la Conservation des Aliments, FISE, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique

*Agency for International Development des Etats-Unis d'Amérique*

Dr S. Kahn, Office of Nutrition, USAID, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique

*Secrétariat :*

Dr W. Keller, Service de la Nutrition, OMS, Genève, Suisse (*Secrétaire*)

Dr E. M. DeMaeyer, Service de la Nutrition, OMS, Genève, Suisse

## Annexe 2

# ABSORPTION DE FER À PARTIR DE REPAS COMPLETS DE DIFFÉRENTS TYPES, MESURÉE PAR L'EMPLOI D'UN MARQUEUR DE FER RADIOACTIF

TABLEAU 5. ABSORPTION DE FER A PARTIR DE REPAS TYPES AU VENEZUELA *

| Sujets (*n*) | Région | Principaux composants des repas | Apport énergétique [a] | Apport total de fer (mg) | Absorption totale de fer (mg) | Absorption de fer non hémique (%) | | | Absorption de la dose de référence (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Petit déjeuner | Déjeuner | Dîner | |
| 15 | Andes | Légumes | 1036 (4335) | 10,4 | 0,4 | 1,5 | 2,4 | 2,0 | 14,1 |
| 12 | Centrale | Légumes | 1119 (4682) | 12,7 | 0,6 | 1,2 | 3,5 | 2,5 | 19,2 |
| 15 | Côtière | Légumes, poisson, fruits | 1351 (5653) | 9,5 | 0,9 | 5,2 | 7,1 | 12,8 | 27,4 |
| 13 | Côtière | Légumes, poisson, fruits | 1351 (5653) | 9,5 | 1,2 | 7,1 | 11,4 | 17,4 | 31,5 |
| 14 | Andes | Légumes | 2000 (8368) | 16,6 | 0,7 | 1,9 | 2,2 | 1,4 | 25,4 |

* Renseignements tirés de M. Layrisse et al. (*89*) et d'observations non publiées de N. Colman et al. (1974) et M. Layrisse (1974).

[a] L'apport énergétique est exprimé en kilocalories et, entre parenthèses, en kilojoules. Les facteurs de conversion sont : 1 kcal = 4,184 kJ ; 1 J = 0,239 cal.

TABLEAU 6. ABSORPTION DE FER À PARTIR DE REPAS À BASE DE BLÉ EN INDE *

| Sujets | Repas | Teneur en fer (mg) | | | Absorption (%) (M ± ET) [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Repas | Marqueur radioactif | Total | |
| Normaux ($n$ = 17) | Petit déjeuner (blé) | 5,1 | 1,0 [b] | 6,1 | 2,1 ± 0,39 |
| Hospitalisés, non anémiés ($n$ = 5) | Petit déjeuner (blé) | 5,1 | 1,0 [b] | 6,1 | 1,5 ± 0,25 |
| Normaux ($n$ = 10) | Petit déjeuner + déjeuner (blé) | 17,7 | 1,0 [c] | 18,7 | 1,8 ± 0,34 |
| Normaux ($n$ = 7) | Petit déjeuner (blé) + déjeuner (riz) | 15,1 | 7,5 [c] | 22,5 | 3,3 ± 1,01 |

* Narasingha Rao, observations non publiées, 1974.

[a] Moyenne ± erreur type.

[b] $^{59}FeCl_3$.

[c] $^{59}FeSO_4$.

TABLEAU 7. ABSORPTION DE FER À PARTIR DE REPAS À BASE DE RIZ EN INDE *

| Sujets | Repas | Teneur en fer (mg) | | | Absorption (%) (M ± ET) [a] |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Repas | Marqueur radioactif | Total | |
| Hospitalisés, non anémiés ($n$ = 10) | Déjeuner (riz) | 9,6 | 1,0 [b] | 10,6 | 2,6 ± 0,87 |
| Anémiés [c] ($n$ = 7) | Déjeuner (riz) | 9,6 | 1,0 [b] | 10,6 | 12,6 ± 4,03 |
| Normaux ($n$ = 60) | Déjeuner (riz) | 9,6 | 5,0 [d] | 14,6 | 5,5 ± 0,68 |
| Hospitalisés, non anémiés ($n$ = 7) | « Idli » (riz) | 10,0 | 0,5 [b] | 10,5 | 1,2 ± 0,42 |

* Narasingha Rao, observations non publiées, 1974.

[a] Moyenne ± erreur type.

[b] $^{59}FeCl_3$.

[c] Taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/100 ml.

[d] $^{59}FeSO_4$.

TABLEAU 8. ABSORPTION DE FER NON HÉMIQUE À PARTIR DE QUELQUES REPAS COURANTS EN SUÈDE *

| Sujets (*n*) | Repas | Teneur en fer non hémique (mg) | Absorption | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Ration alimentaire (%) (M ± ET) [a] | Ration alimentaire (mg) | Dose de référence (%) (M ± ET) [a] |
| 8 | Viande, pommes de terre, haricots, lait | 3,1 | 11,6 ± 2,9 | 0,36 | 24,8 ± 2,6 |
| | Sandwichs (fromage, saucisson), lait | 4,6 | 4,4 ± 1,4 | 0,20 | |
| 8 | Crêpes, confiture, lait | 5,1 | 1,7 ± 0,4 | 0,09 | 20,4 ± 1,6 |
| | Haricots, porc, lait | 5,4 | 4,0 ± 1,0 | 0,22 | |
| 9 | Viande hachée, pommes de terre, airelles, lait | 2,6 | 5,4 ± 1,3 | 0,14 | 19,5 ± 3,4 |
| | Soupe de pois, porc, lait | 3,5 | 4,8 ± 1,1 | 0,17 | |

* L. Hallberg, observations non publiées, 1974.

[a] Moyenne ± erreur type.

## Annexe 3

# COMPOSÉS DE FER POUVANT ÊTRE UTILISÉS POUR L'ENRICHISSEMENT EN FER [a]

Le *sulfate de fer(II)*, $FeSO_4$, est utilisé largement, d'une part pour l'enrichissement de produits alimentaires lorsqu'on juge nécessaire l'addition de fer soluble, d'autre part à doses thérapeutiques pour le traitement de l'anémie ferriprive aiguë. On trouve actuellement dans le commerce deux formes pharmaceutiques de ce composé : $FeSO_4$ déshydraté qui contient 1½ à 2 moles d'eau et $FeSO_4.7H_2O$ ; comme l'eau est faiblement liée et passe facilement dans les préparations sèches, cette deuxième forme est inutilisable dans de nombreux cas (*143*). Le sulfate de fer(II) a tendance à provoquer le rancissement et la décoloration des farines (*144*) et d'aliments riches en protéines comme certains aliments semi-synthétiques pour animaux (*145*) et les mélanges de maïs, de soja et de lait (*146*). On a néanmoins utilisé ce composé de fer dans certains aliments de sevrage tels que le KIF au Kerala, en Inde (*147*).

Des expériences faites sur des volontaires avec du pain enrichi en fer (*148–152*) ou du lait écrémé et du sucre enrichis (*146*), sur des rats avec du pain (*153*) ou des aliments pour nourrissons (*154–156*) et sur des cochons sevrés (*145*) ont confirmé que la biodisponibilité de l'une ou l'autre de ces formes était supérieure à celle de la plupart des autres composés essayés. Pour ce qui est du prix, le sulfate de fer(II) est actuellement le moins cher des produits de ce genre. Le niveau de toxicité semble assez élevé ; pour les rats, la $DL_{50}$ est de 500 mg de $FeSO_4$ par kg de poids corporel (*157*). Pour enrichir du sel ordinaire (NaCl) avec du sulfate de fer(II), l'Institut national de la Nutrition d'Hyderabad, Inde, recommande une formule contenant, par kilogramme de sel, 2500 mg de $FeSO_4$, 1000 à 2500 mg de $(NaPO_3)_6$ (hexamétaphosphate de sodium) comme agent complexant et 500 à 1500 mg de $NaHSO_4$ (sulfate de sodium-hydrogène) pour éviter la décoloration (*158*, *159*). Les additifs ne modifient pas l'absorbabilité du fer. Au Guatemala, on projette d'ajouter au sel de l'hexamétaphosphate de sodium et du phosphate de disodium-hydrogène ($Na_2HPO_4$) (*160*). Dans des conditions climatiques tempérées et assez sèches, même le sulfate de fer(II) pur, ajouté au sel

[a] Annexe établie d'après un document rédigé par le Dr Karin Schiele, Spécialiste scientifique, Service de la Nutrition, OMS, Genève, Suisse.

et cuit avec le riz, n'altère ni la couleur ni le goût de l'aliment (*161*). Le traitement des aliments semble avoir peu d'effet sur la biodisponibilité du composé (*156*, *162*). Il faudrait mettre au point une forme de sulfate de fer(II) « enrobée » ou « stabilisée » telle que la farine ne subisse pas d'altération pendant le stockage et que le composé conserve son absorbabilité par le tube digestif (*163*). Selon un brevet de l'URSS, le mélange de sulfate de fer(II) avec certains acides présents dans les aliments assure une meilleure biodisponibilité (*164*).

Le *fer réduit* s'obtient en réduisant l'oxyde de fer par hydrogénation ou par électrolyse. Dans le premier cas, on l'utilise pour l'enrichissement des farines et du maïs (*143*). Sa biodisponibilité et ses qualités chimiques dépendent de la dimension des particules ; plus les particules sont petites, plus l'absorbabilité est grande (*149*, *165*). Des expériences sur des volontaires (*148–151*) et sur des animaux (*145*, *153*, *166*) ont montré que l'absorption du fer réduit cuit en même temps que le pain ou ajouté à des aliments riches en protéines était la même (*145*, *148*) ou légèrement plus faible (*149*, *151*, *153*) que celle du sulfate de fer(II). Toutefois, dans deux cas (*150*, *166*), il a été signalé que pour plusieurs lots de fer élémentaire l'absorption avait été médiocre ; les rapports faits sur ces deux cas n'indiquaient pas quelle était la dimension des particules de fer. En prenant pour étalon la teneur en fer ionisable d'un extrait d'acide chlorhydrique dilué (suc gastrique simulé), on a observé, avec du pain blanc enrichi au fer élémentaire, une biodisponibilité du fer supérieure d'environ 24 % à celle du fer du pain complet (*167*).

L'enrichissement au fer réduit pose des problèmes techniques analogues (rancissement des aliments, etc.) à ceux que pose l'enrichissement au sulfate de fer(II) (*168*). Selon des expériences faites au Pakistan, le fer réduit affecte cependant moins la qualité du pain que le sulfate de fer(II) ou le gluconate de fer(II) (*169*). Pour éviter que les particules de fer qui sont assez lourdes ne se séparent d'une préparation à base de céréales lorsqu'elle est agitée, on peut mélanger une boue de poudre de fer avec un ester comestible de glycérol ou de sorbitol et un acide gras, ainsi qu'il est décrit dans un brevet pris récemment aux Etats-Unis (*170*).

Les *phosphates de fer* sont utilisés largement dans l'industrie alimentaire car ils réagissent peu en présence d'autres composants des produits alimentaires. Par contre, leur biodisponibilité semble assez faible dans certaines conditions (*148*, *153*, *155*, *166*). On peut l'augmenter considérablement en traitant par la chaleur l'aliment enrichi, par exemple en stérilisant un aliment pour nourrissons à base de lait (*156*, *171*) ou en cuisant le pain (*153*, *162*) (l'un et l'autre enrichis à l'orthophosphate

ou aux pyrophosphates de fer(III)). A première vue, ces constatations semblent contredire celles qui résultent de certaines des expériences mentionnées plus haut. En fait, elles confirment que l'absorption du fer dépend de nombreuses variables.

Les composés suivants ont été utilisés :

Le *pyrophosphate de fer (III)*, $Fe(P_2O_7)_3$, et le *pyrophosphate de sodium et de fer* sont employés surtout pour l'enrichissement des aliments pour nourrissons et des pâtes (*143*) ainsi que des produits à base de cacao, dont ils ne modifient pas facilement la couleur (*172*) ni le goût (*173*). Des études expérimentales d'enrichissement ont été faites avec du pain donné à des volontaires (*148*, *162*, *174*) et d'autres études ont été faites sur des animaux avec du lait (*175*), du pain (*153*) et un aliment riche en protéines donné à des cochons sevrés (*145*). Les résultats obtenus sont contradictoires.

L'*orthophosphate de fer(III)*, $FePO_4$, est employé si l'on a besoin d'une forme de fer insoluble non élémentaire. Il existe plusieurs états d'hydratation et les produits commerciaux contiennent habituellement trois à quatre molécules d'eau. L'absorbabilité de ces composés dépend de leur solubilité dans les acides dilués ; ainsi, au pH gastrique elle peut varier entre 75 % et 95 % selon le produit (*143*). Cela peut expliquer qu'on ait enregistré des observations contradictoires quant à la biodisponibilité du composé (*152*, *153*, *155*, *162*, *166*).

Le *polyphosphate de fer(III)*, polyphosphate complexe à longue chaîne de molécules, précipite les protéines de certains sous-produits industriels comme le petit lait acide et la fécule de pomme de terre. Le produit lyophilisé contient 8 à 15 % de fer et 15 à 50 % de protéine (*176*); il est blanc, floconneux et légèrement acide. Il pourrait présenter de l'intérêt pour l'enrichissement de produits alimentaires en fer et en protéines (*177*). Lorsqu'on ajoute du polyphosphate de fer(III) à du lait entier, 70 à 90 % du fer se retrouve dans un précipité de caséine acide sous forme non dialysable (*178*). Cela pourrait présenter de l'intérêt dans l'industrie fromagère. La poudre de polyphosphate de fer(III) semble avoir la même biodisponibilité que le sulfate de fer(II) ou l'éthylènediaminetétraacétate de fer(II)-disodium (*145*).

Le *sulfate de fer(III)*, $Fe_2(SO_4)_3$, a été expérimenté comme additif du pain sur des volontaires (*148*) et comme additif pour animaux sur des poulets et des rats anémiés (*166*). Il est assez bien absorbé par les animaux ; le taux d'absorption à partir du pain est à peu près le tiers du taux d'absorption mesuré pour le sulfate de fer(II).

Le *carbonate de fer(II)*, $FeCO_3$, est sans doute le composé de fer qui est ajouté le plus souvent aux aliments du bétail et de la volaille, bien que des essais sur les poulets et les rats n'aient pas donné de très bons résultats (*166*, *179*).

Le *chlorure de fer(III)*, $FeCl_3$, est employé pour l'enrichissement du lait écrémé en poudre (*180*) et l'on en a aussi fait l'essai avec la farine (*181*). Certains laits en poudre s'oxydent facilement en présence du fer, mais ils sont stabilisés lors de la concentration qui précède la dessiccation et restent stables sous forme de poudre et sous forme de lait reconstitué. On a pu empêcher la polymérisation pendant l'hydrolyse (les polymères du fer ne sont pas biodisponibles) en ajoutant 20 mmol de fructose, de sorbitol ou de xylitol ou d'acide citrique ou gluconique (*182*) à 1 mmol de chlorure de fer(III). Pour ce qui est de la biodisponibilité, le chlorure de fer(III) semble tout à fait supérieur (*166*, *181*).

Le *sulfate d'ammonium et de fer(II)*, $(NH_4)_2SO_4.FeSO_4$, a été expérimenté sur des animaux et l'on a constaté qu'il était assez bien absorbé (*166*).

L'*éthylènediaminetétraacétate de fer(II)-disodium* et l'*éthylènediaminetétraacétate de fer(III)-sodium* mériteront d'être étudiés spécialement. Les expériences faites jusqu'à présent montrent que leur taux d'absorption est semblable à celui du fer hémoglobinique chez les animaux (*145*) et chez les enfants d'âge préscolaire (*160*). Ces deux composés ne semblent pas entrer dans le pool de fer inorganique de la ration alimentaire, c'est-à-dire que leur disponibilité n'est pas influencée par les substances inhibitrices présentes dans les aliments. L'Institut de la Nutrition de l'Amérique centrale et du Panama (INCAP), au Guatemala, projette des études sur la stabilité de l'éthylènediaminetétraacétate de fer(III)-sodium pendant la cuisson ainsi que des études pratiques à long terme avec du sucre enrichi (10 mg de fer du composé/60 g de sucre) à mener dans des groupes de population importants (*160*). En Thaïlande, des essais pratiques avec une sauce à base de poisson enrichie en fer (*136*) semblent prometteurs. La Food and Drug Administration des Etats-Unis ne fait aucune objection à l'administration de 60 à 120 mg de ce composé par jour à des adultes, à condition de les observer de près pour dépister d'éventuelles carences en oligo-éléments (J. C. Chopra, communication personnelle à l'INCAP, 1974).

Le *citrate de fer(II)* a été expérimenté en Inde pour l'enrichissement du sel (*158*). D'après des observations faites sur des volontaires hommes et femmes, sa biodisponibilité était bonne (absorption à partir du sel seu-

lement, 25 %; avec des aliments, 8 %), mais la stabilité du sel enrichi était insuffisante. Conservé à la température ambiante, il a pris au bout d'une semaine une coloration jaune-verdâtre, probablement à cause de l'humidité contenue dans le sel. Des expériences sur le rat avec un isolat de soja ont montré que la disponibilité du citrate de fer(II) et celle du citrate de fer(III) étaient de 89 % et 87 % de celle du sulfate de fer(II) (*156*), tandis que l'absorption intestinale d'un dicitrate polymérisé de fer(II)-tétrasodium (poids moléculaire 1500) injecté *in situ* dans le duodénum du rat était nettement inférieure à celle du sulfate de fer(II) (*183*). Les auteurs sont d'avis que le poids moléculaire des chelates ne doit pas être trop élevé.

Le *citrate d'ammonium-fer(III)* pourrait devenir un des composés du fer les plus employés pour l'enrichissement de produits alimentaires. Pour le moment, son prix est encore assez élevé. On en a fait usage avec succès pour l'enrichissement de la farine (*150*, *153*, *169*, *184–186*) ainsi que de produits laitiers (*180*, *187–189*), sur lesquels ses effets secondaires indésirables (décoloration du café, etc.) sont moins marqués qu'avec la plupart des autres composés plus solubles (*172*). Des essais d'enrichissement du fromage blanc semblent particulièrement prometteurs : 100 g de fromage blanc fabriqué à partir de lait enrichi avec 20 mg de Fe/litre donnent le tiers de la ration journalière recommandée pour une femme adulte (*188*). Pour l'enrichissement de la farine dans des régions de l'Iran où il n'y a pas de moulins à céréales, on a recommandé et essayé l'emploi d'un mélange de citrate d'ammonium-fer(III), de riboflavine et de calcium avec de la levure séchée, mis sous sacs de matière plastique séparés dans un récipient métallique (*186*). Des expériences sur des animaux ont montré que la biodisponibilité du citrate d'ammonium-fer(III) était comparable à celle du sulfate de fer(II), du fumarate et d'autres composés (*166*). Toutefois, des essais sur deux groupes de 110 à 120 femmes chacun ont montré que le pain enrichi au citrate d'ammonium-fer(III) ne modifiait pas plus le taux d'hémoglobine que le pain ordinaire (*190*).

Le *fumarate de fer(II)* pourrait être le composé de l'avenir, notamment pour les mélanges de produits alimentaires (*144*). Aux Etats-Unis, on l'utilise actuellement pour des préparations à base de maïs, de soja et de lait (CSM) (450 mg de fumarate de fer(II)/kg de CSM) dans des programmes d'aide alimentaire (*143*) là où le sulfate de fer(II) provoquerait un rancissement. Des essais sur de jeunes enfants ont montré que 6 % du fer ajouté était absorbé (*146*). Par conséquent, une ration de 80 à 100 g de CSM par jour, contenant 15 mg de fer ajouté, donnée

à des enfants de plus d'un an, conformément à une recommandation OMS/FISE (*146*), procurerait à chaque enfant 0,9 mg de fer supplémentaire par jour. Aux Etats-Unis, en 1970, le prix du fumarate de fer(II), bien que modéré, était sept fois celui du fer réduit et environ trois fois celui du sulfate de fer(II) (*144*).

Le *gluconate de fer(II)* est encore probablement trop cher pour que son emploi soit envisagé dans des programmes d'enrichissement en fer à grande échelle ; aux Etats-Unis, en 1970, son prix était environ 9 fois celui du sulfate de fer(II) (*144*). Il est bien absorbé par les rats (*156*, *166*, *191*) et il n'a pas d'effets défavorables graves sur le goût des produits laitiers (*167*). Des fabricants l'emploient pour l'enrichissement de certains aliments pour nourrissons, à condition qu'ils ne contiennent pas de cacao (dont la couleur s'altérerait). On a obtenu de bons résultats dans le traitement de l'anemie chez le porcelet au moyen d'un polymère de fer-sorbitol-acide gluconique (*192*). La quantité de composé ajoutée à la farine ne doit pas dépasser 100 mg de Fe/kg de farine, sinon la qualité de la pâte et du pain pourrait en être affectée (*169*).

Le *glycérophosphate de fer(III)* a été choisi au Venezuela comme composé du fer pour l'enrichissement du lait dans un programme visant à prévenir la malnutrition protéino-énergétique chez des enfants d'âge préscolaire (*193*). Aucune différence n'a été notée entre l'absorption de fer à partir de ce composé et à partir du sulfate de fer(II). Des expériences sur des animaux ont donné des résultats analogues (*156*, *166*).

Le *lactate de fer(II)* mélangé à des isolats de soja a été extrêmement bien absorbé par les rats (*156*). Il semble devoir être utile également pour l'enrichissement du lait (*173*).

Le « *fructose de fer* », expérimenté sur des cobayes, a été très bien aborbé (*194*).

Le *ferrocholinate* (complexe fer-choline-acide citrique) et le *tartrate de fer(II)* sont deux composés du fer d'une assez bonne biodisponibilité. Leur absorbabilité a été expérimentée sur les poulets et les rats (*166*).

L'*oxyde de fer saccharosé* est utilisé régulièrement par un au moins des grands fabricants suisses d'aliments pour l'enrichissement en fer de préparations à base de lait pour nourrissons et jeunes enfants (Dr H. R. Müller, Nestlé S.A., communication personnelle, 1974). Un brevet américain (*195*) donne la composition d'une préparation liquide pour l'enrichissement en fer de produits alimentaires, faite de composés de fer(II) ou de fer(III) avec du sirop de maïs contenant jusqu'à 40 % de saccharose.

En Hongrie a été mise au point une méthode de traitement de produits végétaux contenant plus de 10 % d'hydrates de carbone (froment, riz, seigle, pomme de terre, racines de manioc, canne à sucre) au moyen de fer(III) (*196*). Le complexe qui en résulte, probablement un mélange de polymères de fer et d'hydrates de carbone, de formule non définie, est stable, sans saveur et d'une bonne biodisponibilité. Il semble utilisable tant pour la nutrition humaine que pour la nutrition animale.

La *levure*, en raison de sa teneur élevée en fer, pourrait remplacer pour certains aliments les agents d'enrichissement susmentionnés. Parmi un certain nombre de mélanges qui ont été essayés, c'est le pain de seigle cuit avec 2 % de lait écrémé et 3 % de levure qui possédait la valeur organoleptique et nutritive la plus élevée (*197*). Une portion de 500 g de ce pain par jour fournit 126 % des besoins en fer de l'homme.

# BIBLIOGRAPHIE


1. PATWARDHAN, V. N. Nutritional anemias – WHO research program. Early developments and progress report of collaborative studies. *Am. J. clin. Nutr.*, **19** : 63–71 (1966)
2. OMS. Série de Rapports techniques, Nº 405, 1968 (*Les anémies nutritionnelles :* Rapport d'un Groupe scientifique de l'OMS)
3. LOURDENADIN, S. Pattern of anaemia and its effects on pregnant women in Malaya. *Med. J. Malaya*, **19** : 87–93 (1964)
4. RACHMILEWITZ, M. ET AL. Anemia of pregnancy in a rural community of upper Galilee. *Isr. J. med. Sci.*, **2** : 472–479 (1966)
5. CHOPRA, J. G. ET AL. Anemia in pregnancy. *Am. J. public Health*, **57** : 857–868 (1967)
6. ELWOOD, P. C. ET AL. Evaluation of a screening survey for anaemia in adult non-pregnant women. *Br. med. J.*, **4** : 714–717 (1967)
7. NATVIG, H. ET AL. Studies on hemoglobin values in Norway. VII. Hemoglobin, hematocrit and MCHC values among boys and girls aged 7–20 years in elementary and grammar schools. *Acta med. scand.*, **182** : 183–191 (1967)
8. HALLBERG, L. ET AL. Occurrence of iron deficiency anaemia in Sweden. *In :* BLIX, G., ED. *Occurrence, causes and prevention of nutritional anaemias. Symposia of the Swedish Nutrition Foundation VI, Tylösand, 1967.* Uppsala, Almqvist & Wiksells, 1968, pp 19–27
9. SOOD, S. K. & RAMALINGASWAMI, V. The interaction of multiple dietary deficiencies in the pathogenesis of anaemia in pregnancy. *In :* BLIX, G., ED. *Occurrence, causes and prevention of nutritional anaemias. Symposia of the Swedish Nutrition Foundation VI, Tylösand, 1967.* Uppsala, Almqvist & Wiksells, 1968, pp. 135–147
10. JACOBS, A. ET AL. A random sample from Wales. III. Serum iron, iron binding capacity and transferrin saturation. *Br. J. Haematol.*, **17** : 581–587 (1969)
11. SCOTT, D. E. ET AL. Iron deficiency during pregnancy. *In :* HALLBERG, L. ET AL., ED. *Proceedings of a clinical symposium on iron deficiency, organized by J. R. Geigy S.A., Basle : Arosa, 25–29 March 1969.* London, Academic Press, 1970, pp. 491–503
12. SANCHEZ-MEDAL, L. Iron deficiency in pregnancy and infancy. *In : Iron metabolism and anaemia.* Washington, Pan American Health Organization, 1969 (Scientific Publication No. 184), p. 65
13. COOK, J. D. ET AL. Nutritional deficiency and anemia in Latin America : a collaborative study. *Blood*, **38** : 591–603 (1971)
14. LORÍA, A. ET AL. Anemia nutricional. III. Deficiencia de hierro en niños menores de 7 años de edad y de baja condición socioeconómica. *Rev. Invest. clin.*, **23** : 11–19 (1971)
15. AUNG THAN BATU ET AL. Iron deficiency in Burmese population groups. *Am. J. clin. Nutr.*, **25** : 210–217 (1972)
16. YUSUFJI, D. ET AL. Iron folate and vitamin $B_{12}$ nutrition in pregnancy : a study of 1,000 women from Southern India. *Bull. World Health Organ.*, **48** : 15–22 (1973)

17. SENEWIRATNE, B. ET AL. Some problems in the management of anaemia in estate workers in Sri Lanka. *J. trop. Med. Hyg.*, **77** : 177–181 (1974)

18. SOOD, S. K. ET AL. WHO sponsored collaborative studies on nutritional anaemia in India. I. The effects of supplemental oral iron administration to pregnant women. *Quart J. Med.*, **44** : 241–258 (1975)

19. LEVY, S. ET AL. Prevalence and causes of anemia in children in Kiryat Shmoneh, Israel. *Am. J. clin. Nutr.*, **23** : 1364–1370 (1970)

20. LEVY, S. ET AL. A therapeutic trial in anemia of pregnancy. *Isr. J. med. Sci.*, **4** : 218–222 (1968)

21. BASU, R. N. ET AL. Etiopathogenesis of nutritional anemia in pregnancy : a therapeutic approach. *Am. J. clin. Nutr.*, **26** : 591–599 (1973)

22. COLMAN, N. ET AL. Prevention of folate deficiency in pregnancy by food fortification. *Am. J. clin. Nutr.*, **27** : 339–344 (1974)

23. WOKES, F. ET AL. Human dietary deficiency of vitamin $B_{12}$. *Am. J. clin. Nutr.*, **3** : 375–382 (1955)

24. BAKER, S. J. Human vitamin $B_{12}$ deficiency. *World Rev. Nutr. Diet.*, **8** : 62–126 (1967)

25. VITERI, F. E. ET AL. Hematological changes in protein calorie malnutrition. *Vitam. and Horm.*, **26** : 573–615 (1968)

26. FINCH, C. A. Erythropoiesis in protein calorie malnutrition. *In : Proceedings of a symposium on protein calorie malnutrition, Chiang Mai, Thailand, 9–11 January 1973*

27. GATENBY, P. B. B. & LILLIE, E. W. Clinical analysis of 100 cases of severe megaloblastic anaemia of pregnancy. *Br. med. J.*, **2** : 1111–1114 (1960)

28. LLEWELLYN-JONES, D. Severe anaemia in pregnancy. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, **5** : 191–197 (1965)

29. ROTHMAN, D. Folic acid in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **108** : 149–175 (1970)

30. VITERI, F. E. & TORÚN, B. Anaemia and physical work capacity. *Clin. Haematol.*, **3** : 609–626 (1974)

31. ANDERSEN, H. & BARKVE, H. Iron deficiency and muscular work performance. *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, **25 (suppl. 114)** : 3–62 (1970)

32. BLUMGART, H. L. & ALTSCHULE, M. D. Clinical significance of cardiac and respiratory adjustments in chronic anaemia. *Blood*, **3** : 329–348 (1948)

33. DUKE, M. & ABELMANN, W. H. The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation*, **39** : 503–515 (1969)

34. ROY, S. B. ET AL. Haemodynamic effects of chronic severe anaemia. *Circulation*, **28** : 346–356 (1963)

35. SHARPEY-SCHAFER, E. P. Cardiac output in severe anaemia. *Clin. Sci.*, **5** : 125–132 (1944)

36. SPROULE, B. J. ET AL. Cardiopulmonary physiological responses to heavy exercise in patients with anaemia. *J. clin. Invest.*, **39** : 378–388 (1960)

37. VARAT, M. A. ET AL. Cardiovascular effects of anaemia. *Am. Heart J.*, **83** : 415–426 (1972)

38. VELLAR, O. D. & HERMANSEN, L. Physical performance and hematological parameters. *Acta med. scand.*, **suppl. 522** (1971)

39. WRANNE, B. & WOODSON, R. D. A graded treadmill test for rats : maximal work performance in normal and anaemic animals. *J. appl. Physiol.*, **34** : 732–735 (1973)

40. EDGERTON, V. R. ET AL. Iron deficiency anaemia and physical performance and activity of rats. *J. Nutr.*, **102** : 381–399 (1972)

41. CIFUENTES, F. & VITERI, F. E. Physical fitness, iron deficiency and anemia in agricultural laborers of Central America. *Fed. Proc.*, **31** : 719 (1972)

42. DAVIES, C. T. M. ET AL. Iron deficiency anaemia . its effect on maximum aerobic power and responses to exercise in African males aged 17–40 years. *Clin. Sci.*, **44** : 555–562 (1973)

43. DAVIES, C. T. M. & VAN HAAREN, J. P. M. Effect of treatment on physiological responses to exercise in East African industrial workers with iron deficiency anaemia. *Br. J. ind. Med.*, **30** : 335–340 (1973)

44. EKBLOM, B. ET AL. Response to exercise after blood loss and reinfusion, *J. appl. Physiol.*, **33** : 175–180 (1972)

45. VITERI, F. E. Physical fitness and anaemia. *In :* SHIMAZONO, N. & ARAKAWA, T., ED. *Japanese Malnutrition Panel of the US-Japan Cooperative Medical Science Program.* Tokyo, The National Institute of Nutrition, 1973, pp. 559–583

46. VITERI, F. E. & TORÚN, B. Ingestión calórica y trabajo físico de obreros agrícolas en Guatemala. *Bol. Of. sanit. panam.*, **78** : 58–74 (1975)

47. BROUCHA, L. ET AL. The step test : a simple method of measuring physical fitness for hard muscular work in adult man. *Rev. Canad. Biol.*, **2** : 86–91 (1943)

48. VITERI, F. E. ET AL. Determining energy costs of agricultural activities by respirometer and energy balance techniques. *Am. J. clin. Nutr.*, **24** : 1418–1430 (1971)

49. KLEBANOFF, S. J. Intraleukocytic microbicidal defects. *Annu. Rev. Med.*, **22** : 39–62 (1971)

50. HIGASHI, O. ET AL. Mean cellular peroxidase (MCP) of leukocytes in iron deficiency anaemia. *Tohoku J. exp. Med.*, 93 . 105–113 (1967)

51. BAGGS, R. B. & MILLER, S. A. Nutritional iron deficiency as a determinant of host resistance in the rat. *J. Nutr.*, **103** : 1554–1560 (1973)

52. CHANDRA, R. K. Reduced bactericidal capacity of polymorphs in iron deficiency. *Arch. Dis. Child.*, **48** : 864–871 (1973)

53. BAGGS, R. B. & SANFORD, A. M. Defect in resistance to Salmonella typhimurium in iron-deficient rats. *J. infect. Dis.*, **130** : 409–411 (1974)

54. NALDER, B. V. ET AL. Sensitivity of the immunological response to the nutritional status of rats. *J. Nutr.*, **102** : 535–541 (1972)

55. JOYNSON, D. H. M. ET AL. Defect of cell-mediated immunity in patients with iron-deficiency anaemia. *Lancet*, **2** : 1058–1059 (1972)

56. HIGGS, J. M. & WELLS, R. S. Chronic muco-cutaneous candidiasis : associated abnormalities of iron metabolism. *Br. J. Dermatol.*, **86 (supp.l 8)** : 88–102 (1972)

57. MACKAY, H. M. Nutritional anaemia with special reference to iron deficiency. *Med. Res. Counc. spec. Rep. Ser.*, **157** (1931)

58. ANDELMAN, M. B. & SERED, B. R. Utilization of dietary iron by term infants. *Am. J. Dis. Child.*, **111** : 45–55 (1966)

59. MASAWE, A. E. ET AL. Infections in iron deficiency and other types of anaemia in the tropics. *Lancet*, **2** : 314–317 (1974)

60. AUNG THAN BATU ET AL. Iron balance in young Burmese women. *Union of Burma J. Life Sci.*, **4** : 327–333 (1971)

61. BEATON, G. H. ET AL. Iron requirements of menstruating women. *Am. J. clin. Nutr.*, **23** : 275–283 (1970)

62. APTE, S. V. & VENKATACHALAM, P. S. Iron losses in Indian women. *Indian J. med. Res.*, **51** : 958–962 (1963)

63. HALLBERG, L. ET AL. Menstrual blood loss — a population study. *Acta obstet. gynecol. scand.*, **45** : 320–351 (1966)

64. OMS. Série de Rapports techniques, N° 452, 1970 (*Besoins en acide ascorbique, vitamine D, vitamine $B_{12}$, acide folique et fer :* Rapport d'un Groupe mixte FAO/OMS d'experts)

65. MITCHELL, H. H. & HAMILTON, T. S. The dermal excretion under controlled environmental conditions of nitrogen and minerals in human subjects, with particular reference to calcium and iron. *J. biol. Chem.*, **178** : 345–361 (1969)

66. HUSSAIN, R. ET AL. Dermal loss of iron in healthy Indian men. *Indian J. med. Res.*, **48** : 235–242 (1960)

67. GREEN, R. ET AL. Body iron excretion in man. *Am. J. Med.*, **45** : 336–353 (1968)

68. ROCHE, M. & LAYRISSE, M. The nature and causes of hookworm anemia. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, **15** : 1031–1102 (1966)

69. BAKER, S. J. Geographical variations in the morphology of the small intestinal mucosa in apparently healthy individuals. *Pathol. Microbiol.*, **39** : 222–237 (1973)

70. HASKINS, D. ET AL. Iron metabolism : iron stores in man as measured by phlebotomy. *J. clin. Invest.*, **31** : 543–547 (1952)

71. WALTERS, G. O. ET AL. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *J. clin. Pathol.*, **26** : 770–772 (1973)

72. RATH, C. E. & FINCH, C. A. Sternal marrow hemosiderin : a method for the determination of available iron stores in man. *J. Lab. clin. Med.*, **33** : 81–86 (1948)

73. HEINRICH, H. C. Intestinal iron absorption in man : methods of measurement, dose relationship, diagnostic and therapeutic applications. *In :* HALLBERG, L. ET AL. *Proceedings of a clinical symposium on iron deficiency, organized by J. R. Geigy S.A., Basle : Arosa, 25–29 March 1969*. London, Academic Press, 1970, pp. 213–296

74. BAINTON, D. F. & FINCH, C. A. The diagnosis of iron deficiency anaemia. *Am. J. Med.*, **37** : 62–70 (1964)

75. LANGER, E. E. ET AL. Erythrocyte protoporphyrin, *Blood*, **40** : 112–128 (1972)

76. OMS. Série de Rapports techniques, N° 503, 1972 (*Les anémies nutritionnelles :* Rapport d'un Groupe d'experts de l'OMS)

77. ADDISON, G. M. ET AL. An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J. clin. Pathol.*, **25** : 326–329 (1972)

78. MILES, L. E. ET AL. Measurement of serum ferritin by a 2 site immunoradiometric assay. *Anal. Biochem.*, **61** : 209–224 (1974)

79. JACOBS, A. ET AL. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br. med. J.*, **4** : 206–208 (1972)

80. COOK, J. D. ET AL. Serum ferritin as a measure of iron stores in normal subjects. *Am. J. clin. Nutr.*, **27** : 681–687 (1974)

81. LIPSCHITZ, D. A. ET AL. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *New Engl. J. Med.*, **290** : 1213–1216 (1974)

82. MOORE, C. V. The absorption of iron from foods. *In :* BLIX, G., ED. *Occurrence, causes and prevention of nutritional anaemias, Symposia of the Swedish Nutrition Foundation VI, Tylösand, 1967.* Uppsala, Almqvist & Wiksells, 1968, pp. 92–102

83. BJÖRN-RASMUSSEN, E. Iron absorption from wheat bread — influence of various amounts of bran. *Nutr. Metab.*, **16** : 101–110 (1974)

84. CALLENDER, S. T. ET AL. Eggs and iron absorption. *Br. J. Haematol.*, **19** : 657–663 (1970)

85. DISTER, P. B. ET AL. The effect of tea on iron absorption. *Gut*, **16** : 193–200 (1975)

86. LAYRISSE, M. ET AL. Effect of interaction of various foods on iron absorption. *Am. J. clin. Nutr.*, **21** : 1175–1183 (1968)

87. MARTÍNEZ-TORRES, C. & LAYRISSE, M. Effect of amino acids on iron absorption from a staple vegetable food. *Blood*, **35** : 669–682 (1970)

88. MARTÍNEZ-TORRES, C. & LAYRISSE, M. Iron absorption from veal muscle. *Am. J. cl[illegible]tr.*, **24** : 531–540 (1971)

89. LAYRISSE, [illegible]T AL. Measurement of the total daily dietary absorption by the extrinsic tag method. *Am. J. clin. Nutr.*, **27** : 152–162 (1974)

90. HALLBERG, [illegible] ET AL. Iron absorption from South East Asian diets. *Am. J. clin. Nutr.*, **27** : 826–836 (1974)

91. SAYERS, M. H. ET AL. The effects of ascorbic acid supplementation on the absorption of iron in maize, wheat and soya. *Br. J. Haematol.*, **24** : 209–218 (1973)

92. SAYERS, M. H. ET AL. The fortification of common salt with ascorbic acid and iron. *Br. J. Haematol.*, **28** : 483–495 (1974)

93. BJÖRN-RASMUSSEN, E. & HALLBERG, L. Iron absorption from maize — effect of ascorbic acid on iron absorption from maize supplemented with ferrous sulphate. *Nutr. Metab.*, **16** : 94–100 (1974)

94. SAYERS, M. H. ET AL. Iron absorption from rice meals cooked with fortified salt containing ferrous sulfate and ascorbic acid. *Br. J. Nutr.*, **31** : 367–375 (1974)

95. HALLBERG, L. & BJÖRN-RASMUSSEN, E. Determination of iron absorption from whole diet : a new two-pool model using two radioiron isotopes given as haem and non-haem iron. *Scand. J. Haematol.*, **9** : 193–197 (1972)

96. COOK, J. D. ET AL. Food iron absorption measured by an extrinsic tag. *J. clin. Invest.*, **51** : 805–815 (1972)

97. LAYRISSE, M. ET AL. Ferritin iron absorption in man. *Blood*, **45** : 689–698 (1975)

98. BJÖRN-RASMUSSEN, E. ET AL. Food iron absorption in man : application of the two-pool extrinsic tag method to measure heme and non-heme iron absorption from the whole diet. *J. clin. Invest.*, **53** : 247–255 (1974)

99. LAYRISSE, M. & MARTÍNEZ-TORRES, C. Model for measuring dietary absorption of heme iron : test with a complete meal. *Am. J. clin. Nutr.*, **25** : 401–411 (1972)

100. BJÖRN-RASMUSSEN, E. ET AL. Food iron absorption in man. I. Isotopic exchange between food iron and inorganic iron salt added to food : studies on maize, wheat and eggs. *Am. J. clin. Nutr.*, **25** : 317–323 (1972)

101. BJÖRN-RASMUSSEN, E. Food iron absorption in man. II. Isotopic exchange of iron between labelled foods and between a food and an iron salt. *Am. J. clin. Nutr.*, **26** : 1311–1319 (1973)

102. BJÖRN-RASMUSSEN, E. Food iron absorption in man. III. Effect of iron salt, ascorbic acid and desferrioxamine on the isotopic exchange between native food iron and an extrinsic inorganic iron tracer. *Scand. J. Haematol.*, **11** : 391–397 (1973)

103. LAYRISSE, M. ET AL. Iron fortification of food : its measurement by the extrinsic tag method. *Blood*, **51** : 333–352 (1973)

104. BAKER, S. J. & MATHAN, V. I. Tropical sprue in Southern India. *In : Tropical sprue and megaloblastic anaemic. The Wellcome Trust Collaborative Study.* London, Churchill & Livingston, 1971, pp. 189–260

105. WAXMAN, S. ET AL. Drugs, toxins and dietary amino acids affecting vitamin $B_{12}$ or folic acid absorption or utilization. *Am. J. Med.*, **48** : 599–608 (1970)

106. HALSTED, C. H. ET AL. The effect of alcoholism on the absorption of folic acid (H3-PGA) evaluated by plasma levels and urine excretion. *J. Lab. clin. Med.*, **69** : 116–131 (1967)

107. WAXMAN S. ET AL. Radioisotopic assay for measurement of serum folate levels. *Blood*, **38** : 219–228 (1971)

108. HERBERT, V. Experimental nutritional folate deficiency in man. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **75** : 307 (1962)

109. KARTHIGAINI, S. ET AL. Megaloblastic erythropoiesis, serum vitamin $B_{12}$ and folic acid levels in pregnancy in South Indian women. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, **71** : 115–122 (1964)

110. BURLAND, W. L. ET AL. Response of low birth weight infants to treatment with folic acid. *Arch. Dis. Child.*, **46** : 189–194 (1971)

111. LUTHER, L. ET AL. Folate binding by insoluble components of American and Puerto Rican diets. *Alabama J. med. Sci.*, **2** : 389–393 (1965)

112. SANTINI, R. ET AL. Folic acid activities in Puerto Rican foods. *J. Am. Diet. Assoc.*, **41** : 562–567 (1962)

113. HERBERT, V. A palatable diet for producing experimental folate deficiency in man. *Am. J. clin. Nutr.*, **12** : 17–20 (1963)

114. BANERJEE, D. K. & CHATTERJEE, J. B. Folic acid activity of Indian dietary articles and the effect of cooking on it. *Food Technol.*, **18** : 137–139 (1964)

115. HURDLE, A. D. F. Thèse, Université de Londres, 1967

116. HEPNER, G. W. ET AL. Absorption of crystalline folic acid in man. *Lancet*, **2** : 302–306 (1968)

117. BUTTERWORTH, C. E. ET AL. A study of folate absorption and metabolism in man utilizing carbon-14 labelled polyglutamates synthesized by the solid phase method. *J. clin. Invest.*, **48** : 1131–1142 (1969)

118. ROSENBERG, I. H. ET AL. Absorption of polyglutamic folate : participation of desconjugating enzymes of the intestinal mucosa. *New Engl. J. Med.*, **280** : 985–988 (1969)

119. BETHELL, F. H. ET AL. Metabolic function of pteroylglutamic acid and its hexaglutamyl conjugate. *J. Lab. clin. Med.*, **32** : 3–22 (1947)

120. CHANARIN, I. *The megaloblastic anaemias*. Oxford & Edinburgh, Blackwells, 1969, p. 273

121. BAKER, H. ET AL. Role of the jejunum in the absorption of folic acid and its polyglutamates. *Am. J. clin. Nutr.*, **22** : 124-132 (1969)

122. VARADI, S. & LEWIS, A. Megaloblastic anaemia due to dietary deficiency. *Lancet*, **2** : 1162 (1964)

123. HURDLE, A. D. F. & WILLIAMS, T. C. P. Folic acid deficiency in elderly patients admitted to hospital. *Br. med. J.*, **2** : 202–205 (1966)

124. BAKER, S. J. Examen critique d'un exposé de V. Herbert. *Vitam. and Horm.*, **26** : 537–538 (1968)

125. U HLA PE & AUNG THAN BATU. Serum, whole blood and red cell folate levels (L. casei) in some Burmese population groups. *Union of Burma J. Life Sci.*, **4** : 349–353 (1971)

126. TASKER, P. W. G. Concealed megaloblastic anaemia. *Trans. r. Soc. trop. Med. Hyg.*, **53** : 291–295 (1959)

127. IZAK, G. ET AL. The effect of iron and folic acid therapy on combined iron and folate deficiency anaemia : the results of a clinical trial. *Scand. J. Haematol.*, **11** : 236–240 (1973)

128. BAKER, S. J. ET AL. Intestinal biopsy in tropical sprue. *In : Intestinal biopsy, Ciba Foundation Study Group No. 14*. London, Churchill, 1962, pp. 84–101

129. HALLBERG, L. ET AL. Search for substances promoting the absorption of iron. *Acta med. scand.*, **suppl. 459**: 11–21 (1966)

130. OMS. Série de Rapports techniques, N° 477, 1971 (Comité mixte FAO/OMS d'experts de la Nutrition : Huitième rapport)

131. COOK, J. D. ET AL. Absorption of fortification iron in bread. *Am. J. clin. Nutr.*, **26** : 861–872 (1973)

132. Institut national de la Nutrition, Inde, *Rapport annuel 1973*. Hyderabad, pp. 10–14

133. ELWOOD, P. *Iron in flour*. London, HMSO, 1968

134. KATTAMIS, C. ET AL. Iron fortified milks and iron reserves in infancy. *Helv. paediatr. Acta*, **27** : 513–517 (1972)

135. MOE, P. J. Iron requirement in infancy : the influence of iron-fortified cereals given during the first year of life on the red blood picture at 1½–3 years of age. *Acta paediatr. scand.*, **53** : 423–432 (1964)

136. GARBY, L. & AREEKUL, S. Iron supplementation in Thai fish-sauce. *Ann. trop. Med. Parasitol.*, **68** : 467–476 (1974)

137. LAYRISSE, M. ET AL. Iron absorption from skim milk enriched with iron glycerophosphate. *Arch. latinoam. Nutr.*, **23** : 145–150 (1973)

137[a]. HALLBERG, L. Methods to study effects of iron fortification. *Näringsforskning*, **19** : 53–57 (1975)

138. COLMAN, N. ET AL. Prevention of folate deficiency by food fortification. VI. The antimegaloblastic effect of folic acid-fortified maize meal. *S. Afr. med. J.*, **48** : 1795–1798 (1974)

139. OMS. Série de Rapports techniques, N° 336, 1966 (*Méthodes d'échantillonnage dans les enquêtes de morbidité et les études de santé publique* : Dixième rapport du Comité OMS d'experts des Statistiques sanitaires)

140. GARBY, L. The normal haemoglobin level. *Br. J. Haematol.*, **19** : 429–434 (1970)

141. LORÍA, A. ET AL. Anemia nutricional. I. Valores de serie roja en varones adultos sanos residentes a 2240 metros sobre el nivel del mar. *Rev. Invest. clin.*, **23** : 3–9 (1971)

142. GARDY, L. ET AL. Iron deficiency in women of fertile age in a Swedish community. III. Estimation of prevalence based on response to iron supplementation. *Acta med. scand.*, **185** : 113–117 (1969)

143. HAMMES, P. A. Problems in commercial production of iron compounds used in foods. *In : Proceedings of a workshop on measures to increase iron in food and diets, January 22–23, 1970*. Washington, D.C., Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, pp. 4–6

144. BROOKE, C. L. Food processing problems associated with iron supplementation. *In : Proceedings of a workshop on measures to increase iron in food and diets, January 22–23, 1970*. Washington, D.C., Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, pp. 6–11

145. ANDERSON, T. A. ET AL. Bioavailability of different sources of dietary iron fed to Pitman Moore miniature pigs. *J. Nutr.*, **104** : 619–628 (1974)

146. ASHWORTH, A. & MARCH, Y. Iron fortification of dried skim milk and maize-soya-bean-milk mixture (CSM) : availability of iron in Jamaican infants. *Br. J. Nutr.*, **30** : 577–584 (1973)

147. NAPIER, W. G. The scope and possibilities for the use of the Kerala indigenous food (KIF). *Proc. Nutr. Soc. India*, **15** : 36–43 (1973)

148. COOK, J. D. ET AL. Absorption of fortification iron in bread. *Am. J. clin. Nutr.*, **26** : 861–872 (1971)

149. HOGLUND, S. & REIZENSTEIN, P. Treatment of chronic iron deficiency ; enrichment of foods and medicinal iron. *Laekartidningen*, **65** : 5203–5206 (1968)

150. RUTKOWSKA, U. & RAKOWSKA, M. Modern views on enrichment of foods with iron salts. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, **25** : 73–85 (1974)

151. VELLAR, O. D. ET AL. Iron fortified bread, absorption and utilization studies. *Acta med. scand.*, **183** : 251–256 (1968)

152. WHITE, H. S. & GLYNNE, T. N. Utilization of inorganic elements by young women eating iron fortified foods. *J. Am. diet. Assoc.*, **59** : 27–33 (1971)

153. RANHOTRA, G. S. ET AL. Availability of iron in enriched bread. *Cereal Chem.*, **48** : 377–384 (1971)

154. ANDERSON, T. A. ET AL. Iron status of anemic rats fed iron-fortified cerealmilk diets. *Nutr. Metab.*, **14** : 355–361 (1972)

155. Rees, J. M. & Monsen, E. R. Absorption of fortification iron by the rat: comparison of type and level of iron incorporated into mixed grain cereal. *J. Agric. Food Chem.*, **21**: 913–915 (1973)

156. Theuer, R. et al. Effect of processing on availability of iron salts in liquid infant formula products: experimental soy isolate formulas. *J. Agric. Food Chem.*, **19**: 555–558 (1971)

157. Ganote, C. E. & Nahara, G. Acute ferrous sulphate hepatotoxicity in rats: an electron microscopic and biochemical study, *Lab. Invest.*, **28**: 426–436 (1973)

158. Indian Council of Medical Research. *Report for the period 1 January to 31 December 1972*. Hyderabad, National Institute of Nutrition, 1973, pp. 10–14

159. Advisory Committee on Technology Innovation. *Food science in developing countries*. Washington, D.C., National Academy of Sciences, National Research Council, 1974, pp. 55–57

160. Viteri, F. E. Etudes sur la supplémentation en fer de l'alimentation des populations de l'Amérique centrale et du Panama; rapport d'activité 1973–1974 à l'OMS (document non publié)

161. Sayers, M. H. et al. Iron absorption from rice meals cooked with fortified salt containing ferrous sulfate and ascorbic acid. *Br. J. Nutr.*, **31**: 367–375 (1974)

162. Moore, C. V. Studies on the biological availability of iron in man: review of studies using iron supplemented foods. *In: Proceedings of a workshop on measures to increase iron in food and diets, January 22–23, 1970*. Washington, D.C., Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, pp. 16–20

163. Waddell, J. Bioavailability of iron sources and their utilization in food enrichment, *Fed. Proc.*, **33**: 1779–1783 (1934)

164. Tsvetkova, L. F. et al. Food products enriched with iron ions, USSR 333, 924 (Cl. A.23L), 30 March 1972. *Cited in: Chem. Abstr.*, **77**: 33135 (1972)

165. Shah, B. G. & Belonje, B. Bioavailability of reduced iron. *Nutr. Rep. Int.*, **7**: 154–156 (1971)

166. Fritz, J. Studies on biological availability of iron in animals. *In: Proceedings of a workshop on measures to increase iron in foods and diets, January 22–25, 1970*. Washington, D.C., Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, pp. 11–15

167. Hart, H. V. Comparison of the availability of iron in white bread fortified with Fe-powder, with that of Fe naturally present in wholemeal bread. *J. Sci. Food Agric.*, **22**: 354–357 (1971)

168. Hinton, J. J. C. et al. The solubility and some related properties of iron powders including reduced iron. *J. Food Technol.*, **2**: 129 (1967)

169. Mohammad, N. & Hallab, A. H. Effect of iron enrichment of flour on the dough characteristics and organoleptic qualities of Arabic bread. *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, **16**: 115–119 (1973)

170. Carroll, L. P. et al. Fortified cereal grain products, US patent 3,806,613 (Cl. 426/302; A 231;) 23 April 1974; Appl. 228,310, 22 February 1972, 2 pp. *Cited in: Chem. Abstr.*, **81**: 62416 (1974)

171. Theuer, R. C. et al. Effect of processing on availability of iron salts in liquid infant formula products. *J. Agric. Food Chem.*, **21**: 482–485 (1973)

172. GRAHAM, D. M. Alteration of nutritive value resulting from processing and fortification of milk and milk products. *J. Dairy Sci.*, **57** : 738–745 (1974)

173. DEMOIT, B. J. Effects on flavor of fortifying milk with iron and absorption of the iron from the intestinal tract of rats. *J. Dairy Sci.*, **54** : 1609–1614 (1971)

174. PLA, G. W. & FRITZ, J. C. Human plasma iron response following test doses of iron from known sources. *J. assoc. off. anal. Chem.*, **55** : 197–199 (1972)

175. DEMOTT, B. J. Value of adding iron and non-fat dry milk solids to a milk diet in the recovery of anemic rats. *J. Milk Food Technol.*, **35** : 330–331 (1972)

176. JONES, S. B. ET AL. Nutritional iron-protein complexes from waste effluents, US patent 3,823,127 (Cl. 260–112R ; A 23 j), 9 July 1974 ; Appl. 260,572, 7 June 1972, 2 pp. *Cited in : Chem. Abstr.*, **82** : 29944 (1975)

177. JONES, S. B. ET AL. Ferripolyphosphate as a whey protein precipitant. *J. Agric. Food Chem.*, **20** : 229–232 (1972)

178. BASCH, J. J. ET AL. Distribution of added iron and polyphosphate phosphorus in cow's milk. *J. Dairy Sci.*, **57** : 545–550 (1974)

179. PUACA, V. Die Resorption von Eisen aus Eisenkarbonat und Eisensulfat. *Third Yugoslav Livestock Conference, Pula, 1974 (abstract)*

180. KURTZ, F. E. ET AL. Effect of fortification with iron on susceptibility of skim milk and non-fat dry milk to oxidation. *J. Dairy Sci.*, **56** : 1139–1143 (1973)

181. The value of iron fortification of food. *Nutr. Rev.*, **31** : 275–277 (1973)

182. TERATO, K. ET AL. Studies on intestinal absorption of iron. I. Effects of sugars, polyalcohols and organic acids on hydrolytic polymerization of iron. *J. Pharm. Soc. Jpn*, **92** : 1247–1251 (1972)

183. HARA, Y. & WAKASUGI, H. Intestinal absorption of iron chelates. *Igaku To Seibutsugaku*, **86** : 93–98 (1973)

184. ELWOOD, P. C. ET AL. Absorption of iron from bread. *Am. J. clin. Nutr.*, **21** : 1162–1169 (1968)

185. ELWOOD, P. C. ET AL. Absorption of iron chapatti made from wheat flour. *Am. J. clin. Nutr.*, **23** : 1267–1271 (1970)

186. VAGHEFI, S. B. ET AL. Availability of iron in an enrichment mixture added to bread. *J. Am. diet. Assoc.*, **64** : 275–280 (1974)

187. EDMONDSON, L. F. ET AL. Enrichment of pasteurized whole milk with iron. *J. Dairy Sci.*, **54** : 1422–1426 (1971)

188. SADLER, A. M. ET AL. Iron content of baker's yeast and cottage cheese made from fortified skim milk. *J. Dairy Sci.*, **56** : 1267–1270 (1973)

189. SCHOPPET, E. F. ET AL. Continuous vacuum foam-drying of whole milk. VI. Iron enrichment. *J. Dairy Sci.*, **57** : 1256–1257 (1974)

190. ELWOOD, P. C. Iron in flour. *Lancet*, **2** : 516 (1968)

191. WYSOKINSKA, Z. ET AL. Antianemic action of iron enriched milk carbohydrate products. *Pediatr. pol.*, **49** : 149–156 (1974)

192. CARLSSON, H. ET AL. Properties of a complex of iron and sorbitol-gluconic acid polymer for treatment of piglet anaemia. *Acta vet. scand.*, **15** : 100–110 (1974)

193. LAVRISSE, M. ET AL. Iron absorption from skim milk enriched with iron glycerophosphate. *Arch. latinoam. Nutr.*, **23** : 145–150 (1973)

194. BATES, G. W. ET AL. Facilitation of iron absorption by ferric fructose. *Am. J. clin. Nutr.*, **25** : 983–986 (1972)

195. BOOKWALTER, G. N. Liquid iron-fortifying composition. US patent 3,809,773 (Cl. 426/380 ; A 231 ;) 7 May 1974 ; Appl. 25 February 1972, 4 pp.

196. ZIMMERMAN, A. ET AL. Food and fodder additive iron concentrates. *Hung. Teljes.*, 6375, 28 June 1973 ; Appl. 21–166, 23 February 1972, p. 9. *Cited in : Chem. Abstr.*, **80** : 58614 (1974)

197. SECOMSKA, B. ET AL. Enrichment of bread with skimmed milk powder and dried yeasts. I. Organoleptic evaluation and nutritive value of enriched bread. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, **24** : 195-204 (1973)

# ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ
# SÉRIE DE RAPPORTS TECHNIQUES

*Rapports récents*

| N° | | Fr. s. |
|---|---|---|
| 543 | (1974) **Maladies d'origine alimentaire : Méthodes d'échantillonnage et d'examen dans les programmes de surveillance**<br>Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS (54 pages) . . . . . | 5,— |
| 544 | (1974) **Application de l'épidémiologie aux programmes de logement et à l'aménagement des établissements humains**<br>Rapport d'un comité OMS d'experts de la salubrité de l'habitat (70 pages) . . . . . | 6,— |
| 545 | (1974) **Résidus de pesticides dans les produits alimentaires**<br>Rapport de la réunion conjointe FAO/OMS de 1975 (47 pages) . . . . | 5,— |
| 546 | (1974) **Evaluation de la cancérogénicité et de la mutagénicité des produits chimiques**<br>Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS (21 pages) . . . . . | 4,— |
| 547 | (1974) **La planification des programmes d'enseignement médical**<br>Rapport d'un comité d'experts de l'OMS (29 pages) . . . . . | 4,— |
| 548 | (1974) **Planification et organisation des services de gériatrie**<br>Rapport d'un comité d'experts de l'OMS (49 pages) . . . . . | 5,— |
| 549 | (1974) **Comité OMS d'experts du Paludisme**<br>Seizième rapport (95 pages) . . . . . | 7,— |
| 550 | (1974) **Hygiène du poisson et des fruits de mer**<br>Rapport d'un comité d'experts de l'OMS réuni en coopération avec la FAO (66 pages) . . . . . | 6,— |
| 551 | (1974) **Comité OMS d'experts de la Pharmacodépendance**<br>Vingtième rapport (100 pages) . . . . . | 7,— |
| 552 | (1974) **Comité OMS d'experts de la Tuberculose**<br>Neuvième rapport (44 pages) . . . . . | 5,— |
| 553 | (1974) **Ecologie et contrôle des rongeurs importants en santé publique**<br>Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS (44 pages) . . . . . | 5,— |
| 554 | (1974) **Aspects sanitaires de la lutte contre la pollution de l'environnement : planification et exécution des programmes nationaux**<br>Rapport d'un comité d'experts de l'OMS (60 pages) . . . . . | 6,— |
| 555 | (1974) **Les dérivés mercuriels et leurs produits de remplacement dans le traitement des semences**<br>Rapport d'une réunion conjointe FAO/OMS (31 pages) . . . . . | 5,— |
| 556 | (1974) **Détection des drogues engendrant la dépendance dans les liquides organiques**<br>Rapport d'une réunion OMS de chercheurs (54 pages) . . . . . | 5,— |
| 557 | (1974) **Evaluation de certains additifs alimentaires**<br>Dix-huitième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (39 pages) . . . . . | 5,— |
| 558 | (1974) **Les services infirmiers des collectivités**<br>Rapport d'un comité d'experts de l'OMS (31 pages) . . . . . | 4,— |
| 559 | (1974) **Nouvelles conceptions en matière de statistiques sanitaires**<br>Rapport de la Deuxième Conférence internationale des Commissions nationales de statistiques démographiques et sanitaires (43 pages) . . . | 5,— |
| 560 | (1975) **Dangers des pesticides pour l'homme : méthodes chimiques et biochimiques d'évaluation**<br>Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS (27 pages) . . . . . | 6,— |

| N° | | Frs. |
|---|---|---|
| 561 | **(1975) Ecologie des vecteurs et lutte antivectorielle en santé publique**<br>Vingt et unième rapport du Comité OMS d'experts des Insecticides (38 pages) . . . . . | 6,— |
| 562 | **(1975) Services relatifs aux urgences cardiovasculaires**<br>Rapport d'un comité d'experts de l'OMS (138 pages) . . . . . | 10,— |
| 563 | **(1975) Guide pour l'évaluation des médicaments à usage médical**<br>Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS (66 pages) . . . . . | 7,— |
| 564 | **(1975) Organisation des services de santé mentale dans les pays en voie de développement**<br>Seizième rapport du Comité OMS d'experts de la Santé mentale (43 pages) . . . . . | 6,— |
| 565 | **(1975) Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique**<br>Vingt-sixième rapport (80 pages) . . . . . | 7,— |
| 566 | **(1975) Création et organisation des écoles de médecine**<br>Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS (45 pages) . . . . . | 6,— |
| 567 | **(1975) Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux préparations pharmaceutiques**<br>Vingt-cinquième rapport (120 pages) . . . . . | 9,— |
| 568 | **(1975) Les effets du tabac sur la santé**<br>Rapport d'un comité d'experts de l'OMS (108 pages) . . . . . | 9,— |
| 569 | **(1975) Evaluation des activités de planification familiale menées dans les services de santé**<br>Rapport d'un comité d'experts de l'OMS (72 pages) . . . . . | 7,— |
| 570 | **(1975) L'hépatite virale**<br>Rapport d'une réunion de l'OMS (54 pages) . . . . . | 7,— |
| 571 | **(1975) Détection précoce des altérations de la santé résultant de l'exposition professionnelle**<br>Rapport d'un groupe d'étude de l'OMS (90 pages) . . . . . | 8,— |
| 572 | **(1975) Formation des professionnels de la santé aux actions d'éducation et de traitement en sexualité humaine**<br>Rapport d'une réunion de l'OMS (35 pages) . . . . . | 6,— |
| 573 | **(1975) Contribution de la profession vétérinaire à l'action de santé publique**<br>Rapport d'un comité mixte FAO/OMS d'experts de la santé publique vétérinaire (90 pages) . . . . . | 8,— |
| 574 | **(1975) Résidus de pesticides dans les produits alimentaires**<br>Rapport de la Réunion conjointe FAO/OMS de 1974 (40 pages) . . . | 6,— |
| 575 | **(1975) Progrès dans les méthodes de régulation de la fécondité**<br>Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS (48 pages) . . . . . | 6,— |
| 576 | **(1975) Evaluation de certains additifs alimentaires, colorants, épaississants, condensats de fumées et autres substances**<br>Dix-neuvième rapport du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (24 pages) . . . . . | 5,— |
| 577 | **(1975) Evaluation de l'aptitude des drogues à engendrer la dépendance et de leur potentiel d'induction de la dépendance**<br>Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS (55 pages) . . . . . | 7,— |
| 578 | **(1975) Dosage radioimmunologique des hormones en vue des essais cliniques d'agents de régulation de la fécondité dans les pays en voie de développement**<br>Rapport d'une réunion OMS d'experts (26 pages) . . . . . | 5,— |
| 579 | **(1975) Les progrès en immunologie du paludisme**<br>Rapport d'un groupe scientifique de l'OMS (74 pages) . . . . . | 7,— |

# PUBLICATIONS DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

## ABONNEMENTS ET PRIX POUR 1976

### Abonnement global

L'abonnement global s'étend à toutes les publications de l'OMS, c'est-à-dire à toutes celles que comprend l'abonnement combiné IV et, en outre, à la *Série de Monographies*, aux publications offset et aux publications hors série, y compris les volumes — mais non les diapositives — de la Classification histologique internationale des tumeurs et à l'exclusion des publications du centre international de Recherche sur le Cancer.

Fr. s. 950.—

### Abonnements combinés

Des prix spéciaux sont prévus pour les abonnements combinés à certaines publication

| *Abonnement* | | |
|---|---|---|
| I | *Bulletin, Chronique, Série de Rapports techniques* et *Cahiers de Santé publique* | Fr. s. 290.— |
| II | *Annuaire de Statistiques sanitaires mondiales* et *Rapport de Statistiques sanitaires mondiales* | Fr. s. 220.— |
| III | *Annuaire de Statistiques sanitaires mondiales, Rapport de Statistiques sanitaires mondiales* et *Relevé épidémiologique hebdomadaire* | Fr. s. 300.— |
| IV | *Bulletin, Chronique, Série de Rapports techniques, OMS. Série « Additifs alimentaires », OMS. Série « Résidus de Pesticides », Cahiers de Santé publique, OMS. Publications offset, Actes officiels, Recueil international de Législation sanitaire, Rapport de Statistiques sanitaires mondiales, Annuaire de Statistiques sanitaires mondiales, Relevé épidémiologique hebdomadaire* et *Santé du Monde* | Fr. s. 750.— |

Le Service de Distribution et de Vente de l'OMS se fera un plaisir d'indiquer le prix de toute autre combinaison d'abonnements que l'on pourrait désirer.

### Abonnements individuels

| | |
|---|---|
| *Bulletin*, vols. 53 et 54 (12 numéros) | Fr. s. 180.— |
| *Chronique*, vol. 30 (12 numéros) | Fr. s. 35.— |
| *Recueil International de Législation sanitaire*, vol. 27 (4 numéros) | Fr. s. 70.— |
| *Série de Rapports techniques* | Fr. s. 90.— |
| *OMS, Série « Additifs alimentaires »* | Fr. s. 24.— |
| *OMS, Série « Résidus de Pesticides »* | Fr. s. 24.— |
| *Actes officiels* | Fr. s. 90.— |
| *Rapport de Statistiques sanitaires mondiales*, vol. 29 (12 numéros) | Fr. s. 100.— |
| *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 51e année (52 numéros) | Fr. s. 90.— |
| *Certificats de vaccination exigés dans les voyages internationaux* | Fr. s. 16.— |
| *Santé du Monde*, vol. 29 | Fr. s. 25.— |

### Abonnement aux publications du Centre international de Recherche sur le Cancer

(disponibles uniquement en anglais)

| | |
|---|---|
| *Annual Report, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, et *IARC Scientific Publications* | Fr. s. 300.— |

Les abonnements combinés peuvent être souscrits auprès des dépositaires des publications de l'OMS, pour l'année civile (*du 1er janvier au 31 décembre*) seulement. Prix sujets à modification sans préavis.

* * *

*Des numéros spécimens de périodiques et un catalogue seront envoyés gratuitement sur demande*

**Les publications de l'OMS peuvent être commandées, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un libraire, aux adresses suivantes :**

| | |
|---|---|
| AFRIQUE DU SUD | Van Schaik's Bookstore (Pty) Ltd, P.P. Box 724, PRETORIA. |
| ALGÉRIE | Société Nationale d'Edition et de Diffusion, 3 bd Zirout Youcef, ALGER. |
| ALLEMAGNE, RÉPUBLIQUE FÉDÉRALE D' | Govi-Verlag GmbH. Ginnheimerstrasse 20, Postfach 5360, 6236 ESCHBORN — W. E. Saarbach, Postfach 1510, Follerstrasse 2, 5 COLOGNE 1 — Alex. Horn, Spiegelgasse 9, Postfach 3340, 62 WIESBADEN. |
| ARGENTINE | Libreria de las Naciones, Cooperativa Ltda, Alsina 500, BUENOS AIRES — Editorial Sudamericana S.A., Humberto 1º 545, BUENOS AIRES. |
| AUSTRALIE | Mail Order Sales, Australian Government Publishing Service, P.O. Box 84, CANBERRA, A.C.T. 2600; *or over the counter from* Australian Government Publications and Inquiry Centres at: 113 London Circuit, CANBERRA CITY; 347 Swanston Street, MELBOURNE; 309 Pitt Street, SYDNEY; Mr. Newman House, 200 St. George's Terrace, PERTH; Industry House, 12 Pirie Street, ADELAIDE; 156-162 Macquarie Street, HOBART — Hunter Publications, 58A Gipps Street, COLLINGWOOD, Vic. 3066. |
| AUTRICHE | Gerold & Co., I. Graben 31, VIENNE 1. |
| BANGLADESH | Représentant de l'OMS, G.P.O. Box 250, DACCA 5. |
| BELGIQUE | Office international de Librairie, 30 avenue Marnix, BRUXELLES. |
| BIRMANIE | *voir* Inde, Bureau régional de l'OMS. |
| BRÉSIL | Biblioteca Regional de Medicina GMS/OPS, Unidad de Venta de Publicaciones, Caixa Postal 20.381, Vila Clementino, 01000 SÃO PAULO — S.P. |
| CANADA | Information Canada Bookstore, 171 Slater Street, OTTAWA, Ontario K1A 0S9; Main Library, University of Calgary, CALGARY, Alberta; 1683 Barrington Street, HALIFAX, N.S. B3J 1Z9; 640 Ste Catherine West, MONTRÉAL, Québec H3B 1B8; 221 Yonge Street, TORONTO, Ontario M5B 1N4; 800 Granville Street, VANCOUVER, B.C. V6Z 1K4; 393 Portage Avenue, WINNIPEG, Manitoba R3B 2C6. *Pour les commandes postales :* 171 Slater Street, OTTAWA, Ontario K1A 0S9. |
| CHINE | China National Publications Import Corporation, P.O. Box 88, PÉKIN. |
| CHYPRE | MAM, P.O. Box 1674, NICOSIE. |
| COLOMBIE | Distrilibros Ltd, Pío Alfonso García, Carrera 4a, Nos 36-119, CARTHAGÈNE. |
| COSTA RICA | Imprenta y Libreria Trejos S.A., Apartado 1313, SAN JOSÉ. |
| DANEMARK | Ejnar Munksgaard, Ltd, Nørregade 6, COPENHAGUE. |
| ÉGYPTE | Nabaa El Fikr Bookshop, 55 Saad Zaghloul Street, ALEXANDRIE — Anglo Egyptian Bookshop, 165 Mohamed Farid Street, LE CAIRE. |
| EL SALVADOR | Libreria Estudiantil, Edificio Comercial B Nº 3, Avenida Libertad, SAN SALVADOR. |
| ÉQUATEUR | Libreria Cientifica S.A., P.O. Box 362, Luque 223, GUAYAQUIL. |
| ESPAGNE | Comercial Atheneum S.A., Consejo de Ciento 130-136, BARCELONE 15; General Moscardó 29, MADRID 20 — Libreria Diaz de Santos, Lagasca 95, MADRID 6. |
| ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE | *Pour toute commande hors abonnement :* Q Corporation, 49 Sheridan Avenue, ALBANY, NY 12210. *Abonnements :* les demandes d'abonnement doivent être accompagnées d'un chèque au nom de Chemical Bank, NEW YORK, Account World Health Organization, et envoyées à World Health Organization, P.O. Box 5284, Church Street Station, NEW YORK, NY 10249. La correspondance concernant les abonnements doit être adressée à l'Organisation mondiale de la Santé, Service de Distribution et de Vente, 1211 GENÈVE 27, Suisse. *Les publications sont également disponibles auprès de* United Nations Bookshop, NEW YORK, NY 10017 (*vente au détail seulement*). |
| FIDJI | Représentant de l'OMS, P.O. Box 113, SUVA. |
| FINLANDE | Akateeminen Kirjakauppa, Keskuskatu 2, HELSINKI 10. |
| FRANCE | Librairie Arnette, 2, rue Casimir-Delavigne, PARIS 6e. |
| GRÈCE | G. C. Eleftheroudakis S.A., Librairie internationale, rue Nikis 4, ATHÈNES (T. 126). |
| HAÏTI | Max Bouchereau, Librairie « A la Caravelle », Boîte postale 111-B, PORT-AU-PRINCE. |
| HONGRIE | Kultura, P.O.B. 149, BUDAPEST 62 — Akadémiai Könyvesbolt, Váci utca 22, BUDAPEST V. |
| INDE | Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, World Health House, Indraprastha Estate, Ring Road, NEW DELHI 1 — Oxford Book & Stationery Co., Scindia House, NEW DELHI; 17 Park Street, CALCUTTA 16 (Sous-agent). |
| INDONÉSIE | *voir* Inde, Bureau régional de l'OMS. |
| IRAN | Iranian Amalgamated Distribution Agency, 151 Khiaban Soraya, TÉHÉRAN. |
| IRLANDE | The Stationery Office, DUBLIN. |
| ISLANDE | Snaebjørn Jonsson & Co., P.O. Box 1131, Hafnarstraeti 9, REYKJAVIK. |
| ISRAËL | Heiliger & Co., 3 Nathan Strauss Street, JÉRUSALEM. |
| ITALIE | Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, TURIN; Via Lamarmora 3, MILAN. |
| JAPON | Maruzen Co. Ltd, P.O. Box 5050, TOKYO International, 100-31. |
| KENYA | The Caxton Press Ltd, Head Office : Gathani House, Huddersfield Road, P.O. Box 1742, NAIROBI. |

Prix : Fr. s. 7.—

Prix sujets à modification sans préavis.

Les publications de l'OMS peuvent être commandées, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un libraire, aux adresses suivantes:

| | |
|---|---|
| KOWEÏT | The Kuwait Bookshops Co. Ltd, Thunayan Al-Ghanem Bldg., P.O. Box 2942, Koweït. |
| LIBAN | Documenta Scientifica/Redico, P.O. 5641, BEYROUTH. |
| LUXEMBOURG | Librairie du Centre, 49 bd Royal, LUXEMBOURG. |
| MALAISIE | Représentant de l'OMS, Room 1004, Fitzpatrick Building, Jalan Tun Chulan, KUALA LUMPUR 03-02. — Jubilee (Book) Store Ltd, 97 Jalan Tunku Abdul Rahman, P.O. Box 629, KUALA LUMPUR. — Parry's Book Center, K. L. Hilton Hotel, KUALA LUMPUR. |
| MAROC | Editions La Porte, 281 avenue Mohammed V, RABAT. |
| MEXIQUE | La Prensa Médica Mexicana, Ediciones Científicas, Paseo de las Facultades 26, MEXICO 20, D.F. |
| MONGOLIE | *voir* Inde, Bureau régional de l'OMS. |
| NÉPAL | *voir* Inde, Bureau régional de l'OMS. |
| NIGÉRIA | University Bookshop Nigeria Ltd, University of Ibadan, IBADAN. |
| NORVÈGE | Johan Grundt Tanum Boknandel, Karl Johansgt. 43, OSLO 1. |
| NOUVELLE-ZÉLANDE | Government Printing Office, Government Bookshops at: Rutland Street, P.O. Box 5344, AUCKLAND; 130 Oxford Terrace, P.O. Box 1721, CHRISTCHURCH; Alma Street, P.O. Box 857, HAMILTON; Princes Street, P.O. Box 1104, DUNEDIN; Mulgrave Street, Private Bag, WELLINGTON — R. Hill & Son Ltd, Ideal House, Cnr. Gillies Avenue & Eden Street, Newmarket, AUCKLAND S.E. 1. |
| OUGANDA | *voir adresse sous* KENYA. |
| PAKISTAN | Mirza Book Agency, 65 Shahrah Quaid-E. Azam, P.O. Box 729, LAHORE 3. |
| PARAGUAY | Agencia de Librerías Nizza S.A., Estrella N° 721, ASUNCIÓN. |
| PAYS-BAS | N. V. Martinus Nijhoff's Boekhandel en Uitgevers Maatschappij, Lange Voorhout 9, LA HAYE. |
| PÉROU | Distribuidora Inca S.A., Apartado 3115, Emilio Althaus 470, LIMA. |
| PHILIPPINES | Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, P.O. Box 2932, MANILLE — The Modern Book Company Inc., P.O. Box 632, 926 Rizal Avenue, MANILLE. |
| POLOGNE | Składnica Księgarska, ul. Mazowiecka 9, VARSOVIE (*sauf périodiques*) — RKWZ Ruch, ul. Wronia 23, VARSOVIE (*périodiques seulement*). |
| PORTUGAL | Livraria Rodrigues, 186 Rua Aurea, LISBONNE. |
| RÉPUBLIQUE DE CORÉE | Représentant de l'OMS, Central P.O. Box 240, SÉOUL. |
| RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE ALLEMANDE | Buchhaus Leipzig, Postfach 140, 701 LEIPZIG. |
| RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE POPULAIRE LAO | Représentant de l'OMS, P.O. Box 343, VIENTIANE. |
| RÉP.-UNIE DE TANZANIE | *voir adresse sous* KENYA. |
| ROYAUME-UNI | H.M. Stationery Office: 49 High Holborn, LONDRES WC1V 6HB; 13a Castle Street, EDIMBOURG EH2 3AR; 109 St Mary Street, CARDIFF CF1 1JW; 80 Chichester Street, BELFAST BT1 4 JY; Brazennose Street, MANCHESTER M60 8AS; Broad Street, BIRMINGHAM B1 2HE; 50 Fairfax Street, BRISTOL BS1 3DE. *Toutes les commandes postales doivent être adressées de la façon suivante*: P.O. Box 569, Londres SE1 9 NH. |
| SINGAPOUR | Représentant de l'OMS, 144 Moulmein Road, G.P.O. Box 3457, SINGAPOUR. |
| SRI LANKA | *voir* Inde, Bureau régional de l'OMS. |
| SUÈDE | Aktiebolaget C.E. Fritzes Kungl. Hovbokhandel, Fredsgatan 2, STOCKHOLM 16. |
| SUISSE | Medizinischer Verlag Hans Huber, Länggass Strasse 76, 3012 BERNE 9. |
| TCHÉCO-SLOVAQUIE | Artia, Smecky 30, 111 27 PRAGUE 1. |
| THAÏLANDE | *voir* Inde, Bureau régional de l'OMS. |
| TUNISIE | Société Tunisienne de Diffusion, 5 avenue de Carthage, TUNIS. |
| TURQUIE | Librairie Hachette, 469 avenue de l'Indépendance, ISTANBUL. |
| URSS | *Pour les lecteurs d'URSS qui désirent les éditions russes*: Kompomolskij prospect 18, Medicinskaja Kniga, Moscou — *Pour les lecteurs hors d'URSS qui désirent les éditions russes*: Kuznetskij most 18, Mezdunarodnaja Kniga, Moscou G-300. |
| VENEZUELA | Editorial Interamericana de Venezuela C.A., Apartado 50785, CARACAS — Libreria del Este, Av. Francisco de Miranda, 52, Edificio Galipán, CARACAS. |
| YOUGOSLAVIE | Jugoslovenska Knjiga, Terazije 27/II, BELGRADE. |

Dans les pays où un dépositaire n'a pas encore été désigné, les commandes peuvent être adressées également à l'Organisation mondiale de la Santé, Service de Distribution et de Vente, 1211 Genève 27, Suisse, mais le paiement doit alors être effectué en francs suisses, en livres sterling ou en dollars des Etats-Unis d'Amérique.