Promouvoir des suppléments de multiples vitamines/minéraux pour les femmes en âge de procréer dans les pays en développement

Sandra L. Huffman, Sc.D.
Jean Baker, M.P.H.
Jill Shumann, M.A., M.H.S.
Elizabeth R. Zehner, M.P.H.

LINKAGES

Promouvoir des suppléments de multiples vitamines/ minéraux pour les femmes en âge de procréer dans les pays en développement

Novembre 1998

Sandra L. Huffman, Sc.D.*
Jean Baker, M.P.H.*
Jill Shumann, M.A., M.H.S.**
Elizabeth R. Zehner, M.P.H.*

*Projet LINKAGES, Académie pour le Développement de l'Education
**Population Services International

Promouvoir des suppléments de multiples vitamines/minéraux pour les femmes en âge de procréer dans les pays en développement est une publication du Projet LINKAGES (allaitement maternel, alimentation complémentaire et programme de nutrition maternelle). LINKAGES est soutenu par G/PHN/HN, Agence des Etats-Unis pour le Développement international, dans le cadre de l'Accord de Collaboration No. HRN-A-00-97-00007-00 et est administré par l'Académie pour le Développement de l'Education. Les opinions exprimées ici incombent aux auteurs et de reflètent pas forcément les vues de l'Agence des Etats-Unis pour le Développement international.

Projet LINKAGES
Académie pour le Développement de l'Education
1825 Connecticut Avenue, NW
Washington DC, 20009
Tél : 202-884-8000
Fax : 202-884-8977
Courrier électronique : linkages@aed.org
Site web : www.linkagesproject.org

Population Services International
1120 19th Street, NW
Washington DC, 20036
Tél : 202-785-0072
Fax : 202-785-0120
Site web : www.psiwash.org

octobre 2000

Table des matières

Liste des sigles v

Remerciements vii

Résumé analytique ix

Introduction 1

Pourquoi la malnutrition en micronutriments est-elle une préoccupation chez les femmes des pays en développement ? 1
- Quelles sont les preuves de l'apport insuffisant en micronutriments chez les femmes ? 4
- Quelle est la prévalence des carences en micronutriments chez les femmes ? 5
- Quels sont les impacts des carences en micronutriments chez les femmes ? 5
  - Impact sur la santé des femmes 6
  - Impact sur la grossesse 7
  - Impact sur l'état sanitaire et nutritionnel des nourrissons allaités au sein 8

Quel est le rôle des multiples suppléments de micronutriments ? 9
- Est-ce que les multiples suppléments de micronutriments améliorent les niveaux nutritifs ? 9
- Quels sont les politiques et les programmes actuels concernant les suppléments ? 10

Quelles sont les questions à envisager lors du choix des suppléments de micronutriments ? 12
- Quelles normes de référence seront utilisées ? 12
- Quels sont les nutriments et les quantités qui seront inclus ? 13
- Quels sont les facteurs à envisager lors de l'achat de suppléments ? 17
  - Quels sont les suppléments disponibles actuellement ? 17
  - Quelles sont les questions d'innocuité dont il faut tenir compte ? 18
  - Quels sont les coûts relatifs des suppléments ? 19
    - Quelles sont les questions de qualité dont il faut tenir compte ? 20
    - Bonnes pratiques de fabrication 20
    - Interactions entre nutriments 21
    - Stockage et conditionnement 21
    - Normes de dissolution 21
    - Altération 21
  - Quels sont les facteurs qui influencent l'adhésion à la posologie recommandée ? 22

Conclusion 22

Références 24

Annexes

Annexe 1a : Comparaison des valeurs de référence des nutriments pour les femmes en âge de procréer 29

Annexe 1b : Comparaison des valeurs de référence des nutriments pour les femmes enceintes et allaitantes 30

Annexe 2 : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/ minéraux utilisés dans certains pays en développement 31

Annexe 3a : Nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/minéraux vendus par des organismes à but non lucratif 32

Annexe 3b : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/ minéraux aux Etats-Unis pour les femmes non enceintes 33

Annexe 3c : Nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/minéraux aux Etats-Unis et en Europe pour les femmes enceintes 34

Annexe 4a : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/ minéraux vendus en Bolivie pour les femmes en âge de procréer 35

Annexe 4b : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/ minéraux vendus en Bolivie pour des femmes enceintes 36

Annexe 4c : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/ minéraux vendus en Zambie 37

Annexe 5 : Formes de vitamines et de minéraux utilisés dans des cachets de vitamines avec minéraux et fourchettes de tolérance pour quantités indiquées 38

Annexe 6 : Limites supérieures des fourchettes sans risques pour la consommation quotidienne de nutriments 39

Annexe 7 : Suppléments de multiples micronutriments utilisés dans les études discutées dans ce document 41

Liste des sigles

AA	apport adéquat
CI	cardiopathie ischémique
CRN	Council on Responsible Nutrition
IC	intervalle de confiance
AAR	apport alimentaire de référence
AAESA	apport alimentaire estimé sûr et adéquat
FAO	Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture
FDA	Administration de l'Alimentation et des Médicaments
BPF	bonnes pratiques de fabrication
IDA	Association internationale des Dispensaires
IEC	information, éducation et communication
TMI	taux de mortalité infantile
IM	Institut de Médecine
UI	unité internationale
RCIU	retard de croissance intra-utérine
IPN	insuffisance pondérale à la naissance
NFOEA	niveau le plus faible observé des effets adverses
MS	Ministère de la Santé
NAS	National Academy of Sciences
PNOEA	pas de niveau observé des effets adverses
RPM	rupture prématurée des membranes
TQR	taux quotidiens recommandés d'éléments nutritifs (RDA aux Etats-Unis ou Recommended Dietary Allowances)
QAR	quantité alimentaire recommandée (Royaume-Uni)
ANR	apports nutritifs recommandés
RL	risque relatif
LS	limite supérieure tolérable
OMS	Organisation mondiale de la Santé

Remerciements

Les auteurs aimeraient remercier ceux qui ont fait les suggestions pour le contenu et les commentaires ou apporté des idées supplémentaires pour ce document, notamment David Alnwick, Martin Bloem, Laura Caulfield, Ian Darnton-Hill, Frances Davidson, Erin Deusch, Leslie Elder, Rae Galloway, Rainer Gross, Susie Harris, Luann Martin, José Mora, Alberto Nilson, Ellen Piwoz, Usha Ramakrishnan, Jay Ross, Werner Schultink, Roger Shrimpton, Al Sommer, Rebecca Stoltzfus, Paula Trumbo, Keith West et Ray Yip.

Nous tenons à faire mention du soutien de Susan Anthony et Mihira Karra de l'USAID pour la réalisation du présent document.

Ce document a été financé par le biais d'un accord de collaboration entre l'USAID et l'Académie pour le Développement de l'Education (AED) dans le cadre du Projet LINKAGES. Les partenaires de LINKAGES sont Population Services International, La Leche League International et Wellstart International.

Résumé analytique

Les femmes des pays en développement consomment souvent des niveaux inadéquats de micronutriments à cause d'un apport limité de produits animaux, de fruits, de légumes et d'aliments fortifiés. Des apports de micronutriments en dessous du taux recommandé augmentent le risque que court une femme d'avoir des carences, à savoir qu'elle ne dispose pas d'éléments nutritifs pour répondre aux besoins physiologiques nécessaires pour une bonne santé.

Les effets adverses des carences en vitamine A, en fer et en acide folique dont la cécité nocturne chez les femmes enceintes et allaitantes et l'anémie ferriprive sont bien connues. De faibles apports de ces éléments nutritifs et d'autres dont le zinc, le calcium, la riboflavine, B_6 et B_{12} comportent également des conséquences pour la santé des femmes, la grossesse et la santé ainsi que l'état nutritionnel des enfants allaités.

De multiples carences coexistent et, par conséquent, on se rend de plus en plus compte de l'avantage de suppléments de micronutriments multiples. Il est difficile de répondre aux besoins nutritifs uniquement par le régime alimentaire, surtout pour les femmes enceintes et celles dont la consommation de produits animaux, d'aliments fortifiés et de nourriture diversifiée est limitée. Apporter à ces femmes des suppléments sous forme de multiples vitamines et minéraux devrait être un volet d'une stratégie de micronutriments visant à améliorer les réserves de micronutriments chez les femmes des pays en développement. Toutefois, les responsables des programmes devraient se poser plusieurs questions avant de mettre en œuvre les programmes :

1) Quelles sont les normes de référence qui seront utilisées pour déterminer les niveaux nutritifs à inclure aux suppléments ?
2) Quels nutriments seront inclus et dans quelles quantités ?
3) Quels sont les facteurs à envisager en achetant les suppléments :
   a) disponibilité des suppléments
   b) innocuité
   c) coût des suppléments
   d) qualité
   e) acceptabilité et adhésion

Ces questions sont discutées et des directives sont fournies pour la sélection de suppléments appropriés pour les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer dans les pays en développement.

Introduction

La carence énergétique chronique et l'arrêt de croissance prématuré chez les femmes des pays en développement sont le résultat de la malnutrition pendant la croissance fœtale et l'enfance et de faibles apports d'énergie qui continuent à l'âge adulte pour un grand nombre de femmes. La malnutrition due à des carences en micronutriments peut venir d'un apport nutritif insuffisant pendant l'enfance, mais elle est essentiellement liée à des apports inadéquats courants. L'arrêt de croissance imputable à une malnutrition à un jeune âge ne peut plus être changé à l'âge adulte mais, par contre, on peut remédier à la malnutrition en micronutriments avec des avantages très importants pour la santé des femmes et des enfants.

Les modes alimentaires entraînent de faibles apports de plusieurs nutriments simultanément. Outre l'amélioration du régime alimentaire des femmes, les suppléments de multiples vitamines et minéraux devraient faire partie de toute stratégie visant à améliorer les réserves de micronutriments chez les femmes des pays en développement. Le présent document apporte aux responsables des programmes une information pour faciliter l'intégration de multiples suppléments de micronutriments aux programmes en vue d'améliorer la santé et l'état nutritionnel des femmes.

Pourquoi la malnutrition en micronutriments est-elle une préoccupation chez les femmes des pays en développement ?

C'est la mauvaise qualité alimentaire plutôt que la quantité qui est le principal déterminant de l'apport inadéquat en micronutriments chez les femmes des pays en développement (Allen et Ahluwalia, 1997). Les groupes à faibles revenus consomment la plupart de leurs calories à partir d'aliments de base à faible coût et moins à partir d'aliments chers tels que les produits animaux, les fruits et les légumes qui sont riches en micronutriments. L'Encadré 1 compare les apports pour les femmes aux Etats-Unis et ceux de plusieurs pays en développement.

La promotion des améliorations des apports alimentaires se fonde souvent sur l'inclusion de petites quantités d'aliments provenant d'animaux et davantage de fruits et de légumes (Underwood, 1994),

Encadré 1 : Quels sont les aliments généralement limités dans les régimes alimentaires des femmes des pays en développement ?

- Comparé à l'Europe et à d'autres pays industrialisés, le régime alimentaire des femmes dans les pays en développement comporte généralement moins de produits animaux. Par exemple, aux Etats-Unis, 60% de l'apport énergétique provient de produits animaux (Allen et al., 1992).
- Parmi les femmes enceintes d'une étude communautaire au Mexique, seuls 7% du total des calories provenaient des produits animaux. Les tortillas fournissaient 64% des calories, montrant bien le peu de diversité de régime alimentaire (Allen et al., 1992).
- Dans le cadre d'une étude corollaire en Egypte, les femmes enceintes ne consommaient que 17% des calories provenant de produits animaux et 35% des calories du pain traditionnel (Kirksey et al., 1992).
- Les fruits et les légumes, souvent, ne sont disponibles que pendant une partie de l'année ou de variété limitée. Par exemple, l'enquête nationale au Honduras constate que, parmi les ménages de la région la plus pauvre, le nombre moyen de plats de légumes par jour n'était que de 1,2 (Rogers et al., 1996).

Tableau 1. Vitamine A, zinc, calcium et folate pour un régime asiatique « relativement bon » répondant aux TQR pour la vitamine A

Aliment	Quantité	Vit.A UI	Zinc mg	Calc. mg	Folate g	Kcal
Riz (cuit)	3 tasses (525g)	0	1,63	99	21	598
Lentilles (cuites)	½ tasse (150g)	8	1,26	19	179	115
Pommes de terre	1 p de t (122g)	0	0,36	6	11	113
Pain avec farine	2 tranches (92g)					
complète/chapatti	1 chapatti (92g)	0	1,38	30	43	256
Huile	2 cuil à soupe (28g)	0	0,01	0	0	200
Poisson (bar)	1 morceau (100g)	115	0,83	103	17	146
Mangues	1 petite (100g)	3 894	0,04	10	14	65
Bananes	1 petite (101g)	81	0,16	6	19	93
Chou (vert)	100 g	7 400	0,24	72	13	28
Sucre	2 cuil à soupe (24g)	0	0	0	0	96
Total		**11 498**	**5,91**	**345**	**317**	**1 710**
Aliments riches en folate						
Oranges	1 grosse (184g)	377	0,13	74	56	86
Haricots Garbanzo	½ tasse (120g)	29	1,27	18	80	143
Epinards (cuits)	½ tasse (90g)	7 371	0,68	122	131	21
Aliments riches en zinc						
Bœuf	100 g	0	6,8	8	8	211
Foie de volaille	1 foie = 6 g	983	0,26	0,84	46	39
Aliments riches en calcium						
Lait de vache (entier)	1 tasse (244g)	307	0,9	291	12	150
Chou chinois	1 tasse (170g)	4 365	0,29	158	69	20
TQR femmes 25–50 ans		**8 000***	**12**	**1 000****	**400****	
TQR enceintes		**8 000***	**15**	**1 000****	**600****	
TQR lactation		**13 500***	**15**	**1 000****	**400****	

* La conversion de RE à UI se fonde sur 1 RE = 3,33 UI rétinol ; 1 RE = 10 UI de caroténoïde de provitamine A. Ce niveau de TQR suppose que la nourriture contient essentiellement de la bêta-carotène. **Les TQR publiés plus récemment sont indiqués : zinc et vitamine A sont les TQR de 1988 ; calcium et folate sont les TQR de 1999. Les TQR de 1998 fixent des niveaux d'apport moyen plutôt que les TQR pour le calcium.

tel que montré sur le Tableau 1. Le tableau présente un régime alimentaire « relativement bon » à base de riz et de blé, en Asie, pour des femmes consommant une quantité limitée de calories. Les aliments de base, y compris le riz, le blé, le mil, les pommes de terre et le maïs fournissent l'énergie et les protéines nécessaires mais peu de micronutriments, sauf s'ils sont fortifiés.

Le régime alimentaire du Tableau 1 comporte 41% de calories à partir des aliments de base et 9% seulement de produits animaux. Mais même ce régime risque d'être difficile à recommander sur l'ensemble de l'année à cause du caractère saisonnier des fruits (mangues) et du coût relativement élevé de certains aliments (poisson, lentilles) qui n'entrent pas dans la portée de ceux très pauvres. Ce régime alimentaire dépasse les taux recommandés en vitamine A (fournissant plus de 11 000 UI de vitamine A) mais des aliments supplémentaires riches en zinc, en calcium et en folate restent quand même nécessaires pour répondre aux TQR. Les produits animaux, tels que la viande rouge ou le foie sont nécessaires pour disposer d'une quantité suffisante de zinc et de fer. D'autres sources riches en calcium (tels que le chou chinois, le brocoli, les noisettes ou les produits laitiers) sont nécessaires dans ce régime alimentaire pour les besoins en calcium. D'autres légumes à feuille vert foncé (tels que les épinards ou les feuilles de

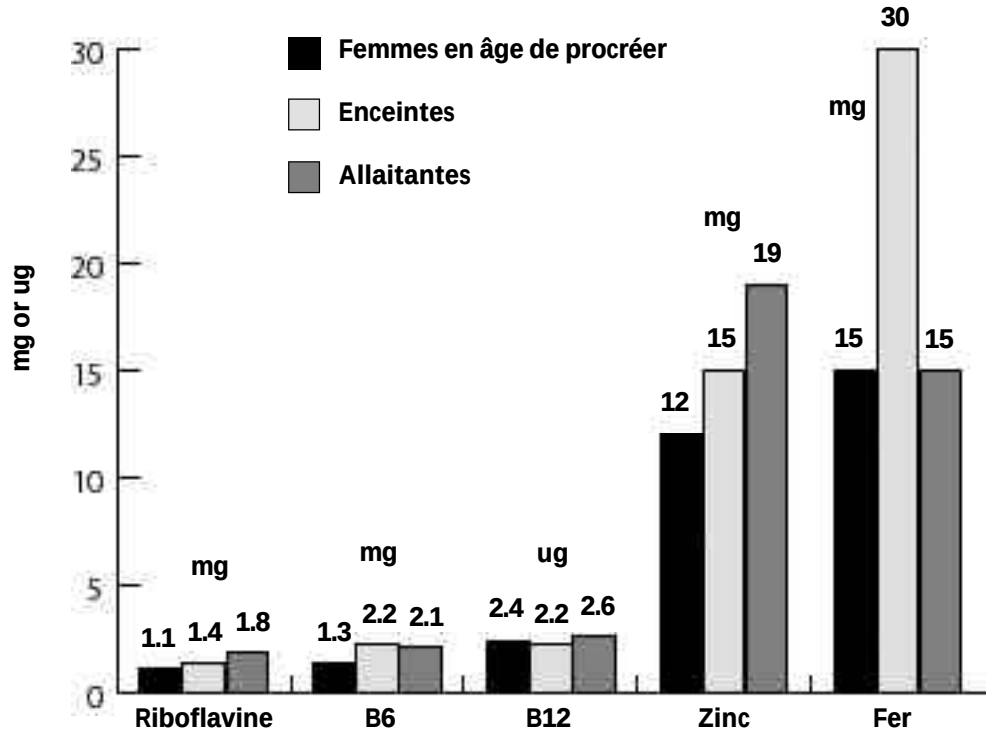
moutarde) sont nécessaires pour disposer d'une quantité suffisante de folate.

L'amélioration de l'apport en micronutriments par le biais d'approches alimentaires, régimes alimentaires diversifiés et consommation accrue d'aliments riches en micronutriments, relève d'une stratégie importante pour améliorer la santé des femmes. Mais, au vu des contraintes économiques, des moissons saisonnières, de la production limitée, du manque d'infrastructure pour la distribution des aliments produits dans d'autres régions et des modes de consommation alimentaire, il faut également trouver d'autres moyens d'améliorer les apports en micro-nutriments. Même au Royaume-Uni, un essai aléatoire de cas-témoins réalisé récemment montre que la fortification des aliments et l'utilisation de suppléments ont des effets plus avantageux sur les réserves de micronutriments que les améliorations du régime alimentaire (Cuskelly, McNulty et Scott, 1996).[1]

La fortification des aliments de base est de plus en plus utilisée pour améliorer l'apport en micronutriments mais un grand nombre d'éléments nutritifs absents des régimes alimentaires ne sont pas inclus dans les fortifiants pour des raisons techniques et autres.

Quand les pays déploient des efforts accrus de fortification, il existe un grand nombre de mesures logistiques et de contrôle de la qualité qui doivent être prises lorsqu'on veut ajouter et maintenir à des niveaux appropriés les fortifiants. Il est également nécessaire de vérifier que la population cible consomme des quantités suffisantes des produits fortifiés. Mais, même dans les pays industrialisés où l'on pratique depuis longtemps la fortification des aliments, vu les faibles apports de certains aliments et le nombre limité d'aliments qui sont fortifiés, des proportions très importantes de femmes consomment un niveau insuffisant de micronutriments.

Figure 1. Comparaisons des TQR pour les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes et qui allaitment



Note 1. Les femmes qui ont reçu des suppléments d'acide folique avaient des apports nettement plus importants d'acide folique que celles qui avaient reçu des aliments fortifiés, des aliments riches en folate, des conseils alimentaires sur la nourriture à consommer pour améliorer les réserves de folate ou les témoins. Les améliorations du point de vue folate des globules rouges étaient quatre à cinq fois plus élevées chez celles qui avaient reçu des suppléments ou aliments fortifiés que dans les groupes de folate alimentaire ou de conseil alimentaire. Mais ces deux derniers groupes avaient quand même de meilleurs taux de folate des globules rouges que les témoins.

Quelles sont les preuves de l'apport insuffisant en micronutriments chez les femmes ?

L'adéquation des régimes alimentaires pour les femmes est déterminée en comparant leurs apports nutritifs moyens aux niveaux recommandés, tels que les Taux recommandés d'éléments nutritifs (TQR) (Annexes 1a–1c). Les TQR sont calculés comme étant le taux moyen pour un nutriment + 2 écarts types. Ensuite, les apports moyens en micronutriments sont donnés comme pourcentages des TQR. Si l'apport moyen d'un groupe dépasse 100% des TQR, la probabilité qu'une personne de ce groupe a des apports inadéquats est très faible (moins de 3%). Au fur et à mesure que l'apport moyen de la population diminue en dessous des 100% des TQR, le risque de carence augmente chez les personnes.

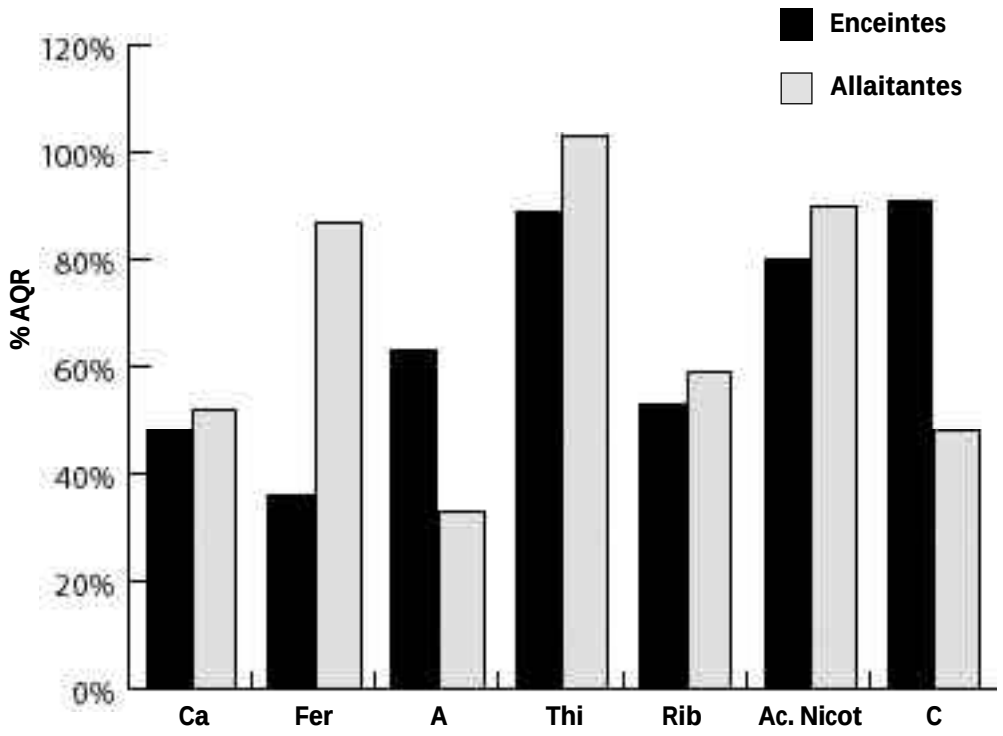
La Figure 1 compare les TQR les plus récents aux Etats-Unis pour les femmes en âge de procréer (25–50 ans), les femmes enceintes et les femmes qui allaitent. Tel que montré, les TQR augmentent nettement pendant la grossesse et l'allaitement pour plusieurs éléments nutritifs. Les régimes alimentaires d'un grand nombre des femmes des pays en développement n'arrivent pas à répondre, même aux TQR les plus faibles pour les femmes en âge de procréer. Il devient de plus en plus difficile de vérifier l'adéquation du régime alimentaire pour les femmes enceintes et qui allaitent avec des besoins plus élevés.

Des enquêtes nationales sur les apports alimentaires sont réalisées régulièrement aux Etats-Unis et en Europe mais elles sont moins courantes dans les pays en développement vu leur coût élevé et leur difficulté technique. Des études localisées ont été faites qui indiquent que

Encadré 2 : Quelles sont les preuves d'un apport insuffisant de micronutriments chez les femmes dans les pays en développement ?

- Au Mexique, au Pérou et en Argentine, une consommation inférieure aux deux tiers des TQR pour la **vitamine A** a été observée chez les femmes adolescentes ou adultes (Allen, 1993 ; CESNI, 1992 indiqué par Mora et Mora(a), OPS, 1998).
- Des études faites au Brésil, au Guatemala, au Mexique, en Inde, au Népal, au Nigeria, au Malawi, en Egypte et au Kenya indiquent des apports moyens inférieurs aux deux tiers de TQR pour le **zinc** (Gibson, 1994 ; Allen, 1993 ; Caulfield, Zavaleta, Shankar et Merialdi, 1998 ; Mora et Mora(b), OPS, 1998).
- L'OMS (1996) indique que plusieurs enquêtes alimentaires nationales montrent que les apports n'arrivent pas à répondre aux besoins en **zinc et en cuivre** pour la plupart des groupes d'âge en Afrique dans la région de la méditerranée orientale, en Asie du Sud-Est et dans le Pacifique occidental.
- En Afrique du Sud, les femmes indiennes et les femmes noires des zones rurales consommaient moins des deux tiers des TQR pour le **folate** (Robertson et al., 1997).
- L'apport alimentaire moyen de $\mathbf{B_6}$ était inférieur aux deux tiers des TQR pour les femmes enceintes et allaitantes en Egypte et au Kenya (McCullough et al., 1990 ; Neuman et al., 1992).
- Au Mexique et au Kenya, les femmes consommaient moins des deux tiers des TQR pour la vitamine $\mathbf{B_{12}}$ (Neuman et al., 1992).
- Au Mexique, en Egypte et au Kenya, les femmes consommaient moins des deux tiers des TQR pour la **riboflavine** (Allen, 1993 ; Neuman et al., 1992).
- Des apports de **calcium** inférieurs aux deux tiers des TQR étaient signalés en Colombie, en Thaïlande, en Jamaïque (Repke et Villar, 1991) et en Inde (Banji et Lakshmi, 1998).

Figure 2. Apport moyen de micronutriments chez les femmes en inde



Source: Banji & Lakshmi, 1998.

les faibles apports de micronutriments sont courants dans les régions pauvres. L'Encadré 2 présente des exemples de plusieurs études réalisées dans le monde montrant de faibles apports pour les adolescentes et les femmes adultes, pour plusieurs éléments nutritifs dont le fer, la vitamine A, le zinc, le folate, B_6, B_{12}, la riboflavine et le calcium.

La Figure 2 présente les résultats concernant les apports en micronutriments réunis par plusieurs enquêtes nationales réalisées par le Bureau national du Suivi de la Nutrition de l'Inde. Tel qu'on peut le voir, les femmes enceintes et qui allaitent ont de faibles apports de plusieurs nutriments, surtout le fer, la vitamine A, la riboflavine et le calcium (Banji et Lakshmi, 1998).

Quelle est la prévalence des carences en micronutriments chez les femmes ?

Lorsque les femmes ont des carences en micronutriments, elles ont de faibles niveaux de ce nutriment dans le sérum, les globules rouges ou les tissus. Quand la carence s'aggrave, des signes cliniques sont observés. Peu d'évaluations des carences en micronutriments par le biais d'enquêtes nationales ont été faites autres que pour le fer, l'iode et la vitamine A. Mais des données provenant d'études à plus petite échelle indiquent que des carences en micronutriments de zinc, de folate, B_6, B_{12} et de riboflavine sont courantes dans de nombreux groupes. L'Encadré 3 parle de certaines de ces études.

Quels sont les impacts des carences en micronutriments chez les femmes ?

Tel que discuté ci-dessus, le régime alimentaire inadéquat de nombreuses femmes de pays en développement entraîne un apport insuffisant de plusieurs éléments nutritifs. Conjuguées aux infections et infestations qui augmentent la demande d'éléments nutritifs, des

Encadré 3 : Quelle est la prévalence des carences en micronutriments chez les femmes ?

- Au moins 50 millions de femmes enceintes et 320 millions de femmes non enceintes dans les pays en développement sont anémiques suite essentiellement à la carence en **fer** (Stoltzfus, 1995).
- La carence en **iode** et le goitre chez les femmes se rencontrent encore dans de nombreuses parties de l'Inde et de l'Afrique et dans des parties isolées de l'Amérique latine et de l'Europe de l'Est.
- Au Népal, 20% des femmes enceintes et 27% des femmes du post-partum (West et al., 1997) ont un manque de **vitamine A** (en fonction du rétinol sérique < 20 g/dl). En Indonésie, 18% des femmes du post-partum avaient une carence en vitamine (< 70 mol/l). Une enquête nationale au Costa Rica constate que 25% des femmes urbaines et 31% des femmes rurales avaient de faibles niveaux de rétinol sérique (MS, tel qu'indiqué par Mora et Mora(a), OPS, 1998). La cécité nocturne a été observée au Népal chez 18% des femmes enceintes et 8% des femmes allaitantes (Katz et al., 1995) et au Bangladesh chez 1,3%-2,4% des femmes en âge de procréer (Bloem, DePee et Darnton-Hill, sous presse).
- En Indonésie, une étude des femmes du post-partum observe que 24% ont un manque de **zinc** (Wieringa et al., 1997) et une étude des femmes enceintes au Pérou constate que 60% (Caulfield et al., 1997a ; Caulfield et al., 1997b) avaient un manque de zinc (zinc plasmatique < 10,71 mol/l). En Egypte, 33% connaissaient une carence en zinc (< 8,5 mol/l) (Kirksey et al., 1994).
- La carence en **folate** relève d'un problème dans certaines parties de l'Inde, de l'Afrique de l'Ouest et du Burma (Sloan et al., 1992). Dans le cadre d'une étude faite au Kenya, 6%–8% de l'anémie au moment de la grossesse étaient imputables et une carence en folate chez les 48% de femmes enceintes qui étaient anémiques (Calloway, 1988).
- Un statut insuffisant de **vitamine B_6** a été observé en Egypte chez plus d'un tiers des femmes qui allaitaient en fonction de faibles concentrations dans le lait maternel (Kirksey et al., 1994).
- De faibles niveaux sériques de **vitamine B_{12}** ont été observés chez les femmes enceintes et allaitantes au Mexique et de faibles niveaux de **vitamine B_{12}** dans le lait maternel ont été signalés au Kenya (Allen, 1993). En Inde, la carence en vitamine B_{12} est répandue suite à la consommation limitée de produits animaux.
- La carence en **riboflavine** est jugée endémique en Gambie. Elle est courante dans d'autres parties de l'Afrique, dans l'ancienne Union soviétique, en Indonésie et en Chine (Powers, 1998). Des études faites par l'Institut national de Nutrition en Inde constate que plus des deux tiers des femmes manquaient de riboflavine (Banji et Lakshmi, 1998).

carences se présentent affectant la santé des femmes, leurs grossesses ainsi que la croissance, la santé et le développement des nourrissons allaités au sein.

Impact sur la santé des femmes

L'on connaît bien les impacts de la carence en fer et en iode sur la santé des femmes. La carence en fer affecte la fonction de plusieurs organes. Chez les femmes, elle diminue la capacité de travail (Yip et al., 1998) et, chez les adolescentes, elle entrave l'apprentissage (Watkins et Politt, 1998). La carence en iode est cause de goitre chez les femmes et elle inhibe le fonctionnement intellectuel (Fernald, 1998).

Des essais récents de cas-témoins avec placebo montrent les avantages des améliorations de réserve de vitamine A sur la santé des femmes. Des apports accrus de vitamine A

- ont diminué la gravité de la morbidité chez les femmes au Népal (West et al., 1997 ; Christian et al., 1997)
- ont diminué l'anémie chez les femmes enceintes et du post-partum au Népal (Stoltzfus et al., 1997) et chez les adolescentes en Indonésie (Angeles-Agdeppa et al., 1997) ; et
- ont diminué les taux du paludisme (*Plasmodium vivax)* chez les femmes au Népal (Stoltzfus et al., 1997).

Des apports accrus d'acide folique et de B_6 étaient associés, dans le cadre d'importantes études épidémiologiques, à un risque moindre de cardiopathie ischémique (CI) fatale et d'infarctus du myocarde non fatal et à un risque moindre d'artériosclérose chez les femmes (Rimm et al., 1998 ; Robinson et al., 1998). Au fur et à mesure que la morbidité et la mortalité chez les femmes imputables aux maladies coronaires augmentent dans les pays en développement, y compris dans de nombreuses parties de l'Amérique latine (Peña, 1995), ces avantages deviendront de plus en plus importants.

L'ostéoporose est un problème croissant alors qu'augmente l'âge moyen des populations de femmes dans les pays en développement. Les apports de calcium et de vitamine D pendant la vie des femmes sont particulièrement importants.

- Un essai cas-témoin avec placebo sur la supplémentation en calcium (1 000 mg de carbonate de calcium) chez les femmes du post-partum aux Etats-Unis constatait une diminution de la perte d'os ou une densité accrue des vertèbres lombaires chez les femmes du post-partum, bien que cela n'affecte pas la masse totale des os ou la densité minérale des os de la partie inférieure du bras (Kalkwarf et al., 1997).

Il existe également des avantages indirects liés à l'amélioration des réserves de micronutriments pour la santé des femmes. La diminution de l'anémie permet une plus grande productivité, d'où des revenus accrus et des améliorations générales aux niveaux du régime alimentaire, des soins de santé et de l'hygiène. Des niveaux améliorés de B_6 et de fer chez les mères leur permettent de mieux s'occuper de leurs enfants, avec tous les avantages qui en découlent pour la santé et le développement de ces derniers. Par exemple, en Egypte, des mères qui manquaient de vitamine B_6 répondaient moins aux vocalisations de leurs enfants, montraient moins d'interventions efficaces en cas de problèmes de l'enfant et étaient plus susceptibles de faire appel aux grands frères et aux grandes sœurs que les mères qui avaient de meilleures réserves de vitamine B_6 (McCullough et al., 1990).

Impact sur la grossesse

Ramakrishman et al. (1998) récapitulent la relation entre les micronutriments et la grossesse dans le cadre d'un examen récent. Ils avancent de solides faits provenant d'essais aléatoires avec des cas-témoins montrant que les suppléments de zinc et de magnésium améliorent le poids à la naissance et diminuent le risque de naissances prématurées et que les suppléments de calcium améliorent le poids à la naissance et diminuent les naissances prématurées et la prééclampsie, surtout dans les groupes à hauts risques. En fonction des résultats épidémiologiques, ils suggèrent que plusieurs autres éléments nutritifs affectent la grossesse et son aboutissement (y compris l'IPN, les naissances prématurées, la rupture prématurée des membranes [RPM], le décès fœtal et la prééclampsie). Ces nutriments sont le fer, l'iode, la vitamine A, l'acide folique, la vitamine B_6, la vitamine B_{12} et la vitamine D.

Un examen des interventions dans le cadre d'essais aléatoires avec cas-témoins et leur effet sur la prévention du retard de croissance intra-utérine (RCIU) a été réalisé récemment par l'Organisation mondiale de la Santé (de Onis et al., 1998). Seuls deux essais de fer, quatre de zinc, deux de magnésium, cinq de cal-

cium, cinq de folate et un de vitamine D ont été jugés d'une conception adéquate par les auteurs en vue d'évaluer les impacts. Seuls six de ces 19 essais ont été faits dans des pays en développement où le statut initial en micronutriments est probablement pire que dans les pays développés. Les auteurs observent que les suppléments de folate semblent diminuer l'incidence de l'insuffisance pondérale à la naissance et que les suppléments de zinc et de magnésium peuvent avoir des effets bénéfiques qu'il convient d'étudier davantage.

Les essais aléatoires avec cas-témoins ont examiné les effets de doses quotidiennes de calcium chez les femmes enceintes (Bucher et al., 1996). Des analyses récentes de la base de données de Cochrane des essais aléatoires de cas-témoins chez les femmes enceintes consommant de *faibles* apports de calcium (< 900 mg/jour) constatent que les améliorations de la santé maternelle étaient nettement meilleures que l'impact de la supplémentation en calcium observé chez des femmes ayant des apports *élevés* de calcium (Villar et Belizan, sous presse). Chez les femmes avec de faibles apports initiaux de calcium, le risque de tension artérielle élevée était diminué de moitié (risque relatif (RR) = 0,49 ; intervalle de confiance (IC) 95% 0,38-0,62). Le risque de prééclampsie était également diminué (RR = 0,32 ; IC 95% 0,21-0,49). Chez les femmes courant un risque élevé d'hypertension, on note également une réduction importante d'accouchements prématurés (RR = 0,42 ; IC 95% 0,23-0,78).

La recherche au Népal montre que la **mortalité maternelle** a diminué d'environ la moitié chez les femmes qui ont reçu de la vitamine A pendant au moins trois mois avant et pendant la grossesse (West et al., 1997 ; UNICEF, 1998). Dans l'étude faite au Népal, la prévalence de **l'anémie ferriprive** au moment de la grossesse (hémoglobine < 11 g/dl) a été diminuée, passant de 76% chez les témoins à 69% chez celles recevant de la **vitamine A** (Stoltzfus et al., 1997).

L'amélioration du niveau de **folate** avant la grossesse est corrélée à des réductions de malformation des tubes médullaires (tels que spina bifida). D'après les estimations, plus de 200 000 cas de telles malformations dans le monde pourraient être évitées si l'on améliore les réserves de folate chez les mères avant la grossesse (Molinari, 1993). Dans le Nord de la Chine, l'on estime que 10% du taux de mortalité infantile (TMI) est dû à des malformations des tubes médullaires. En Afrique du Sud, des taux élevés (6/1 000 en 1986 dans le Transkei et 3,6/1 000 dans la province du Nord) ont été signalés (Robertson et al., 1997). Des essais aléatoires avec cas-témoins au Royaume-Uni, en Hongrie, en Israël, en Australie, au Canada, en Russie et en France ont permis de diminuer les malformations des tubes médullaires avec un effet protecteur de 72% (Groupe de Recherche sur l'Etude des Vitamines MRC, 1991 ; Czeizel et Dudás, 1992). D'autres études ont montré les avantages des multiples suppléments pour prévenir les cas de division du voile du palais et autres types de malformations congénitales (Li et al., 1995 ; Shaw et al., 1995 ; Yang et al., 1997). L'amélioration du statut en micronutriments, surtout le taux de folate, avant la grossesse, aiderait donc à diminuer la mortalité infantile par le biais de la réduction de ces malformations.

De multiples suppléments peuvent également être bénéfiques aux femmes séropositives. Lorsque des suppléments étaient donnés à des femmes enceintes séropositives en Tanzanie dans le cadre d'un essai aléatoire avec cas-témoins, le risque d'insuffisance pondérale à la naissance a diminué de 44%, les naissances prématurées (< 34 semaines de gestation) de 39% et la petite taille pour l'âge gestationnel de 43% (Fawzi et al., 1998). Le rôle des suppléments dans la transmission du VIH aux nourrissons est en train d'être évalué mais l'on note des améliorations importantes du statut immunitaire maternel associé à la consommation de suppléments.

Impact sur l'état sanitaire et nutritionnel des nourrissons allaités au sein

Le statut en micronutriments chez les femmes qui allaitent affecte la qualité du lait maternel. Allen (1994) suggère le

classement de nutriments pour les femmes qui allaitent en fonction de leur relation avec la qualité du lait maternel.

Les carences en nutriments de première priorité (thiamine, riboflavine, vitamine A, B_6 et B_{12}, iode et sélénium) chez les femmes qui allaitent entraînent de faibles concentrations dans le lait maternel et comportent des effets négatifs sur les nourrissons. De meilleurs apports maternels de nutriments de première priorité ont pour résultat des concentrations plus élevées dans le lait maternel et un meilleur statut infantile puisque que les réserves fœtales de ces nutriments sont faibles et que le lait maternel représente la principale source de ces nutriments pour les nourrissons.

Les concentrations des nutriments de deuxième priorité (acide folique, vitamine D, calcium, fer, cuivre et zinc) dans le lait maternel sont relativement protégées pendant les carences maternelles et les concentrations dans le lait maternel sont peu affectées par la supplémentation maternelle. Mais la mère est particulièrement vulnérable pendant l'allaitement et la supplémentation postnatale bénéficie probablement plus à la mère qu'à son enfant.

L'amélioration de la prise de fer chez la mère pendant la grossesse peut améliorer le niveau de fer des nouveau-nés. Tel en a jugé un essai de cas-témoins avec placebo au Pérou qui constate que le transfert de fer aux nourrissons était nettement accru suite à la supplémentation des femmes enceintes avec 60 mg de fer (O'Brien et al., 1998).

Dans le cadre d'un essai aléatoire avec cas-témoins auprès de femmes enceintes de faible statut socioéconomique aux Etats-Unis, l'on constate que les suppléments de multiples vitamines accroissent les concentrations de B_6 et B_{12} et folate dans le lait maternel (Sneed, Zane et Thomas, 1981). Dans le cadre d'un prétest et post-test de suppléments contenant de la thiamine, de la riboflavine, de l'acide nicotinique et de la vitamine C chez les femmes qui allaitent en Gambie, le contenu vitaminique dans le lait maternel était amélioré en ce qui concerne ces nutriments (Prentice et al., 1983).

L'amélioration du taux de vitamine A pendant la grossesse et/ou l'allaitement accroît également le niveau de vitamine A du lait maternel, tel que le constatent des études faites au Bangladesh (Rice et al., 1997), en Indonésie (Stoltzfus et al., 1993 ; Tanuminhardjo et al., 1996) et au Guatemala (Arroyave et al., 1974).

Quel est le rôle des multiples suppléments de micronutriments ?

La discussion ci-dessus montre la prévalence de faibles apports concernant un grand nombre de micronutriments dans les pays en développement, les carences qui en découlent et leurs conséquences. La plupart des programmes de suppléments ont fourni jusqu'à présent du fer et de l'acide folique aux femmes enceintes et certains ont également distribué de la vitamine A ou du fer/acide folique aux femmes pendant le post-partum.

Mais il faudrait envisager l'utilisation de multiples suppléments car les femmes connaissent de multiples carences (Trowbridge et al., 1993). Le NAS (1998) suggère qu'une stratégie en vue de promouvoir une consommation accrue de multiples micronutriments simultanément serait plus efficace que la promotion de quelques-uns de ces éléments nutritifs. La combinaison de multiples micronutriments avec un seul mécanisme de distribution s'est avérée une manière efficace par rapport aux coûts d'arriver à de multiples avantages (Yip, 1997 ; Alnwick, 1998).

Est-ce que les multiples suppléments de micronutriments améliorent les niveaux nutritifs ?

La supplémentation des femmes avec un seul élément nutritif est un moyen efficace d'améliorer le niveau en micronutriments et représente une approche utilisée depuis longtemps en milieu clinique face à des carences. Mais certains remettent en question l'efficacité des éléments nutritifs combinés dans un

seul supplément à cause des interactions possibles des éléments nutritifs ou de l'interférence au niveau de leur absorption (Allen, 1998 ; Argiratos et Samman, 1994). Cette section récapitule les résultats d'essais aléatoires avec cas-témoins qui montrent que les suppléments combinés arrivent à améliorer le statut en micronutriments (voir Annexe 7).

- Les suppléments quotidiens de **vitamine A** (rétinol) avec du **fer** (fer-élément) ont accru le niveau d'hémoglobine et ont eu un impact plus important sur la réduction de l'anémie chez les femmes enceintes en Indonésie que le fer à lui seul (Suharno et al., 1993 ; Suharno et al., 1992).
- Un multiple supplément avec du fer, de la vitamine A et d'autres éléments nutritifs a permis de diminuer **l'anémie** et la carence en **vitamine A** chez des adolescentes en Indonésie[2] (Angeles-Agdeppa, 1997).
- Une boisson fortifiée par de multiples micronutriments donnée quotidiennement à des enfants en milieu scolaire en Tanzanie a permis d'améliorer nettement le **niveau de fer** (mesuré par la ferritine sérique) après six mois (Ash, Tatala, Frongillo et al., 1998).
- De multiples suppléments avec de la **vitamine A** ont fait augmenter le niveau de vitamine A du plasma à la naissance chez les femmes enceintes séropositives en Tanzanie (Fawzi et al., 1998).
- L'absorption du zinc et du fer pris ensemble est inhibée quand ils sont combinés (O'Brien et al., 1998) mais l'on constate des améliorations dans les taux de **fer** et de **zinc** chez les femmes enceintes recevant des suppléments au Pérou (Caulfield et al., 1997) et chez les enfants du Mexique (Rosado et al., 1997).
- Dans le cadre d'une étude faite au Mexique, des enfants ont été assignés aléatoirement en vue de recevoir une boisson (pendant cinq jours) par semaine contenant du zinc (20 mg de méthionine de zinc), du fer (20 mg de sulfate de fer), du zinc et du fer ou un placebo (Muños et al., 1997). Après 12 mois, les suppléments en zinc et fer (seuls ou pris ensemble) ont accru le **rétinol** plasmatique.
- De multiples suppléments contenant de **l'acide folique** ont accru le taux de folate chez les femmes en âge de procréer en Hongrie (Czeizel et Dudás, 1993).
- De multiples suppléments contenant de la vitamine B_6 ont accru les niveaux de B_6 chez des femmes qui allaitent aux États-Unis (Sneed et al., 1981).
- Des femmes qui allaitent en Gambie recevant du sulfate de fer plus de la **riboflavine** avaient un taux nettement plus élevé de fer plasmatique circulant et de réserves de fer (Powers, Bates et Lamb, 1985).

Quels sont les politiques et les programmes actuels concernant les suppléments ?

L'UNICEF a réuni des informations sur les politiques concernant la supplémentation en fer et en acide folique et la fortification en fer des produits de base. Des questionnaires ont été envoyés à 163 pays où l'UNICEF réalise des programmes et 57 d'entre eux ont répondu. Dans 49 des 57 pays (86%) (Dalmiya, 1998) ont adopté des politiques de distribution universelle de fer ou de fer/acide folique pendant la grossesse. La plupart des pays distribuent du fer sous forme de sulfate ferreux. La Thaïlande et Cuba distribuent du fumarate ferreux (Dalmiya, 1998). Dans certaines parties de l'Inde, du fer, de l'acide folique et de la vitamine B_{12} sont distribués aux femmes enceintes.

Bien qu'il existe des programmes dans le monde entier, l'efficacité des programmes de suppléments en fer/acide folique pour les femmes enceintes au moment de la grossesse a été remise en question (Yip, 1996). Les évaluations des programmes montrent jusqu'à présent que cette approche comporte des avantages limités. Outre la couverture limitée ou le manque d'adhésion au traitement, la priorité accordée aux femmes enceintes ne permet de couvrir qu'un temps très limité

Note 2. Des suppléments contenant du fer, de l'acide folique et des vitamines A et C permettent de diminuer l'anémie et l'avitaminose A lorsqu'ils sont pris tous les jours ou toutes les semaines. La dose quotidienne utilisée dans l'étude était de 60 g de fer et 750 g de rétinol. On a noté plus d'effets secondaires liés au fer dans le groupe quotidien.

et insuffisant pour diminuer la carence en fer. De plus, vu que les régimes alimentaires des pays en développement sont limités en ce qui concerne un grand nombre d'autres vitamines/minéraux essentiels nécessaires pour l'absorption, le transport, le métabolisme et l'utilisation du fer/acide folique, l'efficacité des efforts qui incluent uniquement ces nutriments est limitée même si ces efforts réussissent à accroître l'utilisation de suppléments dans le groupe cible.

L'utilisation du fer/folate pour les femmes pendant le post-partum a été notifiée par l'UNICEF pour quatre pays uniquement : Bangladesh, Pakistan, Oman et Bhutan.

Basé sur les comptes rendus des bureaux de terrain de l'UNICEF (UNICEF/OMS, 1995), des 78 pays où existe une carence en vitamine A, 46 d'entre eux ont des politiques visant à fournir aux mères du post-partum des suppléments de vitamine A en dose élevée. Mais, dans un cinquième seulement de tous les pays avec une carence et dans un tiers seulement de ceux avec des politiques, 10% des mères au moins avaient reçu des cachets de dose élevée après l'accouchement. Une enquête nationale faite récemment au Honduras dont les systèmes de santé publique couvrent de manière efficace les zones rurales indique que 13% seulement des femmes[3] avaient reçu un cachet de vitamine A de dose élevée pendant la période du post-partum (Sec. de Salud Publica, 1997). Même en cas de couverture plus élevée des femmes du post-partum, il est difficile d'augmenter les réserves de vitamine A avec cette approche réalisée une seule fois (Rice et al., 1997).

Seuls quelques pays fournissent de multiples suppléments de micronutriments par le biais du système de santé (voir Annexe 2). A Cuba un supplément multiple avec 35 mg de fer est fourni aux femmes enceintes. Lors des visites prénatales, les femmes enceintes au Honduras reçoivent un supplément prénatal de multiples vitamines/minéraux et un cachet de fer contenant 60 mg de fer (sulfate ferreux) (Caulfield, 1997c). Le contenu du supplément prénatal a changé ces dernières années et semble être choisi en fonction des devis que reçoit le Ministère de la Santé quand il fait les achats. Cuba est le seul pays qui distribue de multiples vitamines au sein de la population en réponse à l'épidémie de neuropathie liée à la carence en thiamine et autres micronutriments. La distribution nationale de suppléments aux Cubains de plus d'un an a commencé en 1993 (Macias-Matos et al., 1996).

Le Gouvernement des Etats-Unis recommande que toutes les femmes en âge de procréer consomment des suppléments quotidiens contenant 400 g d'acide folique (Oakley et al., 1998 ; Oakley et al., 1992). Les Etats-Unis recommandent également que les femmes enceintes consomment un supplément contenant 30 mg par jour de fer dès la première visite prénatale pour diminuer la carence en fer pendant la grossesse (Yip et al., 1998).

Il n'existe pas de politique reconnue aux Etats-Unis concernant l'utilisation de suppléments multiples, mais 98% des obstétriciens et gynécologues recommandent des suppléments à leurs patientes pendant la grossesse et 92% recommandent de manière spécifique des suppléments prénatals (Levine, 1993). L'Enquête nationale sur la Santé maternelle et infantile réalisée en 1986 constate que 81% des femmes ont consommé des suppléments lors de leur dernière grossesse (Yu et al., 1996).

Les Enquêtes sanitaires nationales collectent des informations auprès d'adultes aux Etats-Unis concernant l'utilisation de suppléments pendant l'année précédente. Lors de l'enquête de 1987, 51% de tous les adultes ont indiqué avoir consommé des suppléments de vitamines ou de minéraux pendant l'année dernière, 39% avaient pris un supplément pendant plus de deux jours le mois passé et 23% ont indiqué avoir consommé un supplément tous les jours pendant l'année passée (Subar et Block, 1990). Parmi le groupe d'âge des 25 à 34 ans, 15% d'hommes blancs et 23% de femmes blanches ont pris un supplément quotidien.

Note 3. Femmes vivant dans des ménages avec des enfants âgés de 12 à 71 mois ; 9% étaient enceintes au moment de l'enquête.

L'enquête de 1992 constate que 27% des femmes ont utilisé un supplément quotidien et que 20% ont pris des suppléments multiples quotidiens (Sleskinski et al., 1995).

Une enquête faite en 1983 en Australie constate que 37% des femmes prenaient régulièrement des suppléments (un supplément multiple de vitamine ou de minéraux au moins une fois par semaine) et que 13% étaient des utilisatrices irrégulières de suppléments (Truswell, 1985, tel qu'indiqué dans Schrijver et al., 1993). En Finlande, 14% des femmes ont utilisé des suppléments en 1985 et au Royaume-Uni, les études de marché constatent que 31% des adultes ont consommé des suppléments en 1984 (Schrijver et al., 1993).

Quelles sont les questions à envisager lors du choix des suppléments de micronutriments ?

La sélection d'un supplément approprié pour les femmes en âge de procréer demande que des décisions soient prises concernant les aspects suivants :

1) Quelles sont les normes de référence qui seront utilisées pour déterminer les niveaux de nutriments à inclure dans les suppléments ?
2) Quels sont les nutriments et dans quelles quantités doivent-ils être inclus ?
3) Quels sont les facteurs dont il faut tenir compte en achetant les suppléments ?
   a) disponibilité des suppléments
   b) innocuité
   c) coût des suppléments
   d) qualité
   e) acceptabilité et adhésion

Quelles normes de référence seront utilisées ?

Les normes de référence utilisées couramment pour évaluer l'adéquation des apports en micronutriments sont fixées par l'Institut de Médecine des Etats-Unis (National Academy of Sciences/National Research Council); le Panel du Royaume-Uni sur les valeurs de référence quotidiennes du Comité des Aspects médicaux de la Politique alimentaire (Royaume-Uni, Département de la Santé) et par l'Organisation mondiale de la Santé). Plusieurs autres pays européens, la Communauté européenne, le Canada et certains pays en développement tels que la Chine et l'Inde ont également déterminé des normes de références mais elles ne sont pas utilisées souvent pour des comparaisons internationales d'apports nutritifs au sein de la population.

Ces normes de références se fondent sur les éléments suivants :

1) Les besoins physiologiques pour des personnes en bonne santé (par âge, sexe et statut reproducteur) en fonction des :
   a) apports associés à l'absence de maladies dues à des carences ou pour guérir des maladies dues à des carences ;
   b) apports nécessaires pour maintenir un bon équilibre nutritif ; et
   c) apports nécessaires pour maintenir les niveaux circulant ou la saturation d'enzymes ou la concentration du nutriment dans les tissus (permettant les réserves de nutriments).
2) La biodisponibilité des nutriments (estimée comme la proportion d'éléments nutritifs consommés qui sont absorbés)
3) La nature du régime alimentaire
4) Les niveaux de toxicité du nutriment.

Au vu des nouvelles informations sur les avantages sanitaires des nutriments consommés à des niveaux plus élevés que les besoins physiologiques, certaines révisions des normes de référence tiennent compte actuellement de ces avantages (par exemple, le rôle de l'acide folique pour prévenir les malformations des tubes médullaires et les maladies cardiaques ischémiques).

Les taux quotidiens recommandés (TQR) d'éléments nutritifs aux Etats-Unis sont des recommandations conçues pour

des personnes en *bonne santé* aux Etats-Unis et, par conséquent, ils sous-estiment les besoins des populations dans les pays en développement. Les TQR aux Etats-Unis sont des normes spécifiques par âge et sexe et des valeurs séparées sont données pour les femmes enceintes et allaitantes. Les valeurs de référence les plus récentes publiées en 1998 concernent les apports alimentaires de référence (AAR) et les TQR et apports adéquats (AA) (IM, 1997 ; IM, 1998). Les apports adéquats se fondent sur les apports moyens qui semblent maintenir un état nutritionnel défini (IM, 1997) et qui sont utilisés lorsque les preuves scientifiques sont trop limitées pour établir les TQR.

Le Groupe sur les Valeurs alimentaires de référence du Royaume-Uni a revu, en 1991, ses quantités alimentaires recommandées (aussi connues sous le nom de TQR). A présent, le Royaume-Uni utilise le terme apport nutritif de référence (ANR) (Reference Nutrient Intake (RNI)) pour indiquer les taux recommandés d'un élément nutritif particulier (Département de la Santé, 1991).[4] L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) (OMS, 1996) ont fixé les limites inférieures et supérieures des fourchettes sans risques des apports moyens afin de répondre aux besoins individuels normatifs ou de base pour les oligo-éléments (tels que le zinc, le cuivre, le sélénium, l'iode, le magnésium, etc.).[5] L'OMS/FAO sont en train de revoir les normes pour d'autres micronutriments.[6]

L'Administration de l'Alimentation et des Médicaments aux Etats-Unis, faisant partie du Département de la Santé et des Services humains (HHS), fixe les taux pour les aliments transformés ou les suppléments alimentaires. Contrairement aux TQR, qui sont fixés par âge et sexe, un seul ensemble de valeurs de référence, l'apport quotidien de référence (AQR) (ou Reference Daily Intake (RDI)) est utilisé aux fins d'étiquetage (USDA, 1995).[7] Les apports se fondent sur les TQR de 1968 car, au moment où les besoins ont été établis pour la première fois, pour l'étiquetage, c'était les chiffres les plus récents disponibles. En général, les AQR sont fixés au niveau le plus élevé pour un sous-groupe au sein des TQR de 1968. Les multiples suppléments de vitamine et de minéraux sont indiqués en fonction du pourcentage des AQR (appelé les valeurs de référence quotidiennes ou les valeurs quotidiennes).

L'Annexe 1a–1b compare les AQR, les TQR, les ANR et les valeurs de l'OMS pour les femmes en âge de procréer, les femmses enceintes et celles qui allaitent.

Quels sont les nutriments et les quantités qui seront inclus ?

Vu qu'il n'existe pas d'accord international sur les niveaux de nutriments qui devraient être inclus comme suppléments, nous suggérons la composition de suppléments indiquée sur le Tableau 2 pour les femmes en âge de procréer. Cette formule est conforme partiellement aux niveaux d'AQR des Etats-Unis car les normes américaines sont souvent utilisées par les fabricants de suppléments pour déterminer leurs formules. Par conséquent, ces niveaux sont davantage disponibles dans des suppléments déjà fabriqués et vendus aux Etats-Unis et dans d'autres parties de l'hémisphère occidental.

Certains niveaux ont été modifiés pour tenir compte de révisions récentes dans les TQR aux Etats-Unis dont ne tiennent pas compte les AQR aux Etats-Unis. Au vu du problème répandu que représente la carence en fer dans les pays en développement, nous suggérons 27 mg de fer plutôt que l'AQR de 18 mg. Ce niveau est plus faible que le niveau recommandé de 60 mg de supplémentation prophylactique de fer chez les femmes en âge de procréer dans les zones connaissant une prévalence élevée de carence en fer (Stoltzfus et Dreyfuss, 1998). Mais le fer prophylactique est recommandé quotidiennement pour une période de un à trois mois et le supplément proposé devrait être pris quotidiennement sur des périodes plus longues. Le niveau de 27 mg diminue le risque d'empoisonnement accidentel avec du fer chez les jeunes enfants et est conforme aux réglementa-

Note 4. Les ANR sont définis comme la quantité suffisante ou plus que suffisante pour répondre aux besoins nutritifs de pratiquement toutes les personnes en bonne santé et, par conséquent, dépassent les besoins des deux (Département de la Santé, 1991). A l'instar des TQR, ils sont calculés comme le besoin moyen pour un groupe d'individus + 2 écarts types des besoins moyens.

Note 5. Contrairement aux TQR et ANR, les nouvelles recommandations de l'OMS comprennent deux ensembles de besoins pour chaque nutriment, un besoin de base qui représente « l'apport nécessaire pour prévenir des signes pathologiques, pouvant être diagnostiqués cliniquement, de fonction inhibée suite à l'inadéquation du nutriment » et un besoin normatif qui est « l'apport qui sert à maintenir un niveau de réserve de tissu ou autre réserve jugée… souhaitable. » Contrairement aux besoins ci-dessus, les chiffres de l'OMS pour les oligo-éléments sont donnés pour les limites inférieures des fourchettes sans risques des apports moyens de la population (qui sont plus élevées que les apports moyens normatifs pour un oligo-élément).

Note 6. Les niveaux sans risques d'apport de vitamine A, de fer, de folate et de B_{12} ont été fixés en 1988. Les valeurs pour la thiamine, la riboflavine et l'acide nicotinique ont été fixés en 1965 et pour le calcium, en 1961.

Note 7. La seule valeur nutritive qui a changé de manière importante depuis 1968 concerne la biotine, qui a un AQR de 300 g, alors que le niveau actuel le plus élevé en 1988 est de 30-100g de TQR. Il existe des AQR séparés pour la grossesse et l'allaitement, pour les enfants de moins de deux ans et pour les enfants de deux à quatre ans. Les laits pour nourrissons ont des taux différents indiqués sur l'étiquette.

Tableau 2. Fourchettes proposées de nutriments pour de multiples suppléments de micronutriments

Nutriments	TQR U.S. pour les femmes en âge de procréer 1988*, 1998**	AQR U.S.	Suppléments proposés pour les femmes en âge de procréer	Fourchettes proposées pour les suppléments pour les femmes en âge de procréer
Vitamine A g RE***	800*	875	875	500-1 300
Vitamine A UI***	2 664 rétinol 8 000 bêta-carotène	2 914 rétinol 8 750 bêta.	5 000	2 500-8 000
Vitamine D UI	200 (AA)**	400	400	100-400
Vitamine E UI	8**	30	30	8-30
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,1**	1,5	1,5	0,8-1,6
Vitamine B_2 (riboflavine) mg	1,1**	1,7	1,7	1,1-1,8
Acide nicotinique mg	14**	20	20	11,5-20
Folate g	400**	400	400	400-1 000
Vitamine B_6 mg	1,3**	2	2	1,6-2,1
Vitamine B_{12} g	2,4**	6	6	2-2,6
Vitamine C mg	60*	60	60	60-100
Zinc mg	12*	15	15	7-25
Fer mg	15*	18	27	15-29
Calcium mg	1 000 (AA)**	1 000		100-1200
Phosphore mg	700**	1 000		0-1200
Magnésium mg	Age 19-30 : 310** Age 31-50 : 320**	400	100	100-400
Vitamine K g	65*		65	0-65
Iode g	150*	150		0-200
Sélénium g	55*			30-75
Cuivre mg	1,5-3* (AAESA)	2	2	1,5-3
Manganèse mg	2-5* (AAESA)			2-5
Fluorure mg	3,1 (AA)**			0
Chrome g	50-200* (AAESA)			0-200
Molybdène g	30-100* (AAESA)			0-250
Biotine g	30 (AA)**	300		30-200
Acide pantothénique mg	5 (AA)**	10		0-10
Choline	425 (AA)**			

*** 1 g RE = 3,33 UI rétinol ou 10 UI bêta-carotène.

tions américaines. En outre, si les femmes consomment des suppléments au moins deux fois par semaine, elles consommeront une quantité analogue à un grand nombre des suppléments de fer utilisés dans le cadre des essais de supplémentation hebdomadaire qui ont entraîné des améliorations dans les réserves de fer chez les adolescentes et les femmes en âge de procréer (Angeles-Agdeppa et al., 1997).

L'acide folique est inclus dans le TQR actuel de 400 g plutôt que dans le niveau d'AQR plus faible. Le cuivre est inclus car aussi bien le fer que le zinc peuvent inhiber l'absorption de cuivre et le cuivre est recommandé dans les suppléments contenant du fer et du zinc (NAS/NRC, 1989). Les niveaux de calcium ne sont pas recommandés au vu de la quantité importante nécessaire pour répondre aux AQR et de la difficulté à fabriquer un seul petit cachet qui contient suffisamment de calcium, mais une certaine quantité de calcium serait utile suivant la possibilité pour le fabricant d'inclure du calcium biodisponible.

Outre cette formule proposée, le Tableau 2 présente des fourchettes des niveaux de nutriments appropriés. Ces fourchettes sont utilisées pour choisir les formules adéquates qui ne répondent à cette formule exacte, mais qui conviendraient pour les femmes dans les pays en développement. Ces fourchettes se fondent généralement sur le niveau le plus faible d'AQR, de TQR, d'ANR ou recommandé par l'OMS pour les femmes en âge de procréer et sur les niveaux les plus élevés d'AQR, de TQR, d'ANR ou par l'OMS pour les femmes enceintes ou allaitantes lorsqu'ils sont plus élevés que les AQR.

Fournir des suppléments contenant des éléments nutritifs inférieurs à la fourchette la plus faible signifierait que le régime alimentaire doit inclure une proportion plus importante des besoins quotidiens pour vérifier un apport adéquat pour toutes les femmes. Des suppléments contenant des niveaux de nutriments au-dessus de la fourchette supérieure ne sont pas forcément dangereux mais pourraient entraîner des combinaisons inadéquates de nutriments pouvant inhiber leur efficacité. En outre, des niveaux élevés augmentent également les coûts alors que ce n'est pas nécessaire.

Vu que les femmes enceintes ont besoin de quantités plus élevées de fer et d'autres nutriments, une formule spéciale serait utile. Nous avons proposé une formule pour un supplément pour les femmes enceintes sur le Tableau 3, basée partiellement sur l'AQR des Etats-Unis pour la grossesse et l'allaitement, utilisée dans les suppléments prénatals avec certains changements pour tenir compte des recommandations révisées récemment.

Contrairement aux décisions sur la sélection des fourchettes du Tableau 1 utilisant les valeurs les plus faibles et les plus élevées pour les TQR, les ANR et les valeurs de l'OMS, nous avons choisi des fourchettes entre 1 et 2 TQR. Vu que les TQR des Etats-Unis dans presque tous les cas sont plus élevés que les ANR du Royaume-Uni et les niveaux de l'OMS, ces fourchettes recoupent également les fourchettes de ces niveaux. Tel que montré sur les Tableaux 2 et 3, la sélection des niveaux de suppléments peut être assez arbitraire mais devrait tenir compte des faits scientifiques et du caractère pratique. Toutefois, une étude faite aux Etats-Unis constate que 50% des suppléments prénatals vendus ont été composés de manière inappropriée (en utilisant le critère des niveaux de nutriment deux fois supérieurs aux TQR [Bell et Fairchild, 1998]. Par conséquent, il est important de vérifier que les niveaux de nutriments du cachet se situent dans des fourchettes acceptables.

Un supplément de calcium/magnésium peut également être envisagé pour les femmes enceintes vu les avantages du calcium pour prévenir l'hypertension provoquée par la grossesse et la pré-éclampsie ainsi que les avantages du magnésium pour améliorer le poids à la naissance et réduire l'incidence des naissances prématurées. Mais la logistique pour fournir à grande échelle des suppléments complémentaires de pair avec des cachets de multiples vitamines/

Tableau 3. Fourchettes proposées de nutriments pour un supplément de multiples micronutriments pour les femmes enceintes dans les pays en développement

Nutriments	TQR U.S. pour la grossesse 1988* 1998**	AQR U.S. pour les femmes enceintes ou allaitantes	Suppléments proposés pour les femmes enceintes	Fourchettes utilisées dans le Tableau 2	1 à 2 fois les TQR pour la grossesse
Vitamine A g RE***	800*		800	500-1 300	800-1 600
Vitamine A UI***	2 664 rétinol 8 000 bêta-carotène	8 000	2 664 rétinol 8 000 bêta-c.	2 500-8 000	2 664-5 328 rétinol 8 000-16 000 bêta.
Vitamine D UI	200 (AA)**	400	400	100-400	400-800
Vitamine E UI	10*	30	30	8-30	10-20
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,4**	1,7	1,7	0,8-1,6	1,4-2,8
Vitamine B_2 (riboflavine) mg	1,4**	2	2	1,1-1,8	1,4-2,8
Acide nicotinique mg	18**	25	25	11,5-20	18-36
Folate g	600**	800	800	400-1 000	600-1 200
Vitamine B_6 mg	1,9**	2,5	2,5	1,6-2,1	1,9-3,8
Vitamine B_{12} g	2,6**	8	8	2-2,6	2,6-5,2
Vitamine C mg	70*	60	60	60-100	70-140
Zinc mg	15*	15	15	7-25	15-30
Fer mg	30*	18	60	15-29	30-60
Calcium mg	1 000 (AA)**	1 300		100-1 200	1 000-2 000
Phosphore mg	700**	1 300		0-1 200	700-1 400
Magnésium mg	350**	450	100	100-400	350-700
Vitamine K g	65*		65	0-65	65-130
Iode g	175*	150		0-200	175-350
Sélénium g	65*			30-75	65-130
Cuivre mg	1,5-3* (AAESA)	2	2	1,5-3	1,5-6
Manganèse mg	2-5* (AAESA)			2-5	2-10
Fluorure mg	3,1 (AA)**			0	3,1-6,2
Chrome g	50-200* (AAESA)			0-200	50-400
Molybdène g	75-250* (AAESA)			0-250	75-500
Biotine g	30 (AA)**	300		30-200	30-60
Acide pantothénique mg	6 (AA)**	10		0-10	6-12
Choline	450 (AA)**				450-900

*** 1 g RE = 3,33 UI rétinol ou 10 UI bêta-carotène.

minéraux n'a pas encore été mise au point.

La meilleure solution serait probablement d'avoir au moins deux formulations pour les programmes (l'une pour les femmes en âge de procréer et l'autre pour les femmes enceintes) mais un grand nombre des programmes ne pourront pas gérer une telle option au vu des coûts connexes (pour l'approvisionnement, la distribution, la gestion, la formation et l'éducation). Le supplément pour les femmes en âge de procréer pourrait être utilisé efficacement pendant la grossesse du moment qu'on ajoute des suppléments de fer en plus avec 30–60 mg dans les régions où il existe une prévalence élevée de carence en fer. L'adjonction d'autres nutriments pour vérifier que presque toutes les femmes enceintes consomment 100% des TQR pour la grossesse ne justifient pas les coûts supplémentaires de l'acquisition de deux suppléments.

Quels sont les facteurs à envisager concernant l'achat des suppléments ?

Généralement, les programmes achèteront des suppléments parmi ceux disponibles sur le marché. Mais certains de ces suppléments disponibles ne contiennent pas les quantités adéquates de nutriments pour les femmes en âge de procréer et d'autres risquent d'être trop chers pour un programme national. Plusieurs questions doivent être envisagées afin de décider des suppléments qu'il faut acheter.

Quels sont les suppléments disponibles actuellement ?

Des suppléments de micronutriments multiples ne sont pas disponibles actuellement auprès de l'UNICEF mais l'Association internationale des dispensaires (AID) et d'autres organisations à but non lucratif les achètent et les vendent à d'autres organisations à but non lucratif et aux gouvernements des pays en développement. Mais tel que montre en Annexe 3a, les suppléments en micronutriments pouvant être achetés par le biais de ces organisations ne conviennent pas car ils ne contiennent pas suffisamment de fer, zinc, cuivre, vitamine A ou acide folique.

Les suppléments peuvent également être achetés en gros auprès des fabricants ou des distributeurs ou alors directement auprès des pharmacies ou autres magasins (suivant les réglementations locales) mais le coût et la composition des suppléments varient grandement. L'annexe 3b présente plusieurs marques privées et plusieurs marques génériques courantes de suppléments de multiples vitamines et minéraux vendus pour les femmes en âge de procréer aux Etats-Unis ; et l'annexe 3c présente les suppléments vendus pour les femmes enceintes aux Etats-Unis et en Europe. Un grand nombre des suppléments pour les femmes en âge de procréer contiennent 18 mg de fer mais ceux qui indiquent « avec fer » tel que « Bayer Un-par-Jour avec Fer » souvent comprend 27 mg de fer. La plupart des suppléments prénatals contiennent 60 mg de fer (fumarate ferreux) (le TQR pour les femmes enceintes étant de 30 mg) et 15-25 mg de zinc (le TQR pour les femmes enceintes étant de 15).

Les suppléments disponibles sur le marché en Bolivie et en Zambie sont indiqués en Annexe 4a–c. La quantité de nutriments contenus dans ces suppléments varie grandement et il n'existe pas de relations claires avec les TQR pour les femmes. Les niveaux de nutriments dans les suppléments multiples disponibles dans les autres pays doivent être évalués pour déterminer s'il existe des produits disponibles localement qui sont adéquats.

L'Annexe 5 montre diverses formes de vitamines et de minéraux utilisés couramment dans les suppléments et les niveaux de tolérance autorisés tels qu'ils sont indiqués dans les normes de la pharmacopée des Etats-Unis. De nombreuses formes de minéraux sont disponibles (surtout pour le fer et le calcium) et elles varient souvent du point de vue absorptivité, utilisation et couleur. La vitamine A peut être incluse soit sous forme de vitamine A pré-conditionnée ou de bêta-carotène. Les conservateurs et les stabilisateurs sont souvent ajoutés aux suppléments pour prévenir les interactions

entre nutriments. Dans certains cas, les minéraux sont présentés dans des gélules (en polysorbate ou en polymaltose) ou alors le fer est chélaté (attaché) à un acide aminé qui inhibe sa réaction à d'autres éléments et qui favorise l'absorption.

Quelles sont les questions d'innocuité dont il faut tenir compte ?

Certains se sont demandés si la prise de suppléments de multiples micronutriments était bien sans risque. Leur utilisation est répandue aux Etats-Unis et dans d'autres pays industriels et aucune conséquence négative n'a été signalée en ce qui concerne l'utilisation de suppléments avec des niveaux de nutriments distribués généralement sans ordonnance (Bendich, 1993 ; Hatchcock, 1997a ; Hatchcock 1997b).

Mais l'innocuité des suppléments dépend de niveaux non toxiques de nutriments et de conditionnement adéquat. L'annexe 6 présente les niveaux supérieurs de prise sans risques des nutriments publiés par l'IS (1997, 1998), NAS/NRC (1989), l'OMS (1996) et le Conseil pour la nutrition responsable[8] (Hatchcock, 1997a). Généralement, il existe de larges marges entre les formulations des tableaux 2 et 3 et les niveaux supérieurs de la prise sans risque.

Trois niveaux différents sont utilisés pour évaluer les apports excessifs. Pas de Niveau Observé des Effets Adverses (PNOEA) identifie les niveaux de prises qui ne sont pas associés à des risques. Niveau le Plus Faible Observé des Effets Adverses (NFOEA) est le niveau de prise qui est associé à des effets adverses. Les Limites Supérieures Tolérables (LS) sont des valeurs notifiées récemment par l'IM (1998), calculées à partir des NFOEA en utilisant un facteur d'incertitude qui tient compte de la fiabilité des chiffres de NFOEA.

Mais plusieurs suppléments vendus dans des pays en développement comprennent des niveaux de vitamine A, de fluorure, de thiamine et d'acide nicotinique plus élevés que ceux jugés sans danger. Les étiquettes doivent être examinées pour voir quels sont les quantités incluses et les suppléments qui ne se situent pas dans les fourchettes sûres ne devraient pas être utilisées sur une base quotidienne.

Les niveaux excessifs de vitamine A sous forme de vitamine A pré-conditionnée (rétinol) chez les femmes enceintes du premier trimestre ont été associés aux malformations congénitales. Par conséquent, on suggère la limite de 10 000 IU de rétinol par jour. Mais si le contenu de vitamine A comprend de la rétinol et de la bêta-carotène, comme c'est chose courante, seule la quantité de rétinol est préoccupante.

Outre la prévention de la toxicité des nutriments dans un seul cachet, il faut également vérifier que la consommation combinée de nutriments dans le régime alimentaire et dans les suppléments ne dépasse pas les niveaux toxiques. Au sein des groupes où la carence en iode était courante auparavant, la thyréotoxicose peut se présenter avec la consommation accrue d'iode car la glande thyroïde utilise plus efficacement l'iode. Dans ces groupes, des niveaux toxiques risquent d'être consommés tout notamment si on ne contrôle pas suffisamment la fortification du sel avec de l'iode.

Si des suppléments avec des fluorures sont consommés en plus d'une eau très fluorée, une toxicité de fluor peut se présenter. Le Programme des produits thérapeutiques du Canada indique que du fluor ne devrait pas être donnés aux enfants de moins de trois ans (sauf si c'est conseillé par un médecin ou un dentiste) et ne devrait pas être consommé dans les régions avec de l'eau fluorée (Rapports FDC, 16 février 1998).

Un grand nombre des programmes de lutte contre l'anémie encouragent l'utilisation de 60–120 mg de fer et 250–400 g d'acide folique (Stolzfus e Dreyfuss,1998) pour les femmes enceintes. Il convient d'examiner la prise sans risque de fer/acide folique outre les multiples suppléments. Des niveaux de fer dépassant 200 mg par jour ne sont pas associés à des problèmes de santé mais des effets secondaires sont probables (Stoltzfus et al., 1995). Les femmes qui ont

Note 8. Association commerciale de fabricants ou de distributeurs de suppléments alimentaires aux Etats-Unis.

eu des enfants avec des malformations des tubes médullaires reçoivent 4 000 ug d'acide folique par jour sans que des effets négatifs soient signalés. Par conséquent, la quantité obtenue d'un cachet quotidien de fer/acide folique en combinaison avec un supplément multiple contenant 60 mg de fer ou 400 ug d'acide folique ne représente pas de risques.

Le surdosage de nutriments provenant de suppléments peut arriver chez les enfants car ils nécessitent des niveaux bien plus faibles de la plupart des nutriments et la consommation à des niveaux plus élevés peut être toxique. Aux Etats-Unis, une réglementation récente de la FDA demande que tout cachet contenant 30 mg de fer élément ou plus doit être conditionné en doses individuelles, par exemple des plaquettes thermoformées afin de diminuer le nombre de décès et d'hospitalisations chez les enfants provenant de l'empoisonnement par le fer (HHS News, 1997). Même si les cachets contiennent une quantité inférieure à ce niveau, ils doivent être vendus dans des flacons difficiles à ouvrir pour les enfants car la consommation de plusieurs cachets contenant uniquement 10 mg chacun (quantité trouvée couramment dans les suppléments de vitamine/minéraux des enfants) peut causer l'empoisonnement et 900 mg peut être une dose mortelle.

Quels sont les coûts relatifs des suppléments ?

Les matières premières de la plupart des nutriments (tels que la thiamine, la riboflavine, l'acide nicotinique, B_6 ,B_{12}, le zinc, et l'acide folique) aux niveaux TQR comprises dans la préparation de multiples vitamines et minéraux coûtent moins de 0, 005 cents chacun. Des nutriments tels que le fumarate ferreux et la vitamine D ont des coûts moyens de 0,005-0,01 cents chacun. La vitamine A (rétinol) est plus chère (bêta-carotène est bien plus cher encore) entre 0,01 et 0,02 cents et les vitamines les plus chères sont la C et la E (à des coûts d'environ 0,02 cents pour 70 mg et 10 IU respectivement). Les matières premières pour un supplément contenant tous ces nutriments coûtent moins d'un dixième d'un cent américain (Nilson, 1997). Le coût total au détail de la production et du conditionnement du supplément est généralement de dix fois le coût des matières premières. Si l'on ajoute la distribution, la gestion ainsi que l'information, l'éducation et la communication (IEC), le coût des nutriments individuels ne représente qu'une faible proportion du total des coûts.

Certaines formes de fer (fumarate ferreux) sont plus chères que d'autres (sulfate ferreux) mais le fumarate ferreux réagit moins à d'autres nutriments dans les suppléments multiples. Le type de vitamine A utilisé affecte également d'autres nutriments du cachet. L'information sur les formes de nutriments compris dans les suppléments devrait être demandée aux fabricants.

Dans le cadre de notre enquête sur les suppléments vendus dans la région de Washington D.C., le coût au détail d'un seul supplément de multiples vitamines/minéraux contenant la plupart des nutriments recommandés par les TQR allaient de 0,05$ à 0,13$ pour les femmes en âge de procréer et de 0,10$ à 0,13$ pour les suppléments prénatals. Les coûts au détail comprennent les marges bénéficiaires pour les distributeurs et les détaillants. Les coûts en gros sont moindre. Notre recherche montre qu'il serait possible d'acheter de multiples suppléments analogues à ceux recommandés sur le Tableau 2 pour 0,01$ chacun si des achats de cinq à dix millions de cachets étaient faits.

Une des manières de diminuer très nettement les coûts pour les femmes en âge de procréer est de distribuer des suppléments hebdomadaires plutôt que des suppléments quotidiens. Des doses hebdomadaires ou bi-hebdomadaires de fer, d'iode, de vitamine A, de vitamine D et de riboflavine (Alnwick, 1998 ; Bates et al., 1983) se sont avérées efficaces mais il n'existe que peu de données montrant si d'autres nutriments seraient également efficaces s'ils sont pris sur une base hebdomadaire ou bi-hebdomadaire. Théoriquement, la supplémentation quotidienne n'est pas nécessaire car la

posologie se fonde sur des apports quotidiens *moyens*.

Quelles sont les questions de qualité dont il faut tenir compte ?

La qualité du supplément dépend de nombreux facteurs dont les pratiques de fabrication, les interactions entre nutriments, le stockage, le conditionnement, le temps de dissolution et l'altération.

De bonnes pratiques de fabrication

Dans un grand nombre de pays dont le Canada, les suppléments alimentaires sont réglementés au même titre que les médicaments et les conditions sont donc strictes (enregistrement et approbation des cachets et de leurs ingrédients, contexte stérile de fabrication et dates de péremption.) Aux Etats-Unis, les suppléments alimentaires sont réglementés comme les produits alimentaires et non pas comme des médicaments. Les fabricants et les distributeurs n'ont pas besoin d'enregistrer leurs produits ou ingrédients auprès de l'Administration des aliments et médicaments (FDA) ou d'obtenir l'approbation avant de produire ou de vendre des suppléments alimentaires. La FDA ne fait pas des tests réguliers des suppléments. Ce sont les fabricants qui sont responsables de vérifier que les ingrédients compris dans les suppléments ne posent aucun risque et ne sont pas contaminés. Ils doivent également s'assurer que les quantités indiquées sur l'étiquette correspondent aux quantités des suppléments.

Les directives sur les bonnes pratiques de fabrication (BPF) sont décrites dans *Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products* (OMS, 1992) ainsi que par des autorités réglementaires nationales ou des organismes indépendants tels que Pharmacopée des Etats-Unis (USP), la Pharmacopée britannique, la Pharmacopée internationale, la Pharmacopée européenne, le Federal Chemical Codex et les Normes de la Société chimique américaine. Le Conseil sur la nutrition responsable a rédigé une liste proposée de bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour les suppléments alimentaires calquées sur les BPF des aliments (CRN, 1997).

Les organismes qui suivent les normes établies par une organisation indépendante de contrôle de la qualité telles que la Pharmacopée des Etats-Unis savent que leurs produits répondent aux normes de cette organisation. Cela montre aux consommateurs que le fabricant veut indiquer qu'il se conforme à certaines procédures pour vérifier la qualité de son produit. Mais vu que la FDA ne fait pas un suivi régulier des produits (suite au manque de fonds), rien ne garantit que la procédure a été effectivement suivie. Dans bien des cas, surtout avec des étiquettes bien connues, les fabricants suivent une norme de contrôle de la qualité qui n'est pas toujours indiquée sur l'étiquette.

Un bon moyen d'évaluer la qualité des suppléments de micronutriments est de demander aux fabricants des renseignements indiquant s'ils ont suivi les directives des bonnes pratiques de fabrication (BPF.) Ces directives aident à vérifier que les produits sont fabriqués avec uniformité et en fonction de normes de qualité. Selon l'OMS, les BPF spécifient que :

- Tous les vendeurs et composantes sont validés.
- Tous les processus de fabrication sont clairement définis et revus systématiquement.
- Les étapes critiques des processus de fabrication et les changements importants de ce processus sont validés.
- Toutes les structures nécessaires sont fournies et entretenues correctement.
- Toutes les étapes de production sont expliquées adéquatement.
- Tous les employés sont formés.
- Tous les lots sont documentés et des échantillons sont gardés.
- Les échantillons gardés sont évalués systématiquement.
- Les plaintes sont notées et des enquêtes sont faites.

Les acquéreurs des suppléments devraient demander des certificats d'analyse, donnés de préférence par des laboratoires indépendants suivant les protocoles de la pharmacopée des Etats-Unis ou autres protocoles de test.

Interactions entre nutriments

On s'est montré préoccupé de l'effet négatif des interactions entre les différents nutriments en ce qui concerne les suppléments de multiples vitamines et minéraux. Il est un fait que certains nutriments se livrent concurrence pour être absorbés mais si des quantités suffisantes sont données, la quantité de nutriments absorbés n'est généralement pas diminuée de manière importante. Et, par contre, il existe souvent des avantages liés à la combinaison de certains nutriments à cause de la capacité que détient tel nutriment de renforcer le transport, l'absorption ou l'utilisation d'un autre (par exemple, la vitamine A est nécessaire pour le transport du fer et la vitamine C permet une meilleure absorption du fer).

Les interactions donnent lieu à plus de préoccupations au niveau des minéraux (fer, zinc, calcium, cuivre). En effet, plusieurs études signalent des problèmes d'absorption du zinc et du fer en cas de présence de ces deux éléments dans les suppléments. Mais les résultats sont conflictuels et dépendent des quantités en question (Tamura et Goldenburg, 1996.) Le test de la combinaison de fer (60 mg)/ acide folique (250 g) et de zinc (15 mg) parmi des femmes enceintes au Pérou montre qu'elle est aussi efficace que la combinaison avec seulement du fer/acide folique pour améliorer les niveaux d'hémoglobine (Zavaleta et al., 1997) et qu'elle a permis d'avoir des niveaux de zinc plus élevés pendant la grossesse et chez le nouveau-né bien que l'absorption de fer ait été diminuée avec l'adjonction de zinc (Caulfield et al., 1997b). Vu que le fer peut accélérer la dégradation des vitamines (surtout de la vitamine A et de la vitamine C), certaines formes de fer sont meilleures que d'autres dans un supplément. Les formes de fer moins réactives sont préférées mais il faut soupeser cela en fonction de leur biodisponibilité.[9] La vitamine A est souvent présentée sous forme de gélule pour qu'elle n'ait pas d'interactions avec d'autres vitamines et minéraux.

Note 9. Le fer réduit est le moins cher et il réagit le moins mais sa biodisponibilité est nettement moindre que celle de bien d'autres formes de fer. Le coût relatif des composés de fer doit donc être estimé en fonction de ces facteurs.

Stockage et conditionnement

La durée de conservation d'un produit est affectée par le conditionnement et les types de nutriments utilisés (par exemple, la présentation sous forme de gélule). Les conditions qui affectent l'efficacité des suppléments sont la température, l'humidité et la lumière. Souvent il faut des bouteilles opaques et foncées pour éviter que la lumière n'oxyde le fer ou la vitamine A à moins d'utiliser des formes spéciales de ces nutriments. Les plaquettes thermoformées ont l'avantage de présenter chaque cachet dans un espace restreint hermétiquement fermé et ainsi ils ne sont pas abîmés par l'air et l'humidité.

La date de péremption devrait être marquée sur l'étiquette pour que les suppléments soient dans la bonne fourchette indiquée.

Normes de dissolution

Si les cachets ne se dissolvent pas dans les délais prévus, leurs nutriments ne peuvent pas être absorbés par le petit intestin où la plupart de l'absorption se fait. Les normes de dissolution sont indiquées par les diverses pharmacopées et autres standards.

Altération

La contamination du supplément par des microorganismes est un risque dû essentiellement à de mauvaises pratiques de fabrication. Il ne faut inclure aucun autre élément que ceux indiqués sur l'étiquette. Des produits ont dû être rappelés par l'Administration des aliments et des médicaments car on s'était rendu compte que les suppléments avaient été contaminés par du plomb ou qu'ils contenaient des teintures qui ne sont pas approuvées par la FDA.

De mauvaises pratiques de fabrication peut également être la cause de niveaux toxiques de nutriments introduits par erreur. Il est tout particulièrement important de contrôler la qualité pour les vitamines A et D, la thiamine, l'acide nicotinique, B_6, le sélénium, les fluorures, l'iode et le cuivre. Pendant les années 80, 13 personnes aux Etats-Unis ont souffert

d'une intoxication au sélénium après avoir consommé des suppléments avec 27,3 mg de sélénium par cachet (NAS/NRC, 1989).

Quels sont les facteurs qui influencent l'adhésion à la posologie recommandée ?

L'adhésion à la posologie concernant les suppléments de fer a été étudiée mais l'on connaît peu de choses sur l'adhésion à la posologie pour les suppléments multiples chez les populations des pays en développement. En ce qui concerne le fer, les effets secondaires, la couleur, la stabilité du supplément, l'information fournie au consommateur et la fréquence recommandée de l'utilisation sont autant de facteurs qui influencent l'adhésion (MotherCare, 1997). La dimension du cachet est un autre facteur qui affecte probablement l'adhésion.

Le calcium est un nutriment important, surtout pour les femmes enceintes et les adolescents, mais il faut un grand cachet pour arriver à la quantité quotidienne suggérée dans les TQR (plus d'un gramme). La plupart des suppléments multiples sont plus petits pesant la moitié et la plupart des suppléments prénatals ne contiennent que de 200 mg de calcium. Une plus grande quantité de calcium peut être tassée dans un cachet analogue du point de vue taille au cachet prénatal mais ce conditionnement réduit la biodisponibilité du calcium.

La quantité de fer dans le cachet influence l'adhésion. Des niveaux de fer plus élevés sont associés à un plus grand nombre de symptômes, notamment des problèmes gastrointestinaux et la nausée (Schultink, et al., 1993 ; Schultink et Gross, 1998).

Les efforts de marketing social peuvent encourager les gens à adhérer à la posologie recommandée mais les messages utilisés devront être spécifiques au contexte. Un conditionnement spécial et des messages spécifiques peuvent être utilisés pour cibler des groupes en particulier et c'est également une mesure qui influence l'adhésion.

Conclusion

L'utilisation de suppléments de multiples vitamines et minéraux chez les femmes des pays en développement est une stratégie importante pour assurer de bonnes réserves en micronutriments, aidant ainsi les femmes à rester en bonne santé, à avoir une grossesse sans problèmes et des enfants sains.

Chez toutes les femmes en âge de procréer qui ont des carences, le fait d'accroître les apports en micronutriments (fer, vitamine A, acide folique et riboflavine) diminuera l'anémie, permettant une meilleure santé et une plus grande productivité au travail. Un apport accru de ces nutriments ainsi que d'autres bénéficie à l'état de santé en général des femmes, renforce l'immunité et diminue la gravité d'infections telles que le paludisme et des maladies chroniques comme la cardiopathie ischémique. Un apport accru d'acide folique avant la grossesse diminuera les malformations congénitales telles que spina bifida qui représentent une proportion importante de la mortalité infantile dans bien des pays. Améliorer le statut de fer avant la grossesse aide à prévenir les effets destructeurs de l'anémie grave pendant la grossesse.

Pendant la grossesse, la mère et le fœtus courent le risque d'avoir des carences en micronutriments et par conséquent la période mérite une attention spéciale. La carence en fer, surtout l'anémie grave, doit être traitée pendant la grossesse et il est évident qu'un apport accru d'autres nutriments pendant la grossesse est source de bénéfices supplémentaires pour la santé. On constate que des apports accrus de vitamine A permet de diminuer la mortalité maternelle et par conséquent, cela devrait être un volet essentiel de l'Initiative de la Maternité sans Risques dans les régions connaissant une carence en vitamine A.

La prise de suppléments chez les femmes du post-partum profite à leur propre santé et vérifie par ailleurs la présence d'un grand nombre de nutriments dans le lait maternel. Mais si on at-

tend jusqu'à la grossesse et la période du post-partum, il est souvent trop tard pour améliorer les réserves de micronutriments du nourrisson. Par exemple, les réserves de vitamine A chez les femmes et les nourrissons se sont améliorées après la prise de suppléments pendant la grossesse et/ou la lactation et pourtant des pourcentages importants de femmes et de nourrissons allaités avaient encore des carences après la supplémentation pendant plusieurs mois du post-partum (Bangladesh et Indonésie) ou quand ils avaient reçu des suppléments avant et pendant la grossesse et pendant la période du post-partum (Népal).

Par conséquent, les programmes devraient envisager les options suivantes en ordre de priorité pour améliorer les réserves de micronutriments parmi les femmes qui courent le plus de risque de connaître des carences d'un ou de plusieurs micronutriments, distribuant pour cela des suppléments de multipes vitamines et minéraux :

1) Vérifier que les femmes enceintes reçoivent des suppléments quotidiens de micronutriments pendant 180 jours au moins de la grossesse (pendant le second et le troisième trimestres).
2) Vérifier que les femmes allaitantes reçoivent des suppléments quotidiens de micronutriments pendant tout le temps qu'elles allaitent.
3) Vérifier que les adolescentes et les femmes en âge de procréer qui remplissent les formalités pour se marier ou qui commencent à avoir une activité sexuelle reçoivent des suppléments quotidiens de micronutriments.
4) Vérifier que les adolescentes et les femmes en âge de procréer reçoivent des suppléments quotidiens de micronutriments surtout pendant les saisons où les apports de micronutriments par le biais du régime alimentaire sont les plus faibles.

Vu que les systèmes de santé sont souvent incapables d'atteindre les femmes au début de la grossesse ou d'atteindre les femmes qui ne sont pas enceintes, il faut mettre en place d'autres systèmes de distribution. Il convient de vérifier l'efficacité des approches suivantes et d'évaluer leurs coûts surtout en comparant aux programmes actuels qui encouragent l'utilisation des suppléments de fer et d'acide folique pendant la grossesse et la distribution de suppléments de vitamine A à dose élevée aux femmes pendant le post-partum.

- Marketing social de suppléments de micronutriments multiples aux fins de ventes dans le secteur privé.
- Distribution de suppléments sur les lieux du travail et dans les écoles.
- Distribution de suppléments au moment des formalités administratives pour le mariage ou au moment de la préparation religieuse des futurs couples.
- Ventes de suppléments par des agents de distribution communautaire aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes et allaitantes.
- Distribution de suppléments aux femmes consultant les services de planification familiale, les services de santé infantile, les programmes de prise en charge intégrée des maladies de l'enfance et les programmes de dépistage du VIH.

Références

Allen, L., et N. Ahluwalia. Improving iron status through diet. John Snow, Inc. Projet OMNI. 1997.

Allen, L. Maternal micronutrient malnutrition : Effect on breatsmilk and infant nutrition and priorities for intervention. *SNC News* (11) : 21-24. 1994.

Allen, L. Iron-ascorbic acid and iron-calcium interactions and their relevance in complementary feeding. Micronutrient Fortification of Complementary Foods. International Life Sciences Institute. Washington, D.C. Juillet 1998.

Allen, L. The nutrition CRSP : What is marginal malnutrition and does it affect human function ? *Nutrition Reviews* 1(9) : 255-67. 1993.

Allen, L. et al. People cannot live by tortillas alone : The results of the Mexico nutrition CRSP. Université du Connecticut, Storrs, CT et Instituto Nacionál de la Nutricion salvador Zubiron, Mexico City, Nutrition CRSP Collaborating Institutions. Rapport final à l'USAID. 1992.

Alnwick, D. Weekly iodine supplements work. *American Journal of Clinical Nutrition* 67(6) : 1103-1104. 1998.

Angeles-Agdeppa, W. Schultink, S. Sastroamidjojo, R. Gross et D. Karyadi. Weekly micronutrient supplementation to build iron stores in female Indonesian adolescents. *American Journal of Clinical Nutrition* (66) : 177-83. 1997.

Argiratos et Samman. The effect of calcium carbonate and calcium citrate on the absorption of zinc in health female subjects. *European Journal of Nutrition* (45) : 198-204. 1994.

Arroyave, G., I. Beghin, M. Flores, C. Soto de Guido et J.M. Ticas. *Efectos del consumo de azucar fortificada con retinol por la madre embarazada y lactante cuya dieta habitual es baja en vitamina A. Archivos Latinamericano de Nutrición* 24 : 485-512. 1974.

Ash, D., S.R. Tatala, E.A. Frongillo et al. Trial of micronutriment dietary supplement to control vitamin A, iron, and iodine deficiencies in Tanzania. *The FASEB Journal,* Abrégé No. 3768. San Francisco, 1998.

Bates, C., A. Prentice, W. Lamb et R. Whitehead. Efficacy of a riboflavin supplement given at fortnightly intervals to pregnant and lactating women in rural Gambia. *Human Nutrition : Clinical Nutrition* 37C : 427-32. 1983.

Banji, M.S. et A.V. Lakshmi. Less recognized micronutrient deficiencies in India. *NFI Bulletin.* Bulletin de la Nutrition Foundation of India 19(2) : 5-8, 1998.

Bell L.S. et M. Fairchild. Evaluation of commercial mutltivitamin supplements. *Journal of American Dietary Association* 87 : 341-43. 1998.

Bendich, A. Safety issues regarding the use of vitamin supplements. In : Maternal nutrition and pregnancy outcome. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 678 : 300-10. 1993.

Bloem, M., S. De Pee et I. Darnton-Hill. New issues in developing effective approaches for the prevention and control of Vitamin A deficiency. Sous presse.

Bucher H.C., G.H. Guyer, R.J. Cook, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-included hypertension and preeclampsia : A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of the American Medical Association.* 275 : 1113-17. 1996.

Calloway, D., et al. Food intake and human function : A cross-project perspective. CRSP Collaborating Institutions. Université de Californie, Berkeley. 1988.

Caulfield, L., N. Zavaleta, A.H. Shankar et M. Merialdi. The potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *American Journal of Clinical Nutrition* (68)2(S) : 499S-508S. 1998.

Caulfield, L. et al., Serum zinc concentrations in pregnant Peruvian women receiving prenatal iron and zinc supplements. *American Journal of Clinical Nutrition* 69(6) : 1257-63. 1999.

Caulfield, L., N. Zavaleta et A. Figueroa. Adding zinc to prenatal iron and folate tablets improves maternal and noenatal zinc status in a Peruvian population. *The FASEB Journal.* Abrégé No. 1128, Vol. 11, p. A654. 1997b.

Caulfield, L. Rapport de déplacement. Honduras. OMNI, 7-13 décembre. 1997c.

CESNI. *Evaluación del estado nutricional en adolescents residentes en Buenos Aires.* Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil. Buenos Aires, 1992.

Christian, P., et al., The impact of vitamin A or beta-carotene supplementation the incidence of night blindness during pregnancy. International Vitamin A Consultative Group (IVACG). *Journal of Nutrition* 128: 1458-1463, 1998.

Council for Responsible Nutrition. Optinal nutrition for good health : The benefits of nutritional supplements. Washington, DC, 1998.

———. Good manufacturing practices for dietary supplements. Washington, DC, 1997.

Cuskelly, G., H. McNulty et J. Scott. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate : Implications for prevention of neural tube defects. *The Lancet* 347 : 657-9. 1996.

Czeizel, A. et I. Dudás. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New England Journal of Medicine* 327(26) :1832-1835. 1992.

Dalmiya, N. Progress toward improving iron/folate supplementation programs. Avant-projet. Février, UNICEF. New York. 1998.

De Onis, M., J. Villar et M. Gülmezoglu. Nutritional interventions to prevent intrauterine growth retardation : Evidence from randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition 52 :* S1, S83-S89. 1998.

Département de la Santé. Dietary reference values for food energy and nutrients for the UK. *Report on Health and Social Subjects* #41. Londres, HMSO. 1991.

FAO/OMS. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Rapport d'une consultation d'experts conjointe FAO/OMS. FAO, Rome, 1988.

———. Requirements of vitamin A, thiamine, riboflavin and niacin. Rapport d'une consultation d'experts conjointe FAO/OMS. FAO, Rome, 1965.

———. Calcium requirements. Rapport d'une consultation d'experts conjointe FAO/OMS. FAO, Rome, 1961.

Fawzi, W. et al. Randomized trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *The Lancet 351 :* 1477-82. 1998.

Rapports FDC. In brief : NASCDS. Canada vitamin/mineral claims to be expanded under government proposal. *The Tan Sheet.* 6(7) : 8-11. Rapports FDC. 16 février 1998.

Fernald, L. Iodine deficiency and mental development in children. In : *Nutrition, health and child development.* OPS, publication scientifique No. 566. 1998.

Gibson, R.S. Zinc nutrition in developing countries. *Nutrition Research Reviews* 7 : 151-73. 1994.

Hatchcock, J. Vitamin and mineral safety. Council on Responsible Nutrition. Washington, DC, 1997a.

———. Vitamins and minerals : Efficacy and safety. *American Journal of Clinical Nutrition* 66 : 427-37. 1997b.

HHS News. Warnings required on iron-containing drugs and supplements. Administration de l'Alimentation et des Médicaments, Département américain de la Santé et des Services humains. 15 janvier 1997.

IM (Institut de Médecine). *Dietary reference intakes : Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, pantothenic acid, biotin and choline.* Washington, DC : National Academy Press. 1998.

———. *Dietary reference intakes : Calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride.* Washington, DC : National Academy Press. 1997.

Johnson, M.A., M.M. Smith et J.T. Edwards. Copper, iron, zinc, and manganese in dietary supplements, infant formulas and ready to eat breakfast cereals. *American Journal of Clinical Nutrition* 67 : 1035S-40S. 1998.

Kalkwarf, H.J., B.L. Specker, S. Bianchi, J. Ranz et M. Ho. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *New England Journal of Medicine* 337(8) : 523-28. 1997.

Katz, J. et al. Night blindness is prevalent during pregnancy and lactation in rural Nepal. *Journal of Nutrition.* 125 : 2122-27. 1995.

Kirksey, A., T.D. Wachs et F. Yunis et al. Relation of maternal zinc nutriture to pregnancy outcome and infant development in an Egyptian village. *American Journal of Clinical Nutrition* 60 : 782-92. 1994.

Kirksey, A., G.G. Harrison, and O.M. Galal et al. The human cost of moderate malnutrition in an Egyptian village. Egypt Nutrition CRSP Collaborating Institutions, Nutrition Institute, Cairo, Egypt; Purdue University, West Lafayette, Indiana, University of Arizona, Tuscon, Arizona. Rapport final à l'USAID. 1992.

Levine R.J., J.C. Hath, I.B. Curet, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 336 : 1117-24. 1997.

Li, D.K., J.R. Daling, B.A. Mueller, et al. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 6 : 212-18. 1995.

Macias-Matos, C., A. Rodriguez-Ojea, N. Chi, S. Jimenez, D. Zulueta et C. Bates. Biochemical evidence of thiamine depletion during Cuban neuropathy epidemic, 1992-1993. *American Journal of Clinical Nutrition* 64 : 347-53. 1996.

McCullough, A.L., et al., Vitamin B_6, status of Egyptian mothers : Relation to infant behavior and maternal-infant interactions. *American Journal of Clinical Nutrition* 51 : 1067-74. 1990.

Molinari, J. Epidemiologic associations of multivitamin supplementation and occurrence of neural tube defects. Dans : C. Keen, A. Bendich et C. Willhite. Maternal nutrition and pregnancy outcome. *Annals of the NY Academy of Sciences* 678 : 130-36. 1993.

Mora, J.O. et O.L. Mora. Micronutrient deficiencies in Latin America I : Vitamins. *Organisation mondiale de la Santé.* 1998(a).

———. Micronutrient deficiencies in Latin America III : Iodine, calcium, zinc. *Organisation mondiale de la Santé.* 1998(b).

MotherCare. Learning and action in the first decade—The MotherCare experience. *MotherCare Matters* 6(4) : 1-31. 997.

MRC (Medical Research Council) Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects : Results of the Medical Research Council vitamin study. *The Lancet* 338 : 131-37. 1991.

Muños, E., J.L. Rosado, L.H. Allen, P. Lopez et H.C. Furr. The effect of zinc and/or iron supplementation on the nutritional status and metabolism of vitamin A of Mexican preschoolers from a rural area. *The FASEB Journal,* Abrégé No. 3771, p. A649. Réunion annuelle sur la biologie expérimentale, Nouvelle Orléans, 1997.

NAS (National Academy of Sciences). Prevention of micronutrient deficiencies : Tools for policy makers and public health workers. Washington, DC, 1998.

NAS/NRC (National Academy of Sciences/National Research Council). Recommended dietary allowances. Washington, DC, 1989.

———. Nutrition during pregnancy. Washington, DC, 1988.

Neumann, C., N.O. Bwibo et M. Sigman. Diet quantity and quality. Functional effects on rural Kenyan families. Nutrition CRSP Collaborating Institutions, University of California, Los Angeles, and University of Nairobi, Kenya. Rapport final de Projet au Kenya à l'USAID. 1992.

Oakley. G., J. Erikson et M.J. Adams. Urgent need to increase folic acid consumption. *Journal of the American Medical Association* 274(21) : 1717-18. 1998.

Oakley, G., J. Erikson, J. Molinari, et al. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *Morbidity and Mortality Reports MMRW* 41 : 1-7. 1992.

O'Brien, K.O., N. Zavelta, L.E. Caulfield, D-X. Yang et S.A. Abrams. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus. *The FASEB Journal,* Abrégé No. 4900, p.3-346. 1998.

Peña, Manuel. *Informe de la reunión técnica sobre obesidad en la probreza : Situación de America Latina.* La Havane, Cuba. Pan American Health Organization. 15-19 mai, 1995.

Powers, H. Effects of riboflavin deficiency on the handling of iron. Micronutrient Interactions : Impact on Child Health, International Life Sciences Institute. Washington, DC, 1998.

Powers, H., C. Bates et W. Lamb. Haematological response to supplements of iron and riboflavin to pregnant and lactating women in rural Gambia. *Human Nutrition : Clinical Nutrition* 39(2) : 117-29. 1985.

Prentice, A., S. Roberts, A. Prentice, A. Paul, M. Watkinson, A. Watkinson et R. Whitehead. Dietary supplementation of lactating Gambian women. Effect on breast-milk volume and quality. *Human Nutrition : Clinical Nutrition* 37C : 53-64. 1983.

Ramakrishnan U., R. Manjrekar, J. Rivera, T. Gonzalez et R. Martorell. Micronutrients and pregnancy outcome. *Nutrition Research*, Vol. 19(1) : 103-159. 1999.

Ramakrishnan, U. Communication personnelle. 1997.

Repke, J.T. et J. Villar. Pregnancy induced hypertension and low birth weight : The role of calcium. *American Journal of Clinical Nutrition.* 54(1 suppl.) : 237S-241S. 1991.

Rice, A., et al. Maternal vitamin A or beta-carotene supplementation in lactating Bangladeshi women benefits mothers and infants but does not prevent clinical deficiencies. Journal of Nutrition 129 : 356-365.1999.

Rimm, E., A.C. Willett, F. Hu, et al. Folate and vitamin B_6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *Journal of the American Medical Association* 279(5) : 359-64. 1998.

Robertson, et al. Neural tube defects and folic acid—a South African perspective. *South African Medical Journal* 87(7) : 928-31. 1997.

Robinson K, et al. Low circulating folate and vitamin B_6 concentrations : Risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. European COMAC Group 97(5) : 437-43. 1998.

Rogers, B., et al. Derterminants of household food security in Honduras. IMPACT. International Science and Technology Institute. (ISTI). Washington, DC, 1996.

Rosado, J., P. Lopez, E. Munoz, H. Martinez et L. Allen. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affect growth or body composition of Mexican preschoolers. *American Journal of Clinical Nutrition* 65 : 13-19. 1997.

Schrijver, J., E. Helsin, G. Dukes et A. Bruce. Use and regulation of vitamin mineral supplements. Bureau régional OMS pour l'Europe, 1993.

Schultink, W. et R. Gross. The influence of vitamin A on iron status and possible consequences for micronutrient deficiency alleviation programs. Micronutrient Interactions : Impact on Child Health, International Life Sciences Institute. Washington, DC, 1998.

Schultink, W., M. Van der Ree, P. Matulessi et R. Gross. Low compliance with an iron-supplementation program : a study among pregnant women in Jakarta, Indonesia. *American Journal of Clinical Nutrition* 57 : 135-39. 1993.

Secretaria Nacional de Salud Publica de Honduras. Encuesta nacional sobre micronutrientes, OMNI, Fundación International de Ojos, Tegucigalpa, Honduras. Août 1997.

Shaw, G.M., E.J. Lammer, C.R. Wasserman, C.D. O'Malley et M.M. Tolarvora. Risks of orefacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *The Lancet* 346(8972) : 393-96. 1995.

Slesinski, M.J., A.F. Subar et L.L. Kahle. Trends in use of vitamin and mineral supplements in the United States : The 1987 and 1992 National Interview Surveys. *Journal of the American Dietetic Association* 95(8) : 921-23. 1995.

Sloan, N.E., A. Jordan et B. Winikoff. Does iron supplementation make a difference ? Document de travail 15. MotherCare, Arlington, VA. 1992.

Sneed, S., C. Zane et R. Thomas. The effects of ascorbic acid, vitamin B_6, vitamin B_{12}, and folic acid supplementation on the breast milk and maternal nutritional status of low socioeconomic lactating women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 34 : 1338-46. 1981.

Stoltzfus, R., M. Hakimi, et al. High dose vitamin A supplementation of breast-feeding Indonesia mothers : Effects on the vitamin A status of mother and infant. *Journal of Nutrition* 123 : 666-75. 1993.

Stoltzfus, R.J. Iron deficiency and strategies for its control. Rapport préparé pour l'Office de Nutrition, USAID, 1995.

Stoltzfus, T., et al. Effect of maternal vitamin A or beta-carotene supplementation on iron-deficiency anemia in Nepalese pregnant women, postpartum women and infants. *Abrégés IVACG*, Le Caire. 1997.

Stoltzfus, R. et M. Dreyfuss. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. International Nutritional Anemia Consultative Group. OMS. UNICEF. International Life Sciences Institute. Washington, DC, 1998.

Subar, A., et G. Block. Use of vitamin and mineral supplements : Demographics and amounts of nutrients consumed. *American Journal of Epidemiology* 132(6)1091-1101. 1990.

Suharno, et al. Supplementation with vitamin A and iron for nutritional anaemia in pregnant women in West Java, Indonesia. *The Lancet* 342 : 1325-28. 1993.

———. Cross sectional study on the iron and vitamin A status of pregnant women in West Java, Indonesia. *American Journal of Clinical Nutrition* 56 : 988-93. 1992.

Tamura, T. and R.L. Goldenberg. Zinc Nutriture and Pregnancy Outcome. Nutrition Research 16:139-181. 1996.

Tanuminhardjo, S.A., Muherdiyanrininfsih, D. Permaesih, et al. Daily supplements of vitamin A (8,4 umol, 8000IU) improve the vitamin A status of lactating Indonesian women. *American Journal of Clinical Nutrition* 63(1) : 32-5. 1996.

Trowbridge, F., et al. Coordinated strategies for controlling micronutrient malnutrition : A technical workshop. *Journal of Nutrition* 123 : 775-87. 1993.

Underwood, B. Maternal vitamin A status and its importance in infancy and early childhood. *American Journal of Clinical Nutrition.* 59(supp) : 517S-24S. 1994.

UNICEF. State of the world's children. New York. 1998.

Vitamin A deficiency. MDIS. Document de travail #2. 1995.

USDA. Using food labels to follow the dietary guidelines for Americans : A reference. Center for Nutrition Policy and Promotion. *Agricultural Information Bulletin* 704. 1995.

U.S. Pharmacopeia. National formulary. USP 23(18) : 2146-59. Rockville, MD. 1995.

Villar, J. et J.M. Belizán. Same nutrient, different hypothese : disparities in trials in calcium supplementation during pregnancy. Présenté lors du Symposium international sur la nutrition maternelle : nouveaux développements et nouvelles implications. Paris, France. 10-11 juin 1998.

Watkins, W.E. et E. Pollitt. Iron deficiency and cognition among school-aged children. Dans : *Nutrition, health and child development.* OPS, Publication scientifique No.566. 1998.

West, et al. Impact of weekly supplementation with vitamin A or beta-carotene on fetal, infant and maternal mortality. *Abrégés IVACG.* Le Caire, 1997.

Wieringa, F.T., M.A. Dijkhuizen et J. Van der Meer. Vitamin A, zinc et iron deficiency in mothers and infants in Indonesia. *Abrégés IVACG.* Le Caire, 1997.

OMS. Trace element in human nutrition and health. En collaboration avec la FAO et l'International Atomic Energy Agency. 1996.

OMS. Good manufacturing practices for pharmaceutical products. Genève, 1992.

Yang, Q., M.J. Khoury, R.S. Olney et J. Mulinare. Does periconceptional muti vitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring ? *Epidemiology* 8 : 157-61. 1997.

Yip, R., et al. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 47(RR-3). Centers for Disease Control. 1998.

Yip, R. Nutrition intervention for the reduction of maternal mortality : Evidence to support multiple micronutrient supplementation

during pregnancy. Présenté lors de la Consultation technique de la Maternité sans risques. Colombo, Sri Lanka, 1997.

Yip, R. Iron supplementation during pregnancy : Is it effective ? *American Journal of Clinical Nutrition* 63 : 853-55. 1996.

Yu, S.M., K.G. Keppel, G.K. Singh et W. Kessel. Preconceptional and prenatal vitamin-mineral supplement use in the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *American Journal of Public Health* 86 : 240-42. 1996.

Zavaleta, N., L. Caulfield, L. and T. Garcia. Hematologic changes in pregnant women receiving prenatal iron and zinc supplements. *The FASEB Journal,* Abrégé No. 2566 p.A443. Réunion annuelle sur la biologie expérimentale, Nouvelle Orléans, 1997.

Annexe 1a : Comparaison des valeurs de référence des nutriments pour les femmes en âge de procréer

Nutriments	AQR U.S.[1]	TQR U.S. pour les femmes en âge de procréer 1988*/1998**	ANR pour les âges des femmes 19 à 50 ans	OMS pour les âges des femmes 20 à 59 ans***
Vitamine A RE	875	800*	600	500
Vitamine A UI****		2 664 rétinol ; 8 000 bêta-carotène		
Vitamine D UI	400	200(AA)**	-	100
Vitamine E UI	30	8*	> 3	
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,5	1,1**	0,8	0,8
Vitamine B_2 (ribof.) mg	1,7	1,1**	1,1	1,4
Acide nicotinique mg	20	14**	13	11,5
Folate g	400	400**	200	170
Vitamine B_6 mg	2	1,3**	1,23	
Vitamine B_{12} g	6	2,4**	1,5	1
Vitamine C mg	60	60*	40	30
Zinc mg	15	12*	7	
Bio-disponibilité faible				13,1
Bio-disponibilité moyenne				6,5
Bio-disponibilité élevée				4
Fer mg	18	15*	14,8	
Bio-disponibilité très faible				59
Bio-disponibilité faible				32
Bio-disponibilité moyenne				16
Bio-disponibilité élevée				11
Calcium mg	1 000	1 000 (AA)**	700	400-500
Phosphore mg	1 000	700**	550	
Magnésium mg	400	Age 19-30 : 310** Age 31-50 : 320**	270	
Vitamine K g		65*	1 g/kilo	
Iode g	150	150*	140	150
Sélénium g		55*	60	30
Cuivre mg	2	1,5-3* (AAESA)	1,2	1,15
Manganèse mg		2-5* (AAESA)	1,4	
Fluorure mg		3,1 (AA)**	-	
Chrome g		50-200* (AAESA)	25 g	33
Molybdène g		75-250* (AAESA)	50-400	
Biotine g	300	30 (AA)**	10-200	
Acide pantothénique mg	10	5 (AA)**	3-7	

* TQR 1988 ; ** TQR 1998 ; *** Besoins de vitamine A, de fer, de folate et de vitamine B_{12} de la Consultation des Experts de la FAO/OMS (FAO, 1988). Besoins pour thiamine, riboflavine et acide nicotinique du Groupe d'Experts conjoint FAO/OMS (FAO, 1965). Besoins pour calcium du Groupe d'Experts FAO/OMS (FAO, 1961). Besoins pour d'autres oligo-éléments de l'OMS, 1996. Les niveaux de l'OMS montrés ici sont les limites inférieures des fourchettes sans risques des apports moyens de la population pour répondre aux besoins normatifs pour les âges 18-60 + . ****1 g RE = 3,33 UI rétinol ou 10 UI bêta-carotène.

Annexe 1b : Comparaison des valeurs de référence des nutriments pour les femmes enceintes et allaitantes

Nutriments	AQR enceintes/ allaitantes	TQR U.S.[1] enceintes 1988*/ 1998**	ANR enceintes	Enceintes OMS***	TQR-allait 1er 6 mois 1988*/ 1998**	ANR allait. 0-4 mois	Allaitantes OMS***
Vitamine A RE		800*	700	600	1300*	950	850
Vitamine A UI****		2 664 rétinol 8 000 bêta-carot.					
Vitamine D UI	400	200** (AA)	400	400	200**(Al)	400	400
Vitamine E UI	30	10*	-		12*	-	
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,5	1,4**	0,9	0,9	1,5**	1	1
Vitamine B_2 (ribof.) mg	1,7	1,4**	1,4	1,5	1,6**	1,6	1,7
Acide nicotinique mg	20	18**	13	12,6	17**	15	14,2
Folate g	400	600**	300	420	500**	260	270
Vitamine B_6 mg	2	1,9**	1,2		2**	1,2	
Vitamine B_{12} g	6	2,6**	1,5	1,4	2,8**	2	1,3
Vitamine C mg	60	70*	50	50	95*	70	50
Zinc mg	15	15*	7	(3e trim)	19*	13	(0-3 mois)
Bio-disponibilité faible				26,7			25,3
Bio-disponibilité moyenne				13,3			12,7
Bio-disponibilité élevée				8			7,6
Fer mg	18	30*	14,8		15*	14,8	
Bio-disponibilité très faible				179-299			33
Bio-disponibilité faible				92-152			17
Bio-disponibilité moyenne				46-76			9
Bio-disponibilité élevée				31-61			6
Calcium mg	1 000	1 000** (AA)	700	1000-1200	1000**(AA)		1000-1200
Phosphore mg	1 000	700**	550		700**	990	
Magnésium mg	400	Age 19-30 : 350** Age 31-50 : 360**	270		19-30 : 310** 31-50 : 320**	320	
Vitamine K g		65*	-		65*	-	
Iode g	150	175*	140	200	200*	140	200
Sélénium g		65*	60	39	75*	75	42
Cuivre mg	2	1,5-3* (AAESA)	1,2	1,15	1,5-3*	1,5	1,25
Manganèse mg		2-5* (AAESA)			2-5*		
Fluorure mg		3,1** (AA)			3,1**(AA)		
Chrome g		50-200* (AAESA)			50-200*		
Molybdène g		75-250*			75-250*		
Biotine g	300	30** (AA)			35** (AA)		
Acide pantothénique mg	10	6** (AA)			7** (AA)		

Voir Annexe 1a pour une explication des symboles (*, **, ***, ****)

Annexe 2 : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/minéraux utilisés dans certains pays en développement

Nutriments	Cuba, distribution de masse (Macias-Matos, 1996)	Honduras, grossesse (Caulfield, 1997c)	Cuba, grossesse (Alnwick, 1997)	Institut de Santé publique Mexique, grossesse (Ramakrishnan, 1997)	TQR U.S., grossesse 1988*/ 1998**
Fabriquant		**Quimfar Fluor Vitérol**			
Vitamine A UI***	750 g RE 2 500 UI	5 000	2000	5 000	800* 2 664 rétinol 8 000 bêta-car.
Vitamine D UI		400		500	200** (AA)
Vitamine E UI		10		15	10*
Vitamine B_1 (thiamine) mg	2	0,5		1,6	1,4**
Vitamine B_2 (riboflavine) mg	1,6	1,6		1,8	1,4**
Acide nicotinique mg	20	17		19	18**
Acide folique g	270	400	250	800	600**
Vitamine B_6 mg	2	2,2		2,6	1,9**
Vitamine B_{12} g	6	2,2		4	2,6**
Vitamine C mg			150	100	70*
Zinc mg				7,5	15*
Fer mg		8,3 (de fumarate)	35 (de fumarate)	60 (de fumarate)	30*
Calcium mg		400		125	1 000** (AA)
Phosphore mg				125	700**
Magnésium mg				125	350**
Vitamine K g					65*
Iode g					175*
Sélénium g					65*
Cuivre mg				1	1,5-3* (AAESA)
Manganèse mg				1	2-5* (AAESA)
Fluorure mg		1			3,1** (AA)
Chrome g					50-200* (AAESA)
Molybdène g					75-250* (AAESA)
Biotine g		250		200	30** (AA)
Acide pantothénique mg		6		9,2	6** (AA)
Coût/jour (dollars)			< 0,02$ (1,5$ par naissance)		

Annexe 3a : Nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/ minéraux vendus par des organismes à but non lucratif

Nutriments	TQR U.S.[1] femmes âge procréer 1988*/1998**	Tri-med	Orbi-pharma	Echo	Action Medeor	Assoc. intnl des dispens. (IDA)	TQR U.S.[1] enceintes 1988*/ 1998**
Vitamine A g RE	800*						800*
Vitamine A UI	2 664 rétinol ; 8 000 bêta-carotène	5 000 rétinol	2 500 Vit A acétate	2 500 rétinol	2 500	2 500 rétinol	2 664 rétinol 8 000 bêta-carotène
Vitamine D UI	200 (AA)**	500	300	300	300	300	200** (AA)
Vitamine E UI	8*	25					10*
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,1**	2	1,1	1	1	1	1,4**
Vitamine B_2 (ribof.) mg	1,1**	2	0,5	0,5	0,5	0,5	1,4**
Acide nicotinique mg	14**	15	7,5	7,5		7,5	18**
Acide folique g	400**	250					600**
Vitamine B_6 mg	1,3**	2					1,9**
Vitamine B_{12} g	2,4**	6					2,6**
Vitamine C mg	60*	50	14,7	15	15	15	70*
Vitamine zinc mg	12*						15*
Fer mg	15*	150 mg sulphate ferreux					30*
Calcium mg	1 000 (AA)**						1 000** (AA)
Phosphore mg	700**						700**
Magnésium mg	Age 19-30 : 310** Age 31-50 : 320**						350**
Vitamine K g	65*						65*
Iode g	150*						175*
Sélénium g	55*						65*
Cuivre mg	1,5-3*(AAESA)						1,5-3* (AAESA)
Manganèse mg	2-5*(AAESA)						2-5* (AAESA)
Fluorure mg	3,1(AA)**						3,1** (AA)
Chrome g	50-200*(AAESA)						50-200* (AAESA)
Molybdène g	75-250*(AAESA)						75-250* (AAESA)
Biotine g	30 (AA)**						30** (AA)
Acide pantothénique mg	5 (AA)**	10					6** (AA)
Coût/cachet (dollars)		ND	0,002	0,003	0,002	0,002	

ND = non disponible.

Annexe 3b : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/minéraux aux Etats-Unis pour les femmes non enceintes

Nutriments	TQR	Centrum	Giant Choice	UNICAP-M	Femmes, une par jour Bayer	TQR U.S.[1] femmes âge procr. 1988*/ 1998**
Vitamine A g RE						800*
Vitamine A UI	5 000	5 000 (40% de bêta-car)	5 000 (25% de bêta-car)	5 000 (acétate vit. A)	5 000 (vitamine A/ bêta-carotène)	2 664 rétinol ; 8 000 bêta-carotène
Vitamine D UI	400	400	400	400	400	200 (AA)**
Vitamine E UI	30	30	30	30	30	8*
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,1**
Vitamine B_2 (ribof.) mg	1,7	1,7	1,7	1,7	1,7	1,1**
Acide nicotinique mg	20	20	20	20	20	14**
Acide folique g	400	400	400	400	400	400**
Vitamine B_6 mg	2	2	2	2	2	1,3**
Vitamine B_{12} g	6	6	6	6	6	2,4**
Vitamine C mg	60	60	60	60	60	60*
Zinc mg	15	15	15	15	15	12*
Fer mg	18	18	18	18	27	15*
Calcium mg	1 000	162	162	60	450	1 000 (AA)**
Phosphore mg	1 000	109	109	45		700**
Magnésium mg	400	100	100	400		Age 19-30 : 310** Age 31-50 : 320**
Vitamine K g		25	25			65*
Iode g	150	150	150	150		150*
Sélénium g		20	20			55*
Cuivre mg	2	2	2	2		1,5-3*(AAESA)
Manganèse mg		3,5	1,5	1		2-5*(AAESA)
Fluorure mg						3,1(AA)**
Chrome g		65	25			50-200* (AAESA)
Molybdène g		160	25			75-250* (AAESA)
Biotine g	300	30	30			30 (AA)**
Acide pantothénique mg	10	10	10	10	10	5 (AA)**
Coût/cachet (dollars)		0,13	0,05	0,08		

Annexe 3c : Nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/ minéraux aux Etats-Unis et en Europe pour les femmes enceintes

	Sans ordonnance				Sur ordonnance		TQR U.S. enceintes 1988*/1998**
Nutriments	**Natalins Mead/ Johnson**	**Stuart Wyeth**	**CVS générique**	**Elevit Pronatal (Europe)**	**Materna (Lederle) Renforcé**	**Copely Pharma**	
Vitamine A g RE							800*
Vitamine A UI	4 000 (vitamine A/ bêta-carotène)	4 000 (vitamine A/ bêta-carotène)	4 000 (25% de bêta-car.)	4 000	5 000 (vitamine A/ acétate)	4 000 (vitamine A/ bêta-c.)	2 664 rétinol 8 000 bêta-carotène
Vitamine D UI	400	400	400	500	400	400	200** (AA)
Vitamine E UI	15	11	11	15	30	22	10*
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,5	1,84	1,84	1,6	3	1,84	1,4**
Vitamine B_2 (ribof.) mg	1,6	1,7	1,7	1,8	3,4	3	1,4**
Acide nicotinique mg	17	1,8	18	19	20	20	18**
Acide folique g	500	800	800	250	1 000	1 000	600**
Vitamine B_6 mg	2,6	2,6	2,6	2,6	10	10	1,9**
Vitamine B_{12} g	2,5	4	4	4	12	12	2,6**
Vitamine C mg	70	100	100	100	100	120	70*
Zinc mg	15	25	25	7,5	25	25	15*
Fer mg	30 (fumarate ferreux)	60 (fumarate ferreux)	60	60	60 (fumar. ferreux)	65 (fumar. ferreux)	30*
Calcium mg	200	200	200	10	250	200	1 000** (AA)
Phosphore mg				125			700**
Magnésium mg	100			100	25		350**
Vitamine K g				-			65*
Iode g				-	150		175*
Sélénium g				-			65*
Cuivre mg	1,5			1	2		1,5-3* (AAESA)
Manganèse mg				1			2-5* (AAESA)
Biotine g				200			30** (AA)
Coût/cachet (dollars)	0,25 (détail)	0,25 (détail)	0,10 (détail)	vendu en Europe		0,13 (détail)	

Les cachets de fer/folate de l'UNICEF contiennent 200 mg FeSO4-égal à 60 mg de fer-élément, 250 g d'acide folique à coût de 0,0026$ en 1998.

Annexe 4a : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/minéraux vendus en Bolivie pour les femmes en âge de procréer

Nutriments	TQR (femmes âgées 25-50 ans) 1988*/1998**	Générique-CEASS Belgique	Multivit Bolivie	Pan-vimin Bolivie	Polivitaminicos Chili	Supradyn Argentine
Fabriquant		**Oterpo**	**IFA**	**INTI**	**Laboratorio Chile, S.A.**	**Roche**
Vitamine A g RE	800*					
Vitamine A UI*	2 664 rétinol ; 8 000 bêta-carotène	800	5 000	2 500	3 600	3 333
Vitamine D UI	200 (AA)**	100	1 000	1 000	400	500
Vitamine E UI	8*		25	1		10
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,1**	0,5	12,5	12	2	20
Vitamine B_2 (ribof.) mg	1,1**	0,5	12,5	2,5	1,2	5
Acide nicotinique mg	14**	7,5	12,5	15	10	50
Acide folique g	400**		25	500	100	
Vitamine B_6 mg	1,3**		12,5	2	2	10
Vitamine B_{12} g	2,4**		250	2		5
Vitamine C mg	60*		50	50	75	150
Zinc mg	12*			0,3		0,5
Fer mg	15*		12,5	25		10
Calcium mg	1 000 (AA)**			200	500	50
Phosphore mg	700**					25,8
Magnésium mg	Age 19-30 :310** Age 31-50 :320**			5		36,2
Vitamine K g	65*					
Iode g	150*					
Sélénium g	55*					
Cuivre mg	1,5-3*(AAESA)			1		1
Manganèse mg	2-5*(AAESA)			1		0,5
Fluorure mg	3,1(AA)**					
Chrome g	50-200*(AAESA)					
Molybdène g	75-250*(AAESA)					100
Biotine g	30 (AA)**		250			250
Acide pantothénique mg	5 (AA)**		12,5			11,6
Coût/cachet (dollars)		0,01	0,08	0,14	0,03	0,34

Annexe 4b : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/minéraux vendus en Bolivie pour des femmes enceintes

Nutriments	TQR enceintes 1988*/1998**	Iberol Brésil	Iberol-500 Argentine	Supradyn-prénatal	Prenavit Colombie	Natabek-F	Gesta-vit multi vitamines prénatal	Sumavit Argentine
Fabricant		**Abbott**	**Abbott**	**Roche**	**Procaps**	**Parke-Davis**	**Procaps**	
Vitamine A g RE	800*							
Vitamine A UI*	2 664 rétinol 8 000 bêta-car.	5 000	5 000	3 333	3 000	4 000	12 000	2 500
Vitamine D UI	200** (AA)			200	200	400	550	400
Vitamine E UI	10*			30	8		30	10
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,4**	1,5	10	100	0,6	3	5	10
Vitamine B_2 (ribof.) mg	1,4**	1,7	6	5	0,6	2	4	4
Acide nicotinique mg	18**	20	50	50	8	10	35	25
Folate g	600**				100		0,4	
Vitamine B_6 mg	1,9**	2	5	80				
Vitamine B_{12} g	2,6**	6	2	0,5	1,5		12	
Vitamine C mg	70*	100	500	250	25	50	120	100
Zinc mg	15*			0,8				
Fer mg	30*	105	105	21,05	6		20	25
Calcium mg	1 000** (AA)			100	100	600		50
Phosphore mg	700**							25
Magnésium mg	350**		320	36,2				40
Vitamine K g	65*		60					
Iode g	175*			153				
Sélénium g	65*							
AAESA-cuivre mg	1,5-3*			1,2				
Manganèse mg	2-5*			0,65				1
Fluorure mg	3,1** (AA)			0,226		2,2		0,045
Chrome g	50-200*							
Molybdène g	75-250*							
Biotine g	30** (AA)			250				
Acide pantothénique mg	6** (AA)	10	10	11,615	4		18	10
Coût/cachet (dollars)		0,24	0,21	0,39	0,19	0,05	0,33	0,43

Annexe 4c : Niveaux de nutriments dans les suppléments de multiples vitamines/minéraux vendus en Zambie

Nutriments	TQR (femmes âgées de 25 à 50 ans) 1988*/1998**	Femmes en âge de procréer			TQR grossesse 1988*/1998**	Femmes enceintes
		Seven Seas	Artons	Medox, Zim		Matrifort, Inde
Fabricant				CAPS		Rambaxy
Vitamine A UI*	800* 2 664 rétinol ; 8 000 bêta-carotène	800	5 000	2 500	800* 2 664 rétinol 8 000 bêta-carotène	
Vitamine D UI	200 (AA)**	100	1 000	1 000	200** (AA)	400
Vitamine E UI	8*		25	1	10*	
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,1**	0,5	12,5	12	1,4**	18
Vitamine B_2 (ribof.) mg	1,1**	0,5	12,5	2,5	1,4**	5
Acide nicotinique mg	14**	7,5	12,5	15	18**	
Folate g	400**		25	500	600**	1 000
Vitamine B_6 mg	1,3**		12,5	2	1,9**	
Vitamine B_{12} g	2,4**		250	2	2,6**	
Vitamine C mg	60*		50	50	70*	100
Zinc mg	12*			0,3	15*	
Fer mg	15*		12,5	25	30*	
Calcium mg	1 000 (AA)**			200	1 000** (AA)	
Phosphore mg	700**				700**	
Magnésium mg	Age 19-30 : 310** Age 31-50 : 320**			5	350**	
Vitamine K g	65*				65*	
Iode g	150*				175*	0,15
Sélénium g	55*				65*	
Cuivre mg	1,5-3*			1	1,5-3*	
Manganèse mg	2-5*			1	2-5*	0,5
Fluorure mg	3,1(AA)**				3,1** (AA)	
Chrome g	50-200*				50-200*	
Molybdène g	75-250*				75-250*	
Biotine g	30 (AA)**		250		30** (AA)	
Acide pantothénique mg	5 (AA)**		12,5		6** (AA)	
Coût/cachet (dollars)		0,01	0,08	0,14		0,34

Annexe 5 : Formes de vitamines et de minéraux utilisés dans des cachets de vitamines avec minéraux et fourchettes de tolérance pour quantités indiquées (USP, 1995)

Vitamines/minéraux	Formes utilisées	Fourchettes USP pour quantités indiquées sur étiquettes
Vitamine A RE Rétinol palmitate* Rétinol acétate* Bêta-carotène*	Rétinol*	≤ 90% et ≥ 165%
Vitamine D UI	Ergocalciferol (D2)* Cholecalciefol (D3)*	"
Vitamine E UI	Alpha tocopherol* Alpha tocopheryl acétate* Alpha tocopheryl acide succinate*	"
Vitamine B_1 (thiamine) mg	Hydrochloride de thiamine* Mononitrate de thiamine*	≤ 90% et ≥ 150%
Vitamine B_2 (ribof.) mg	Riboflavine*	"
Acide nicotinique mg	Acide nicotinique* Niacinamide*	"
Folate g	Acide folique*	"
Vitamine B_6 mg	Hydrochloride de pyridoxine*	"
Vitamine B_{12} g	Cyanocobalamine*	"
Vitamine C mg	Acide ascorbique* Ascorbate de calcium* Ascorbate de sodium*	"
Zinc mg**	Sulfate de zinc Oxyde de zinc	≤ 90% et ≥ 125%
Fer mg	Fer ionique Sulfate ferreux, gluconate ferreux Fumarate ferreux	"
Calcium mg	Carbonate de calcium (non raffiné, raffiné) Chelates de calcium (citrate) Gluconate de calcium, lactate de calcium Phosphate de calcium, dolomite, os	"
Phosphore mg		"
Magnésium mg	Aspartate, malate, succinate, citrate de magnésium Oxyde, gluconate, sulfate, chlorure de magnésium	"
Vitamine K g	Phytonadione*	"
Iode g		≤ 90% et ≥ 200%
Sélénium g		≤ 90% et ≥ 200%
AAESA-cuivre mg**	Oxyde de cuivre, sulfate de cuivre	≤ 90% et ≥ 125%
Manganèse mg**		≤ 90% et ≥ 125%
Fluorure mg		≤ 90% et ≥ 200%
Chrome g		"
Molybdène g		"
Biotine g	Biotine	≤ 90% et ≥ 150%
Acide pantothénique mg	Calcium pantothénate Pantothénate de calcium racémique	≤ 90% et ≥ 150%

* Standard d'USP.

** Les formes sulfate de cuivre, de zinc et de manganèse sont généralement plus bio-disponibles que les formes d'oxyde (Johnson et al., 1998).

Annexe 6 : Limites supérieures des fourchettes sans risques pour la consommation quotidienne de nutriments*

Nutriments	AQR U.S./ AAESA	NAS/NRC (1988*) ou IM (1997, 1998**)	OMS (1996)	CRN (1998)	
				PNOEA	NFOEA
Vitamine A g RE	875	Adultes 15000 RE = 50000 UI Grossesse 6000 RE = 20000 UI*		10 000 UI (3000 g RE) *Niveau de dosage rec. pour adultes 10000 UI enceinte	21 600 UI (6500 g RE) 8000 UI
Vitamine D UI	400	NFOEA- 3800 UI PNOEA- 2400 UI LS adultes > 1-2000 UI Grossesse-2000 UI Allaitante-2000 UI**		800 (20 g)	2000 (50 g)
Vitamine E UI	30	Pas de cas de toxicité signalé*		1200 (800 mgx-TE)	Aucun établi
Vitamine B_1 (thiamine) mg	1,5	Aucune signalée. LS ne peut pas être déterminée.**		50	Aucun établi
Vitamine B_2 (riboflavine) mg	1,7	Aucune signalée. LS ne peut pas être déterminée.**		200	Aucun établi
Acide nicotinique mg	20	NFOEA - 50 mg/jour LS adultes-35 mg/jour Estimation arrondie	100 mg	500 250 pour diffusion lente *Niveau de dosage rec. pour adultes 500 mg	1000 500 pour diffusion lente
Folate g	400	NFOEA - 5 mg/jour LS adultes - 1mg ou 1000 g Grossesse-1000 g Allaitante-1000 g**		1000	Aucun établi
Vitamine B_6 mg	2	PNOEA - 200 mg/jour NFOEA - 500 mg/jour LS adultes-100 mg/jour Grossesse-100 mg Allaitante-100 mg**		200 *Niveau de dosage rec. pour adultes 200 mg	500
Vitamine B_{12} g	6	Aucun effet adverse n'a été associé à une prise excessive de B_{12} de l'alimentation et des suppléments chez des personnes en bonne santé.**		3000	Aucun établi
Vitamine C mg	60	Aucune signalée.*		Plus de 1000	Aucun établi
Zinc mg	15		35	30	60
Fer mg	18	3000 mg FeSo4 (environ 900 mg fer-élément) est mortel pour un enfant de deux ans.*		65	100
Calcium mg	1000	NFOEA - 5000 LS pour adultes-2500 mg grossesse et allaitante-2500 mg**		1500	Plus de 2500

Annexe 6 : Limites supérieures des fourchettes sans risques pour la consommation quotidienne de nutriments* (suite)

Nutriments	AQR U.S./ AAESA	NAS/NRC (1988*) ou IM (1997, 1998**)	OMS (1996)	CRN (1998)	
				PNOEA	NFOEA
Phosphore mg	1000	PNOEA-10 200 LS adultes 19 à 70-4000 LS grossesse-3500 LS allaitante-4000**		1500	Plus de 2500
Magnésium mg	400	NFOEA-360 mg LS adolescents et adultes > 9 ans - 350 mg magnésium non alimentaire. Grossesse-350 magnésium non alimentaire. Allaitement-350 magnésium non alimentaire.**		700	Aucun établi
Vitamine K g	80 (1988 TQR le plus élevé)	Aucune signalée.*	(30 mg)	30 000 établi	Aucune
Iode g	150	2000 g chez les adultes et 1000 g chez les enfants n'ont pas causé de réaction adverse*	100-200 g pour ceux avec des carences précédentes	1000	Aucun établi
Sélénium g	75 (1988 TQR le plus élevé)	1000 g associés à des effets toxiques*	400 g	200	910
AAESA-cuivre mg	2	Prise occasionnelle jusqu'à 10 mg ne comporte probablement pas de danger*	10	9	Aucun établi
Manganèse mg	(2-5)	5 (prise occasionnelle jusqu'à 10 mg ne comporte probablement pas de danger)*	Aucun donné	10	Aucun établi
Fluorure mg	(1,5-4)	NFOEA-10 mg/kg/jour LS adultes - 10 mg/jour Grossesse-10 mg Allaitante-10 mg**	2 mg		
Chrome g	(50-200)	Toxicité faible*	250 g	1000	Aucun établi
Molybdène g	(75-250)	Prises excessives de 10000-15000 liées à un syndrome ressemblant à la goutte +	Aucun donné	350	Aucune établi
Biotine g	300	Aucun effet adverse notifié**		2500	Aucun établi
Acide pantothénique mg	10	Aucune toxicité vue à 0,2-0,9g/jour. Aucun effet adverse notifié de l'acide pantothénique par voie orale.**		1000	Aucun établi

Notes : Les niveaux de l'OMS montrés ici sont les limites de fourchettes sans risques des apports moyens de la population.

PNOEA : Pas de niveau observé des effets adverses - niveau d'apport quotidien par voie orale pour une période prolongée sans qu'aucune réaction adverse n'ait été observée chez des humains.

NFOEA : Niveau le plus faible observé des effets adverses - une prise à plus long terme pour laquelle certains effets adverses ont été identifiés, demandant donc un ajustement vers le bas en appliquant un facteur de sécurité afin de calculer une prise sans risques appelée la limite supérieure (LS).

Annexe 7 : Suppléments de multiples micronutriments utilisés dans les études discutées dans ce document

Pays	Contenu du supplément	Référence
Indonésie	♦ Vit A - 2400 g rétinol ♦ Fer - 60 mg fer-élément ♦ Vit A + fer ♦ Placebo	Suharno et al., 1993
Indonésie	♦ 60 mg Fe, 750 g rétinol, 250 g acide folique, 60 mg vitamine C/jour ♦ 60 mg Fe, 6000 g rétinol, 500 g acide folique, 60 mg vitamine C/semaine ♦ 120 mg Fe, 6000 g rétinol, 500 g acide folique, 60 mg vitamine C/semaine ♦ placebo	Angeles-Agdeppa, 1997
Tanzanie	♦ boisson fortifiée en multiples micronutriments ♦ 30%-120% de TQR fournis : A C E Acide folique B6 Riboflavine Acide Nicotinique Fer (glutamate ferreux) Zinc Iode - 30% ♦ placebo	Ash et al., 1998
Tanzanie	♦ Vitamine A (30 mg bêta-carotène plus 5000 UI vitamine A préconditionnée) ♦ Multivitamines sauf vitamine A : B1-20 mg B2-20 mg B6-25 mg Acide nicotinique-100 mg B12-50 g C-500 mg E-30 mg Acide folique-800 g ♦ Multivitamines y compris A ♦ Placebo ♦ Tous les groupes ont reçu des cachets de sulfate ferreux/ acide folique contenant 120 mg de fer et 500 g d'acide folique	Fawzi et al., 1998
Pérou	♦ 60 mg fer comme sulfate ferreux 250 g acide folique 15 mg zinc comme sulfate de zinc ♦ fer et folate sans zinc	Caulfield et al., 1997

Annexe 7 : Suppléments de multiples micronutriments utilisés dans les études discutées dans ce document

Pays	Contenu du supplément	Référence
Mexique	• 20 mg de zinc comme zinc méthionine • 20 mg Fe comme sulfate ferreux • 20 mg Zn + 20 mg Fe • placebo	Rosado et al., 1997
Mexique	Boisson avec : • zinc (20 mg méthionine de zinc) • fer (20 mg de sulfate de fer) • zinc et fer • placebo	Muños et al., 1998
Hongrie	• multivitamines (Elevit Pronatal, Hoffmann-LaRoche) 6000 UI vitamine A jusqu'à la fin de 1989 et 4000 après 1,6 mg B1 1,8 mg B2 19 mg de nicotinamide 2,6 mg B6 4 g B12 100 mg C 500 UI D 15 mg E 10 mg pantothénate de calcium 0,2 mg biotine 800 g acide folique 125 mg calcium 125 mg phosphore 100 mg magnésium 60 mg fer 1 mg cuivre 1 mg manganèse 7,5 mg zinc Témoins : • oligo-éléments : 1 mg cuivre 1 mg manganèse 7,5 mg zinc 7,5 mg C	Czeizel et Dudás, 1992
Gambie	• 30 mg sulfate ferreux • 5 mg riboflavine • 30 mg sulfate ferreux et 5 mg riboflavine • placebo	Powers, Bates et Lamb, 1985