

Mettre en pratique les nouvelles connaissances sur la sous-nutrition et le risque de mortalité

Protocole d'étude de cohorte prospective

Groupe d'intérêt technique sur l'émaciation et le retard de croissance (WaSt-TIG)

Juillet 2021



Table des matières

Introduction	2	Collecte des données	11
Objectif de l'étude	5	Contrôle de la qualité	11
Population de l'étude et éligibilité	5	Plan d'analyse	11
Procédure de consentement éclairé	6	Annexe 1 : Texte de demande de consentement	18
Conception de l'étude	6	Remerciements	20
Sites de l'étude	7	Membres du sous-groupe de travail de l'étude WaSt	20
Taille d'échantillon de l'étude	8	Coordonnées et collaboration	20
Définitions des critères d'évaluation	10	Bibliographie	20
Critères de sortie (définition du rétablissement)	10		
Définitions : autres critères d'évaluation	10		

L'utilisation de ce document est uniquement autorisée moyennant mention complète d'ENN, du groupe WaSt-TIG et du Bureau des affaires humanitaires de l'USAID (BHA) dans tout document d'étude et publication résultante.

Citation : ENN 2021. *Mettre en pratique les nouvelles connaissances sur la sous-nutrition et le risque de mortalité : protocole d'étude de cohorte prospective*, Oxford, Royaume-Uni.

© 2021. Ce travail est soumis à une licence CC BY-NC-SA 4.0.

Introduction

Depuis 2014, le Groupe d'intérêt technique sur l'émaciation et le retard de croissance (WaSt-TIG ; Wasting-Stunting Technical Interest Group), coordonné par l'ENN, étudie la relation entre l'émaciation et le retard de croissance, s'attachant à déterminer s'il est justifié de traiter séparément ces manifestations de la sous-nutrition comme le font actuellement les études de recherche, les programmes, les politiques et les mécanismes de financement (1). Des analyses publiées récemment par le groupe (illustrées ci-dessous) ont montré que les enfants qui souffraient simultanément (de façon concomitante) d'émaciation et d'un retard de croissance (WaSt) présentaient un risque de décès très élevé (2-4). Ce risque de mortalité est comparable à celui d'un enfant atteint de malnutrition aiguë sévère qui serait normalement traité par un protocole thérapeutique. L'analyse de données tirées d'une étude de cohorte menée au Sénégal a indiqué que le rapport du poids-pour-âge (P/A) et le périmètre brachial (PB), lorsqu'ils sont mesurés indépendamment, permettent d'identifier tous les enfants présentant des déficits nutritionnels et un risque de mortalité à court terme, y compris ceux qui sont simultanément émaciés et en retard de croissance, ceux qui souffrent d'émaciation sévère (déterminée par mesure du PB ou du score z du rapport poids-pour-taille [P/T]) et ceux qui présentent un retard de croissance sévère (5). Ces résultats ont été confirmés par des données collectées auprès de 12 autres cohortes d'enfants représentatives de contextes variés (Afrique, Amériques, Asie et Pacifique) et menées sur différentes périodes (travaux en cours de publication) (6). Si le rapport P/A a été éclipsé, ces dernières années, par des mesures distinctes de l'émaciation et du retard de croissance, il reste le critère utilisé par de nombreux systèmes de suivi et de promotion de la santé et de la croissance de l'enfant. Cette réalité nous offre ainsi la possibilité d'évaluer la réintégration efficace du rapport P/A dans la conception de programmes pour la survie et le développement infantile (p. ex., initiatives de prise en charge communautaire de la malnutrition aiguë [PCMA]).

La présente étude vise à déterminer l'efficacité du recours aux indices P/A et PB dans les programmes existants pour repérer les enfants atteints d'un ou des deux déficits nutritionnels et augmenter considérablement la couverture des enfants à risque élevé de décès. Elle répond à la deuxième question de l'annonce de recherche de 2019 d'ENN :

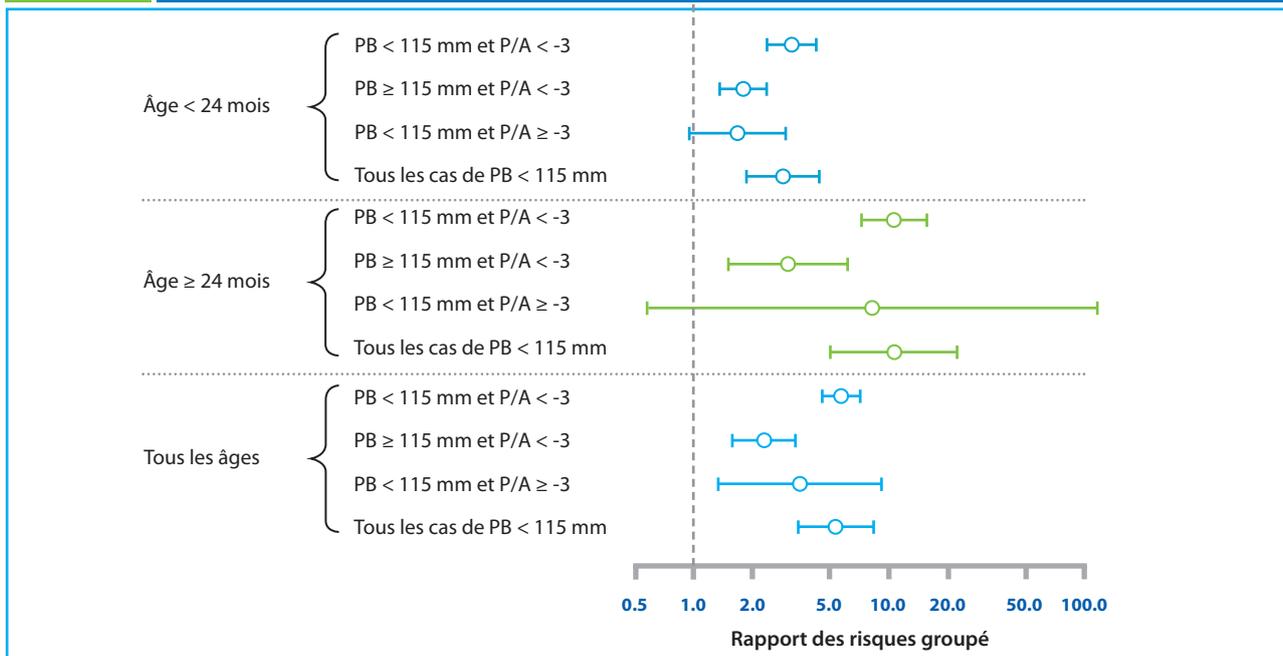
Quelles intensité et durée de traitement, et quels critères de sortie sont appropriés pour les enfants identifiés par les associations d'indicateurs/seuils définis (P/A < -3 ou PB < 115 mm) ?

La définition de cas selon un PB < 115 mm ou un score z du P/A (score z du rapport poids-pour-âge) < -3 permet de sélectionner trois groupes d'enfants qui s'excluent mutuellement :

- A. Les enfants qui remplissent uniquement le critère PB de la définition de cas (c.-à-d. un PB < 115 mm et un P/A \geq -3).
- B. Les enfants qui remplissent uniquement le critère P/A de la définition de cas (c.-à-d. un PB \geq 115 mm et un P/A < -3).
- C. Les enfants qui remplissent les deux critères de la définition de cas (c.-à-d. un PB < 115 mm et un P/A < -3).

Selon le groupe auquel ils appartiennent, ces enfants présentent un risque de décès distinct et sont susceptibles de bénéficier d'un traitement d'intensité différente. Les risques de décès observés chez les enfants qui ne répondent qu'au critère PB (catégorie A ci-dessus) ou qu'au critère score z du P/A (catégorie B ci-dessus) de la définition de cas complète (catégorie C) sont inférieurs au risque de décès observé chez les enfants répondant au critère standard d'admission à une PCMA (prise en charge communautaire de la malnutrition aiguë) : PB < 115 mm quel que soit le P/A. Le risque relatif de décès dans le groupe d'enfants remplissant les deux critères (PB et P/A) de la définition de cas (catégorie C ci-dessus) est semblable au risque présenté par les enfants répondant au critère standard d'admission à une PCMA de PB < 115 mm. Ces variantes de la définition de cas fondées sur les associations citées d'indicateurs permettent d'identifier davantage d'enfants que le critère standard d'admission à une PCMA, c.-à-d. un PB < 115 mm. En effet, elles englobent également les enfants qui ne répondent qu'au critère P/A (c.-à-d. appartenant à la catégorie B ci-dessus). Le nombre de cas simulés qui seraient admissibles à un programme selon un PB < 115 mm ou un P/A < -3 est 2,93 fois (IC à 95 % = 1,41 ; 9,05) plus élevé que le nombre de cas qui seraient admissibles à un

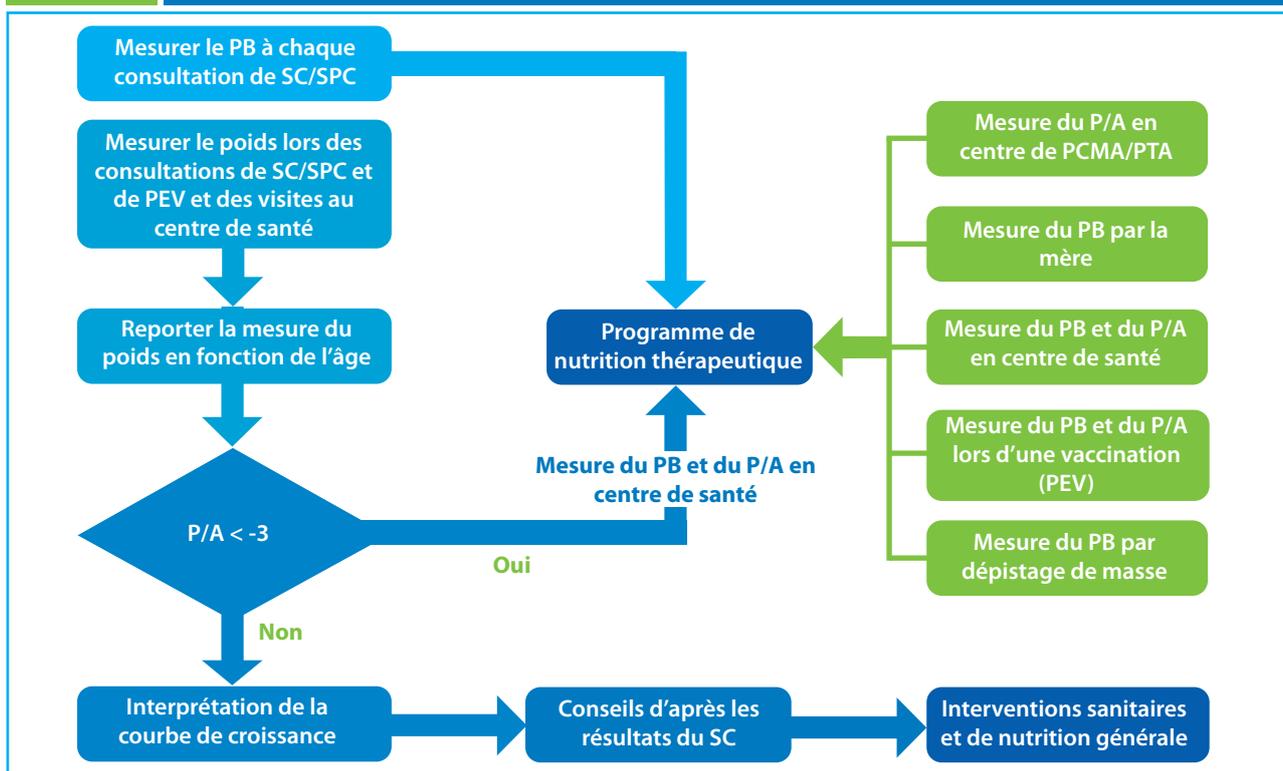
Figure 1 Mortalité par groupe d'âge



programme selon le seul critère d'un PB < 115 mm. La charge de travail simulée (c.-à-d. fondée sur le nombre de cas en tenant compte de l'intensité et de la durée du traitement susceptible d'être nécessaire d'après le risque de décès) pour un programme dont le critère d'admissibilité serait un PB < 115 mm ou un P/A < -3 est supérieure de 1,72 fois (IC à 95 % = 1,07 ; 12,40) à la charge de travail pour un programme dont le critère d'admission se résumerait à un PB < 115 mm. Dans ce groupe, le risque de décès des enfants âgés de 24 mois ou plus ne diffère pas significativement du risque présenté par les enfants plus jeunes (voir la **Figure 1**).

La **Figure 2** résume notre vision des plateformes et des mécanismes d'orientation qu'un programme nécessiterait pour rendre opérationnel tout plan assurant l'accès de ce groupe d'enfants aux initiatives d'alimentation thérapeutique et de PCMA.

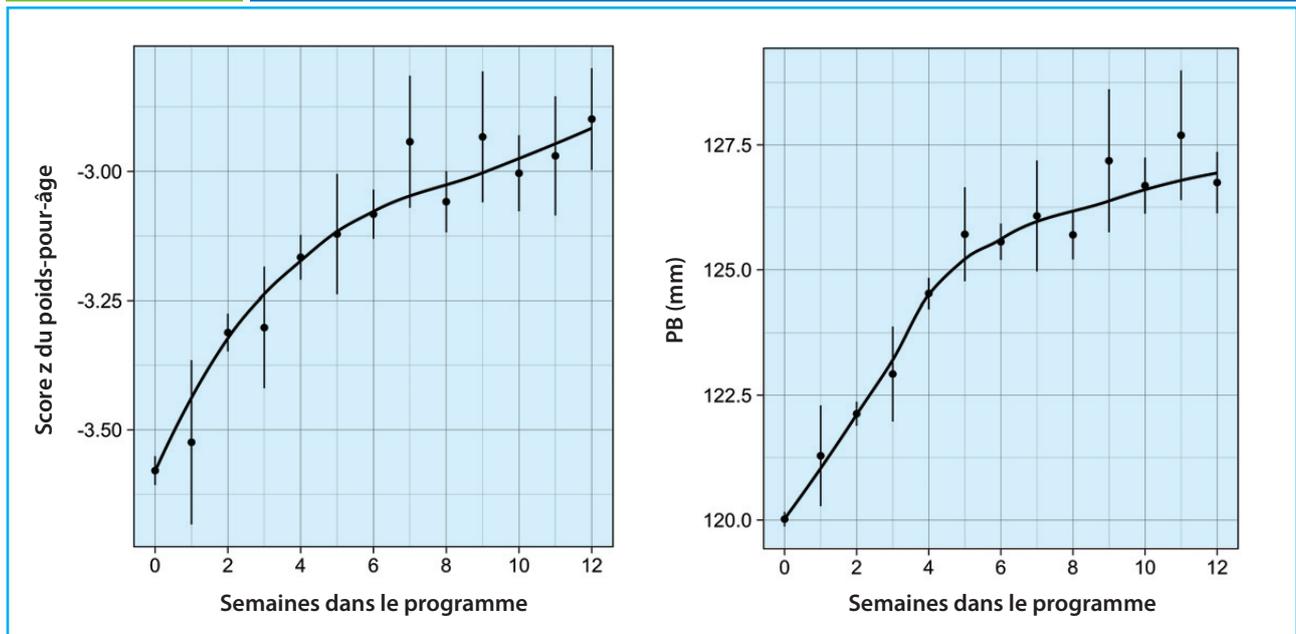
Figure 2 Modèle de programme qui garantirait l'administration d'aliments thérapeutiques aux enfants dont le P/A < -3



De manière globale, le projet de recherche WaSt a pour objectif de fournir les données nécessaires pour garantir la prise en charge thérapeutique de tous les enfants identifiés par la définition de cas à deux critères, et ce par un traitement d'intensité et de durée adéquates afin de limiter les coûts et d'éviter une surpopulation, des temps d'attente trop longs et des charges de travail excessives dans les centres de traitement.

Actuellement, tout enfant présentant un PB < 115 mm (catégories A et C ci-dessus) est traité par un protocole de PCMA internationalement reconnu et dont l'efficacité chez ce groupe d'enfants a été démontrée (7). En revanche, nous restons incertains quant à l'intensité requise du traitement et à la sécurité des critères de sortie concernant les enfants classés dans la catégorie B ci-dessus (c.-à-d. affichant uniquement un P/A < -3). Des travaux récents réalisés dans le cadre du projet CompAS ont montré que les enfants affichant un P/A < -3 et un PB compris entre 115 et 125 mm (c.-à-d. les enfants appartenant au groupe B ci-dessus) répondent au traitement et peuvent obtenir un P/A > -3 et un PB > 125 mm après 8 à 9 semaines sous traitement par demi-dose de ration d'ATPE (aliments thérapeutiques prêts à l'emploi) selon un protocole d'intensité réduite (voir les Figures 3 et 4) (8). Le présent document détaille la conception d'une étude dont l'objectif est de générer des données qui contribueront à définir les besoins en matière de traitement et les critères de sortie du programme appropriés pour la catégorie des enfants présentant uniquement un P/A < -3.

Figures 3 & 4 Courbes de croissance selon les indices P/A et PB des enfants admis au programme qui présentaient un PB > 115 mm et un P/A < -3



Objectif de l'étude

Cette étude vise à décrire et comparer, à la sortie du traitement et lors du suivi après la sortie, les résultats en matière de santé et de nutrition d'enfants qui présentent un PB ≥ 115 mm et un P/A < -3 à l'admission et sont ensuite placés dans l'une de deux cohortes de traitement. Ces cohortes se distinguent par l'intensité du traitement administré et la fréquence des contacts avec les prestataires des services de PCMA. Nous proposons de mettre en place les deux cohortes suivantes :

Tableau 1 Intensité de traitement et fréquence des contacts dans deux cohortes d'étude	
Cohorte	Protocole
Forte intensité	Ration d'ATPE à dose élevée et contact hebdomadaire
Faible intensité	Ration d'ATPE à dose réduite et contact toutes les deux semaines

Cette étude, compte tenu de son objectif, ses principaux critères d'évaluation et ses variables d'intérêt, nous permettra de produire les résultats suivants :

- Nombre et proportion des enfants de chaque cohorte qui se rétablissent, décèdent, abandonnent la participation, sont transférés en service interne ou restent non rétablis.
- Incidence cumulée sur six mois de rechutes et de décès dans chaque cohorte pendant le suivi après la sortie du programme. Les données seront analysées et présentées selon une méthode d'analyse de la survie (9) (voir la Figure 5)
- Durée du traitement des enfants dans chaque cohorte selon leur résultat (en se concentrant sur les cas rétablis).
- Variation du poids au niveau de la cohorte et de chaque individu, vitesse de changement de poids, variations du P/A, du TAZ (score Z du rapport taille/âge) et du PB de l'admission au terme du suivi après la sortie pour chaque catégorie de cas dans chaque cohorte (en se concentrant sur les cas rétablis).
- Analyse de la courbe de croissance par une analyse graphique et une régression linéaire à effets mixtes pour chaque catégorie de cas de l'admission au terme du suivi après la sortie du programme (10). L'analyse sera effectuée au niveau des individus et des cohortes. Seuls les cas de rétablissement seront analysés.
- Cause de décès (violent, accidentel, autre) des enfants de chaque cohorte qui décèdent pendant le traitement ou le suivi après la sortie du programme.

Population de l'étude et éligibilité

Nous identifierons, lors de consultations dans le cadre des programmes PEV (programme élargi de vaccination), SME (santé de la mère et de l'enfant), SC/SPC (suivi [et promotion] de la croissance) et PTA (programme thérapeutique ambulatoire), ou de consultations pédiatriques externes, 316 enfants (voir la justification de la taille de l'échantillon ci-dessous) âgés de 6 à 59 mois et qui remplissent les critères de PB ≥ 115 mm et de P/A < -3 de la définition de cas. Ces enfants seront orientés vers des centres de PCMA (PTA) participants. Le recrutement et la randomisation (de chaque individu) dans l'un des deux protocoles thérapeutiques auront lieu lors de la visite initiale en centre de PTA participant.

Les critères d'exclusion comprendront :

- la présence d'un œdème nutritionnel ;
- la survenue de complications médicales¹ indiquant le besoin d'une prise en charge en interne, notamment des vomissements incoercibles, une forte fièvre (hyperthermie), de l'hypothermie, une infection des voies respiratoires inférieures, une anémie sévère, des lésions cutanées, une perte de conscience, une léthargie, une perte de vigilance, une hypoglycémie, des convulsions, une déshydratation sévère et un manque d'appétit pour les ATPE ;

¹ Telles que définies par les lignes directrices propres à chaque pays en matière de traitement de l'émaciation sévère.

- l'existence de toute affection pouvant influencer sur la croissance, entraver l'évaluation précise des indicateurs anthropométriques ou empêcher la consommation d'ATPE.

Tous les cas d'émaciation sévère identifiés par le dépistage des enfants concernés lors des visites des programmes PEV, SME, SC/SPC, des séances de soutien à l'ANJE (alimentation du nourrisson et du jeune enfant) et des consultations de PTA ou pédiatriques externes, y compris les cas exclus de l'étude d'après les critères énumérés ci-dessus, seront orientés vers le centre de PCMA le plus proche pour y recevoir un traitement d'intensité appropriée.

Procédure de consentement éclairé

La participation dépend de l'accord de la mère/personne responsable de l'enfant et du chef de famille de donner librement leur consentement éclairé. Nous demanderons le consentement des participants potentiels lors de leur visite dans un centre de PTA participant, avant leur recrutement dans l'étude et dans leur langue locale (voir l'Annexe 1 : texte de demande de consentement). Un(e) infirmier/ère de l'établissement ou un agent de santé communautaire (ASC) assistera à la lecture à voix haute du texte de demande de consentement et à la prise de décision de la personne interrogée quant à la participation à cette étude. Le consentement sera consigné par l'apposition d'une empreinte digitale et/ou d'une signature. Lorsque les normes culturelles l'exigent, nous demanderons également au chef de famille la permission que l'enfant participe à l'étude.

Conception de l'étude

Les enfants présentant un PB ≥ 115 mm et un P/A < -3 seront randomisés dans l'une de deux cohortes prospectives différant en matière d'intensité et de fréquence du traitement administré (voir le Tableau 1). Les enfants de chaque cohorte seront suivis, par des visites une fois par semaine ou toutes les deux semaines au centre de santé, de leur admission à la sortie du traitement et à domicile pendant six mois après leur sortie. Nous proposons de procéder à une randomisation simple (rapport de 1:1) pour cette étude. Une fois leur admissibilité à l'inclusion confirmée, les enfants rejoindront au hasard le groupe de traitement 1 ou 2, en fonction d'une carte colorée (une couleur différente correspondant à chaque groupe de traitement). Ces cartes leur seront présentées dans des enveloppes opaques fermées. Les enveloppes seront numérotées de manière séquentielle, le numéro de chacune servant d'identifiant d'étude unique. Les protocoles thérapeutiques respecteront les lignes directrices propres à chaque pays relatives au traitement de l'émaciation sévère, à tous les niveaux sauf en matière de posologie des ATPE (voir le Tableau 2). Ces directives prévoient l'administration d'un antibiotique à large spectre au moment de l'admission².

Tableau 2 Protocole thérapeutique des deux cohortes de l'étude

Cohorte	Protocole
Forte intensité	Ration d'ATPE à dose élevée et contact hebdomadaire, y compris : <ul style="list-style-type: none"> • 2 sachets (1000 kcal) d'ATPE par jour • À l'admission : Vitamine A Traitement antipaludique à base d'amoxicilline Vaccination contre la rougeole* • À la 2e visite : Traitement vermifuge
Faible intensité	Ration d'ATPE à dose réduite et contact toutes les deux semaines, y compris : <ul style="list-style-type: none"> • 1 sachet (500 kcal) d'ATPE par jour • À l'admission : Vitamine A Traitement antipaludique à base d'amoxicilline Vaccination contre la rougeole* • À la 2e visite : Traitement vermifuge

*Le statut vaccinal sera vérifié à l'admission et mis à jour si nécessaire.

² Nos travaux ont montré que les enfants affichant un PB ≥ 115 mm et un P/A < -3 présentent un risque de décès qui exige leur prise en charge par un protocole thérapeutique. Il n'existe pas de preuves satisfaisantes justifiant de ne pas administrer d'antibiotiques à ce groupe d'enfants.

Dans le cadre du protocole thérapeutique proposé, la quantité d'ATPE remise à chaque visite sera la même pour les enfants des deux cohortes. Les participants à la cohorte de faible intensité se rendront au centre toutes les deux semaines pour recevoir leur ration d'ATPE et se prêter à des évaluations anthropométriques et cliniques.

Pour fixer la posologie des ATPE administrés dans chaque cohorte, nous nous sommes fondés sur les résultats de travaux réalisés dans le cadre du projet CompPAS qui vise à simplifier et uniformiser le traitement de la malnutrition aiguë sévère et modérée (MAS/MAM) sans complications chez les enfants âgés de 6 à 59 mois en vue d'élaborer un protocole unique. Les analyses effectuées par cette équipe ont indiqué que deux sachets de 92 g d'ATPE (1000 kcal) répondaient aux besoins totaux en énergie de > 95 % des enfants avec un PB < 115 mm, et qu'un sachet de 92 g d'ATPE (500 kcal) répondait aux besoins totaux en énergie de > 95 % des enfants avec un PB compris entre 115 et 125 mm (11). Les enfants qui prendront part à cette étude auront un PB > 115 mm et un P/A < -3. Or, nous avons montré que ces individus présentent un risque de décès inférieur à celui des enfants répondant au critère standard d'admission à une PCMA, c.-à-d. un PB < 115 mm (voir la **Figure 1**) et qu'ils répondent au traitement par ATPE administrés selon un protocole de posologie réduite et de contact toutes les deux semaines (voir les **Figures 3** et **4**).

Tous les enfants recrutés dans l'étude seront suivis tout au long de leur traitement par l'équipe de recherche de l'étude qui comptera notamment un conseiller clinique expérimenté dans le traitement de l'émaciation sévère en milieu ambulatoire. L'équipe de l'étude et le personnel du centre de santé travailleront de concert pour évaluer les enfants à chaque visite de traitement, prendre des décisions relatives au traitement administré et consigner les données de l'étude et de suivi. Nous traiterons tous les cas de mauvaise réponse au traitement en prenant les mesures décrites dans les lignes directrices nationales pour le traitement de l'émaciation sévère. Nous développerons des algorithmes/règles supplémentaires afin d'identifier les mauvaises réponses au traitement et définir les actions requises pour y remédier (p. ex., prescription de médicaments, traitement plus intensif et/ou transfert vers un service de stabilisation en interne). Ces règles s'inspireront de celles utilisées par les programmes de PCMA et dans les essais du projet CompPAS. Après leur sortie du programme, les enfants seront suivis pendant une période de six mois par des visites à domicile toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois (car il est attendu que le risque de rechute est plus important au cours des trois premiers mois après la sortie (9 ; 12 ; 13) et par une visite supplémentaire six mois après la sortie. Les équipes de suivi après la sortie du programme compteront un(e) infirmier/ère ou un ASC qui évaluera la survenue de toute rechute ou maladie chez les enfants et orientera ces derniers vers des services de PCMA ou autres services de santé le cas échéant et en fonction des résultats d'un algorithme de diagnostic/traitement (voir la **Figure 5** ci-dessous). Pour réduire au maximum les pertes au suivi, nous nous appuierons sur diverses initiatives dont la prestation de services de PCIME (prise en charge intégrée des maladies de l'enfant) communautaire, parmi d'autres, par des agents de santé communautaire. Ces derniers assureront le suivi à domicile des participants qui ne se présentent pas aux visites et de tout enfant qui ne répond pas suffisamment au traitement.

Sites de l'étude

Cette étude sera mise en œuvre dans un petit nombre sélectionné de centres de soins santé primaires (SSP) dispensant des soins de PCMA dans une zone délimitée (p. ex., un district). Le nombre exact de ces SSP dépendra des besoins de l'étude en matière de taille de l'échantillon requis sur une période acceptable et sera fixé en consultation avec des partenaires locaux. Nous sélectionnerons des SSP qui satisfont aux critères suivants :

- Accessible en toute saison (p. ex., accès possible même en saison des pluies).
- Contexte sécuritaire garantissant un accès sûr et total aux équipes de l'étude, aux bénéficiaires du programme et aux participants à l'étude.
- Existence d'un programme de PCMA opérationnel de bonne qualité (c.-à-d. qui satisfait, ou satisfait presque, aux standards minimums de Sphère [14]) et capable, moyennant une aide, de mettre en place les protocoles thérapeutiques utilisés dans l'étude. Au besoin, nous proposerons au SSP un soutien à la fois technique (p. ex., formation et conseils) et logistique (p. ex., réserves d'ATPE et d'autres consommables de PCMA).
- Existence d'un programme de suivi de la croissance et/ou d'un PEV de statut opérationnel, soit au SSP soit dans un établissement proche.

Taille d'échantillon de l'étude

Nous proposons d'utiliser une approche d'essai de non-infériorité comparant les proportions de cas de rétablissement observés dans chaque cohorte pour analyser les données et rapporter les résultats. Dans le contexte de l'objectif (i), nous anticipons une proportion de cas de guérison égale ou supérieure à 85 % dans la cohorte recevant le traitement à forte intensité (ce taux correspond à la proportion d'individus guéris par les programmes les plus efficaces de traitement de l'émaciation) et nous proposons une marge de non-infériorité (d) de 10 % (correspondant à un taux de guérison qui atteint ou dépasse le standard minimum de Sphère quant au rétablissement grâce à un programme traitant l'émaciation modérée à sévère, ce standard se situant à > 75 % de patients guéris). Il s'agit de la même marge de non-infériorité que celle utilisée dans un essai récent de non-infériorité évaluant différentes formulations d'aliments thérapeutiques prêts à l'emploi (15). Une taille d'échantillon de $n = 158$ dans chaque cohorte est nécessaire pour démontrer la non-infériorité dans une marge $d = 10\%$ avec une signification de 5 % et une puissance de 80 %.

Pour évaluer l'objectif (iii), un taux de rechute de 10 % représente un standard adéquat. Il s'agit de l'un des critères de réussite des programmes de PCMA présentés dans les articles suivants :

Ashworth A, *Efficacy and effectiveness of community-based treatment of severe malnutrition*, Food and Nutrition Bulletin, 2006 ; 27(S) : S24-S48.

Collins S, Sadler K, Dent N, Khara T, Guerrero S, Myatt M, Saboya M, Walsh A, *Key issues in the success of community-based management of severe malnutrition*, Food and Nutrition Bulletin, 2006 ; 27(3) : S49-S79.

Nous proposons d'étudier l'objectif (ii) par un suivi des sujets sortis en tant que cas guéris, à raison d'une visite toutes les deux semaines pendant trois mois après la sortie du programme. Parmi les $n = 158$ cas recrutés dans chaque cohorte aux fins de l'objectif (i), le nombre d'enfants qui fourniront des données complètes de suivi sera approximativement de $n = 120$, supposant un taux de guérison de 80 % et un pourcentage de cas perdus au suivi après la sortie de 5 %. Cette taille d'échantillon est suffisante pour estimer un taux de rechute de 5 % avec une précision d'environ $\pm 4\%$, et prendre une décision éclairée (p. ex., au moyen d'un test binomial exact) quant à la probabilité que le taux réel de rechute soit inférieur au standard de 10 %.

L'objectif (iii) repose sur une analyse des moyennes. Nous avons calculé les moyennes et SD attendus en analysant les données des essais ComPAS (les durées moyennes de prise en charge des cas de P/A < -3 uniquement et des cas de PB < 115 mm étaient de 10,8 [SD = 4,3] semaines et de 15,6 [SD = 4,9] semaines respectivement). Une taille d'échantillon de $n = 15$ dans chaque cohorte est nécessaire pour détecter une différence significative entre ces deux moyennes avec une signification de 5 % et une puissance de 80 %.

Nous pourrions utiliser une approche d'essai de non-infériorité. Supposant un SD de 4,6, nous aurions besoin d'un échantillon de $n = 66$ dans chaque cohorte pour démontrer une non-infériorité dans une marge $d = 2$ visites (il s'agit de la même marge de non-infériorité que celle utilisée dans un essai récent de non-infériorité évaluant différentes formulations d'aliments thérapeutiques prêts à l'emploi (15) avec une signification de 5 % et une puissance de 80 %). Pour pallier un taux de pertes (abandons) de 10 % en cours de traitement, il nous faudrait élever ce nombre à $n = 74$ dans chaque cohorte.

L'objectif (iv) est également fondé sur des analyses de moyennes. Il est probable que la taille d'échantillon nécessaire à ces évaluations sera inférieure à celle requise aux fins des objectifs (i) ou (ii) et égale à celle requise aux fins de l'objectif (iii). Par exemple, supposant une vitesse de changement de poids de 3,6 g/kg/jour avec un SD de 2,4 g/kg/jour (chiffres tirés de programmes de PCMA opérationnels au Nigéria), nous aurions besoin d'un échantillon de $n = 72$ dans chaque cohorte pour démontrer une non-infériorité dans une marge $d = 1$ g/kg/jour avec une signification de 5 % et une puissance de 80 % (cette marge de non-infériorité est légèrement plus étroite que celle utilisée [c.-à-d. -1,2 g/kg/jour] dans un essai récent de non-infériorité évaluant différentes formulations d'aliments thérapeutiques prêts à l'emploi [15]) et un peu plus large que celle utilisée pour évaluer l'efficacité de doses réduites d'ATPE dans le traitement de l'émaciation sévère sans complications (c.-à-d. -0,5 g/kg/jour) dans le cadre d'un essai récent de non-infériorité (16). Pour pallier un taux de pertes (abandons) de 10 % en cours de traitement, il nous faudrait élever ce nombre à $n = 80$ dans chaque cohorte.

La taille de l'échantillon nécessaire à l'analyse de la courbe de croissance (objectif [v] ci-dessus) peut être calculée à l'aide d'une méthode empirique de « rapport sujet/variable » pour les analyses multivariées en utilisant la formule :

$$n = 10p + 50$$

n étant la taille d'échantillon minimum requise et p , le nombre de prédicteurs dans le modèle. Le modèle de la courbe de croissance est simple :

$$\text{résultat} \propto \text{temps}$$

avec le *temps* généralement exprimé comme un polynôme du second degré (c.-à-d. temps et temps au carré). Nous disposons aussi de mesures répétées pour chaque participant à l'étude :

$$\text{résultat} \propto \text{temps} + \text{temps}^2 + \text{individual}$$

Nous pourrions aussi vouloir tenir compte de l'effet du centre de traitement :

$$\text{résultat} \propto \text{temps} + \text{temps}^2 + \text{individu} + \text{centre de traitement}$$

L'application de la formule du rapport sujet/variable avec $p = 4$ prédicteurs :

$$n = 10p + 50$$

donne une taille d'échantillon minimum requise par cohorte de :

$$n = 10 \times 4 + 50 = 90$$

cas rétablis dans chaque cohorte. Les modèles fondés sur des mesures répétées tendent à faire baisser la variance des estimations et permettent de réduire le nombre de sujets nécessaires à l'inférence statistique. Ainsi, une taille d'échantillon de $n = 90$ dans chaque cohorte devrait suffire. Aux fins de l'analyse de la courbe de croissance, ces sujets devront correspondre à de cas sortis en tant que rétablis. Supposant que nous guérirons seulement 70 % des cas, nous aurons besoin d'un minimum de :

$$n = \left\lceil \frac{90}{0.7} \right\rceil = 129$$

cas à l'admission pour obtenir 45 cas rétablis. Nous avons l'intention de traiter des enfants dont l'état est moins grave que la majorité des cas d'émaciation sévère traités dans le cadre des programmes de PCMA. Nous pouvons donc raisonnablement anticiper un taux de guérison supérieur à 70 % (c.-à-d. aux alentours de 85 %), d'autant plus que l'étude sera réalisée dans des centres relativement bien dotés en ressources et disposant d'un soutien pour la mise en oeuvre de leur programme de PCMA. Il en découle qu'en recrutant $n = 129$ cas par cohorte, nous dépasserons probablement la taille d'échantillon minimum requise de $n = 90$ cas rétablis. Nous devons aussi tenir compte de la proportion de cas perdus au suivi après la sortie du programme. Si le taux de perdus au suivi atteignait 5 %, comme cela s'est produit lors d'un essai évaluant le PB comme critère de sortie au Malawi, nous aurons besoin d'un échantillon dont la taille minimum sera de :

$$n = \left\lceil \frac{129}{1-0.05} \right\rceil = 136$$

cas dans chaque cohorte à l'admission ($n = 272$ au total) afin d'obtenir des données de suivi complètes pour au moins $n = 90$ cas rétablis par cohorte. Les données issues de cas ayant quitté leur cohorte avant la fin prévue de la période de suivi (c.-à-d. les pertes au suivi) pourront être conservées et utilisées à la fois dans l'analyse de la courbe de croissance pour évaluer la réponse au traitement et dans l'analyse de la survie pour étudier les rechutes.

La taille de l'échantillon qui servira à répondre à l'objectif (vi) sera restreinte et dépendra du taux de mortalité observé dans chaque cohorte. Nous effectuerons une simple analyse descriptive montrant l'âge à l'admission, le PB à l'admission, le P/A à l'admission, le PB à la sortie, le P/A à la sortie, la prise de poids proportionnelle en cours de traitement, le temps jusqu'au décès, le dernier PB connu, le dernier P/A connu, et la survenue de maladies pendant le suivi (9).

La plus grande taille d'échantillon requise est de $n = 158$ par groupe ($n = 316$ au total). Cette taille d'échantillon sera suffisante pour réaliser toutes les analyses proposées.

Définitions des critères d'évaluation

Critères de sortie (définition du rétablissement)

Un des objectifs de cette étude est d'établir l'intensité de traitement appropriée et les critères de sortie adéquats chez un groupe de patients qui ne sont pas actuellement pris en charge par un programme de PCMA. Aux fins de cette étude de programme, nous avons élaboré des critères de sortie fondés sur des considérations pragmatiques et de sécurité qui sont conformes aux lignes directrices internationales actuelles en matière de PCMA.

Nous aurons recours aux critères de sortie suivants :

PB supérieur à celui du critère de sortie d'un programme de PCMA ($> 12,5$ cm) et $P/A > -3$ après une période de prise pondérale rapide caractérisée par une trajectoire de croissance positive pendant au moins quatre visites consécutives, et bonne santé de l'enfant du point de vue clinique.

Les enfants sortis du programme en tant que cas rétablis seront suivis à domicile pendant six mois après leur sortie.

Définitions : autres critères d'évaluation

- Rétablissement : $PB > 12,5$ cm, $P/A > -3$, prise pondérale maintenue et bonne santé clinique (voir le critère de sortie ci-dessus).
- Abandon : absence pendant trois visites consécutives.
- Non répondeur : sujet traité dans le cadre d'un PTA pendant 16 semaines et ne remplissant toujours pas les critères de sortie du programme.
- Durée de la prise en charge : nombre de jours de l'admission au résultat du traitement
- Vitesse de changement de poids : moyennes des variations en termes de grammes par kilogrammes par jour (poids) et de millimètres par jour (PB) depuis l'admission jusqu'à la sortie du programme.
- Vitesse de changement de taille : moyenne des variations en termes de millimètres par jour (taille) depuis l'admission jusqu'à la sortie du programme.
- Nous établirons la nature de chaque décès d'après la déclaration de la mère/personne responsable de l'enfant ou de tout autre informateur crédible (ASC, dirigeant, chef religieux, etc.) et classerons le décès dans l'une des trois catégories suivantes : accidentel, non accidentel, autre.
- Les concepts de maladie et de maladie grave (diarrhée, vomissements, fièvre, toux/IRA) seront conformes aux définitions données dans les principes de prise en charge intégrée des maladies néonatales et infantiles (PCIMNI) ou aux adaptations locales de ces définitions.
- Rechute³ : observation d'un $PB < 115$ mm ou d'un œdème nutritionnel ou d'un $P/A < -3$, selon le premier événement à survenir pendant le suivi.

³ Il ne s'agit pas de rechute telle qu'elle est détaillée dans la définition de cas d'origine, mais bien de rechute menant à un état de malnutrition sévère.

Collecte des données

Nous recueillerons les données au moyen d'un formulaire structuré de collecte des données (voir le **Formulaire 1**), rédigé en français. Ce document s'inspirera de la carte de bénéficiaire usuelle d'un programme de PCMA auquel seront ajoutées les informations nécessaires au recueil de données pendant la période de suivi après la sortie, ainsi que des zones destinées au traçage des courbes de croissance selon le PB et/ou le poids au fur et à mesure que les données sont recueillies (voir le **Formulaire 1** : formulaire proposé de collecte des données ; une deuxième page pourrait s'avérer nécessaire pour le suivi à domicile).

Contrôle de la qualité

Nous testerons au préalable tous les formulaires de collecte des données et les modifierons au besoin pour assurer leur validité. Les personnes chargées de la collecte des données seront formées, notamment par des exercices sur le terrain, jusqu'à ce qu'elles opèrent avec assurance, autonomie et fiabilité. Nous remettrons à toutes les personnes chargées de l'énumération un manuel de formation sur les procédures d'anthropométrie et les items de questionnaire et dirigerons des exercices de formation et de normalisation tout au long de l'étude.

Les appareils de mesure d'anthropométrie seront fournis et étalonnés par l'équipe de l'étude. Les superviseurs vérifieront certaines des mesures anthropométriques à intervalles irréguliers. L'entretien et le contrôle qualité de tous les autres appareils seront effectués régulièrement selon les consignes du fabricant. Les chercheurs expérimentés coordonneront et superviseront en continu les opérations de collecte des données. Les données seront saisies dans un système de base de données équipé de fonctions de contrôle interactif, contrôle et rapport par lot, et double saisie avec vérification/validation en deux temps. Les formulaires seront électroniquement programmés pour intégrer des étapes de contrôle et de validation visant à réduire le risque de saisir des données erronées. Nous vérifierons aussi régulièrement les données, par exemple, pour y détecter toute pratique d'accumulation ou d'arrondissement, en nous fondant sur la boîte à outils de la qualité des données anthropométriques proposée par la Plateforme nationale d'information sur la nutrition (PNIN).

Plan d'analyse

Toutes les données à collecter sont détaillées dans le **Formulaire 1**. Nous analyserons les effets du traitement d'après le schéma standard utilisé pour les activités de suivi et d'évaluation des programmes de nutrition thérapeutique. Les données de rechute seront analysées et présentées selon une méthode d'analyse de la survie (voir la **Figure 6** ci-dessous). La **Figure 6** présente un exemple d'analyse de la survie dans le contexte de rechute vers une MAS pour un programme de PCMA au Pakistan (9). Nous analyserons les données anthropométriques recueillies pendant le traitement et le suivi d'après le schéma standard utilisé pour les activités de suivi et d'évaluation des programmes de nutrition thérapeutique (p. ex., calcul et présentation des vitesses de changement de poids et statistiques récapitulatives des durées de prise en charge). Chaque cohorte sera caractérisée en termes d'âge, de sexe et de sévérité des déficits anthropométriques à l'admission. Nous procéderons également à des analyses de courbes de croissance pour évaluer l'efficacité des deux différents protocoles thérapeutiques. Nous analyserons les courbes de croissance individuelles et produirons un résumé graphique de la croissance dans chaque cohorte en traçant les valeurs hebdomadaires moyennes de PB, poids et P/A, par exemple, avec leurs écarts types (10). Les courbes de croissance seront ajustées à l'aide d'une régression linéaire à effets mixtes ou d'une régression localement pondérée (LOWESS). Cette analyse aura pour but de caractériser la réponse au traitement des cas de guérison afin de déterminer le moment auquel la réponse observée commence à ressembler à un état de croissance normal (voir la **Figure 7**) dans chaque cohorte. Nous visons, grâce à cette analyse, à déterminer le protocole thérapeutique et les critères de sortie les plus sûrs et adéquats, et à anticiper les durées de prise en charge. Les données de traitement et les données de suivi après la sortie seront prises en compte. L'analyse se penchera également sur les effets d'épisodes de maladie (diarrhée, vomissements, fièvre, toux) dans les périodes entre les contacts (voir la **Figure 8** et la **Figure 9**).

Formulaire 1

Formulaire de collecte de données (d'après la carte de bénéficiaire de PCMA utilisée pour un programme de PCMA au Nigéria)

Nom de l'enfant					No d'inscription	
Adresse physique (et itinéraire)					Nom de la personne responsable	
No de portable						
Date de naissance	Âge (mois)				Date d'admission	
Sexe	Garçon		Fille		Durée du trajet à pied depuis le domicile (heures)	
Origine de l'admission	Orientation communautaire	Auto-orientation	D'un autre centre	D'un service en interne	D'un programme de SC/SPC	Autre (préciser) :
Consentement éclairé	Oui		Non		Groupe d'étude WaSt	PCMA 1 fois par sem. PCMA toutes les 2 sem. ComPAS 1 fois par sem. ComPAS toutes les 2 sem.

Anthropométrie à l'admission

Poids (kg)			Taille (cm)		PB (cm)	
Critères d'admission au programme	Œdème	PB < 115 mm	Score z du P/A < -3	Ré-admission après une rechute	Retour d'un abandon	Autre (préciser) :

Antécédents

Diarrhée	Oui	Non	Selles/jour	1 – 3	3 – 4	> 5
Vomissements	Oui	Non	Miction	Oui	Non	
Toux	Oui	Non	Durée de l'œdème			
Appétit	Bon	Médiocre	Aucun	Allaitement	Oui	Non

Problèmes signalés :

Examen clinique à l'admission

Taux de respiration (n°/min)	âgé(e) de 6 à 12 mois	< 50	> 50	Tirage sous-costal	Oui	Non
	âgé(e) de 12 à 59 mois	< 40	> 40			
Température (°C)						
Yeux	Normaux	Sunken	Enfoncés	Coloration conjonctivale/palmaire	Normal	Pale
Soif	Oui	Non		Déshydratation	None	Moderate Severe
État de conscience	Normal	Agité	Irritable	Indifférent/passif/apathique	Extrémités	Normal Cold
Oreilles	Normales		Écoulement		Bouche	Normal Sores Candida
Ganglions lymphatiques	Normaux	Cou	Aisselle	Aine	Handicap	Oui Non
Signes cutanés	Aucun	Gale	Desquamation	Ulcères/abcès abscesses	Paracheck	Positif Négatif

Médicaments et vaccins courants à l'admission

Médicaments à l'admission		
Médicament	Date	Type/posologie
Antibiotique		
Traitement antipaludique (CTA)		
Vitamine A		

Autres médicaments		
Médicament	Date	Posologie
Aldendazole/Mébéndazole		
Vaccins		
Rougeole	Oui	Non
Tous les vaccins	Oui	Non

Autre traitement

test du VIH	Positif	Négatif	Médicament	Date	Posologie
ART	Oui	Non			
Traitement de la TB	Oui	Non			
Prophylaxie par cotrimoxazole	Oui	Non			

Suivi dans/après un programme thérapeutique ambulatoire

Nom de l'enfant											No d'inscription			
Visite	ADM	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Date (jj/mm)	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	

Anthropométrie lors de la visite

Poids (kg)													
------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Autre traitement

Poids (annoter la courbe de croissance)													
	kg												
	kg												
	kg												
	kg												
	kg												
	kg												

Évaluer la réponse et ajuster le traitement en conséquence

P/A													
Taille (cm)													
PB (cm)													

Autre traitement

PB (annoter la courbe de croissance)													
	cm												
	cm												
	cm												
	cm												
	cm												

Évaluer la réponse et ajuster le traitement en conséquence

Cedème (+, ++, +++)													
---------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Antécédents médicaux

Diarrhée (jours depuis la dernière visite)													
Vomissements (jours depuis la dernière visite)													
Fièvre (jours depuis la dernière visite)													
Toux (jours depuis la dernière visite)													

Examen clinique lors de la visite

Test de prise d'ATPE (bonne/médiocre/refusée)													
Température (°C)													
Taux de respiration (no/min)													
Déshydratation (O/N)													
Anémie (O/N)													
Infection superficielle (O/N)													
Action/médicament nécessaire (donner les détails)													
ATPE administrés (n° sachets/unités)													
RÉSULTAT**													
Initiales de l'examineur													

** A = abandon ; C = continue la participation aux soins/au suivi ; F = fin du suivi ; N = non présent/non vu ; OPC = orienté vers une prise en charge (abandon/rechute/ré-admission) ; SNG = sorti en tant que non guéri ; SG = sorti en tant que guéri ; T = transféré vers un service de soins interne ; X = décédé.

Figure 5 Projet d'algorithme de diagnostic/traitement pour la phase de suivi après la sortie du traitement

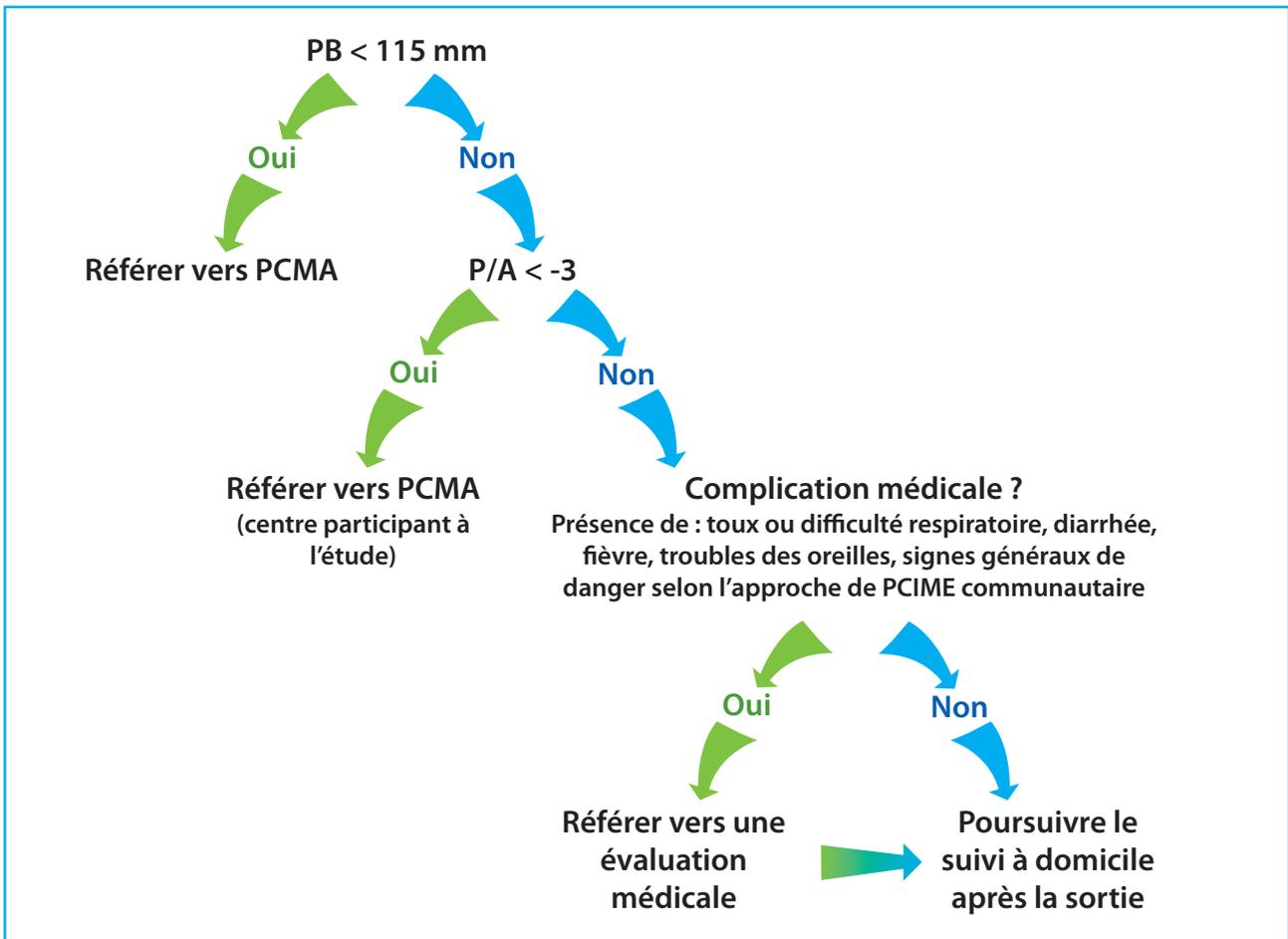


Figure 6 de rechute vers une MAS pour un programme de PCMA au Pakistan (9)

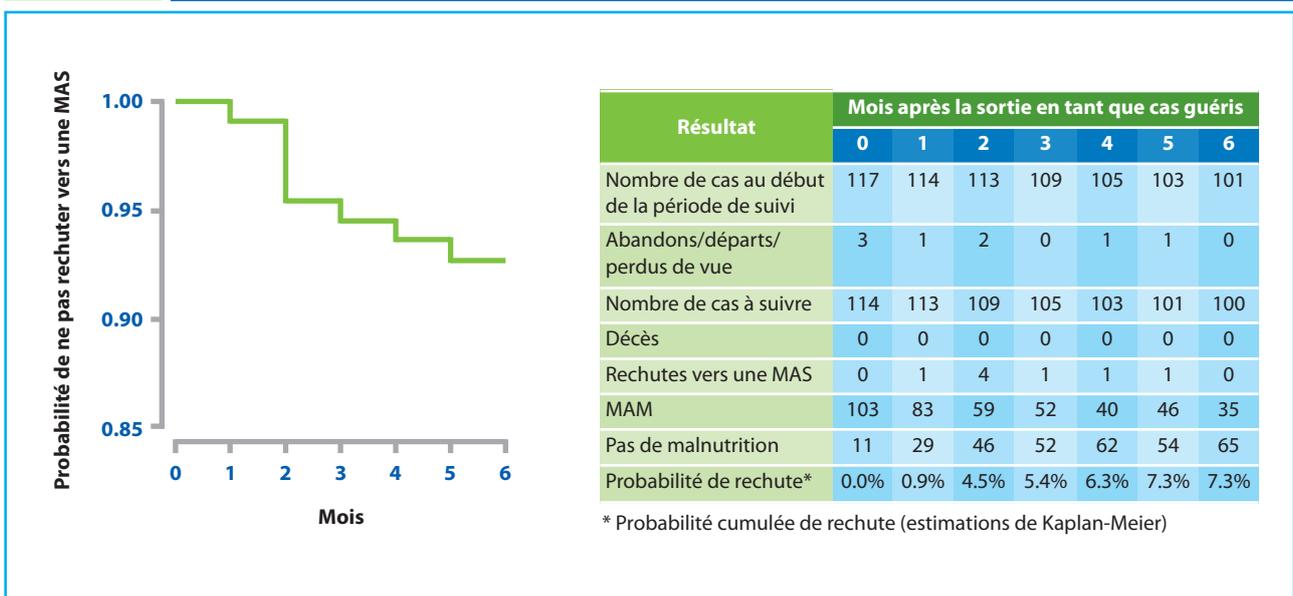
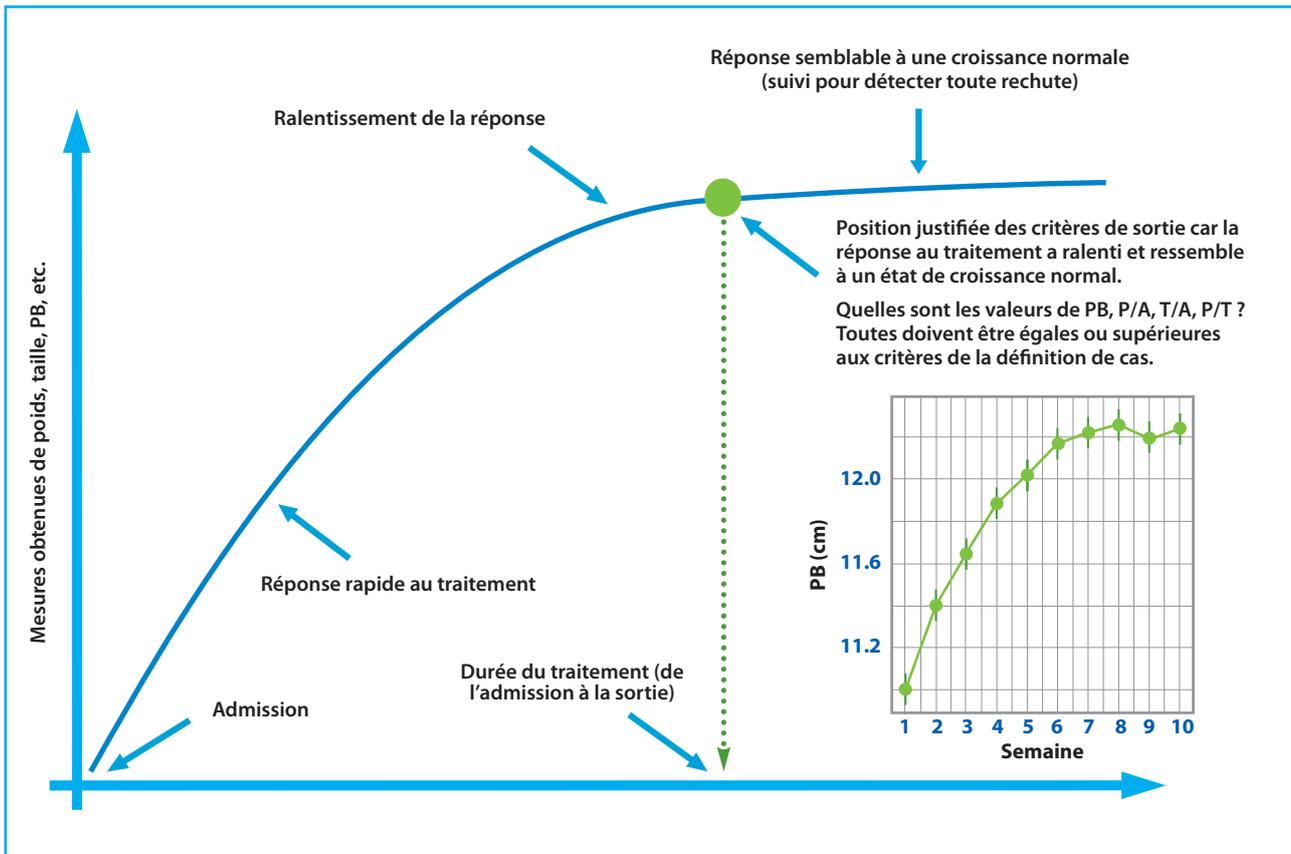
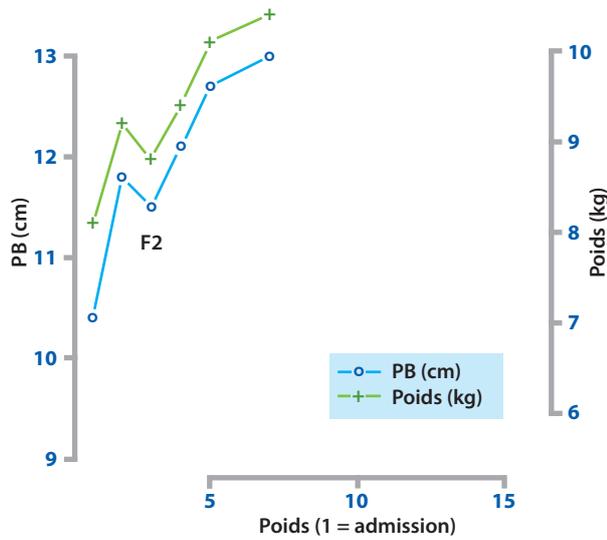


Figure 7 Illustration d'une analyse de courbe de croissance

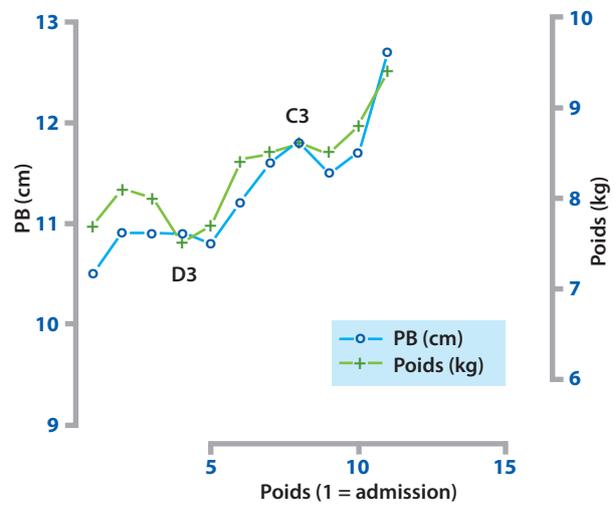


Exemple d'analyse de courbe de croissance selon l'évolution du PB chez des enfants admis à un programme de PCMA au Malawi en fonction d'un critère d'admission correspondant à un $PB < 115$ mm, et sortis du traitement en tant que cas rétablis (17). Dans cet exemple, il serait justifié de définir le critère de sortie par un $PB \geq 125$ mm et de s'attendre à une durée de prise en charge d'environ 8 semaines.

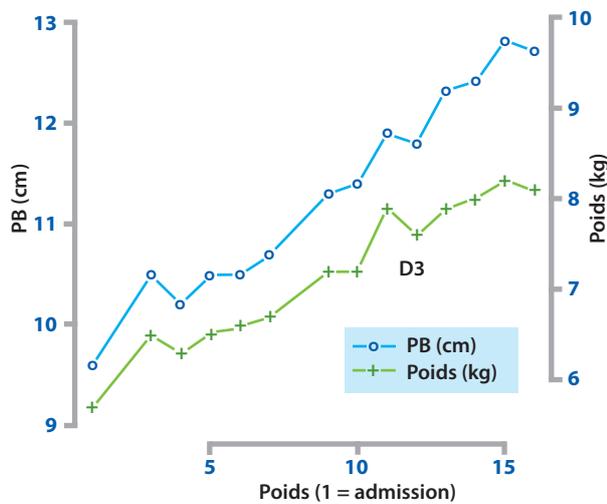
Figure 8 Courbes de croissance et maladies (analyses individuelles) (9)



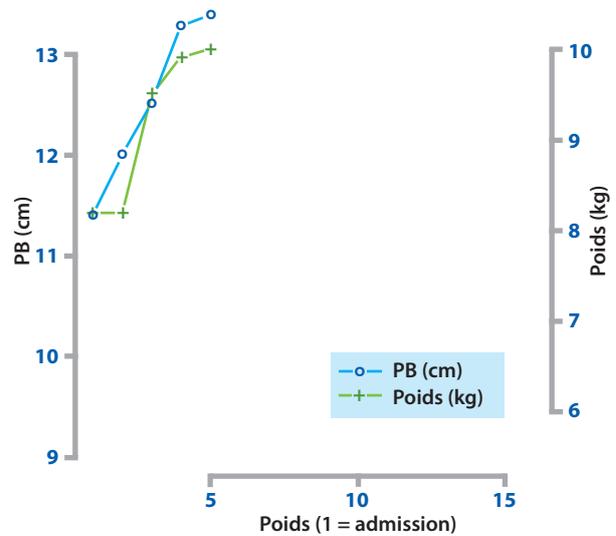
Fille, 14 mois, PB à l'admission = 10,4 cm, PB à la sortie = 13,0 cm, 7 semaines sous traitement, agent antimicrobien systémique administré à la semaine 3. Fièvre x 2 jours (F2) en cours de traitement.



Fille, 23 mois, PB à l'admission = 10,5 cm, PB à la sortie = 12,7 cm, 11 semaines sous traitement, agent antimicrobien systémique administré à l'admission. Diarrhée x 3 jours (D3) et toux x 3 jours (C3) en cours de traitement.

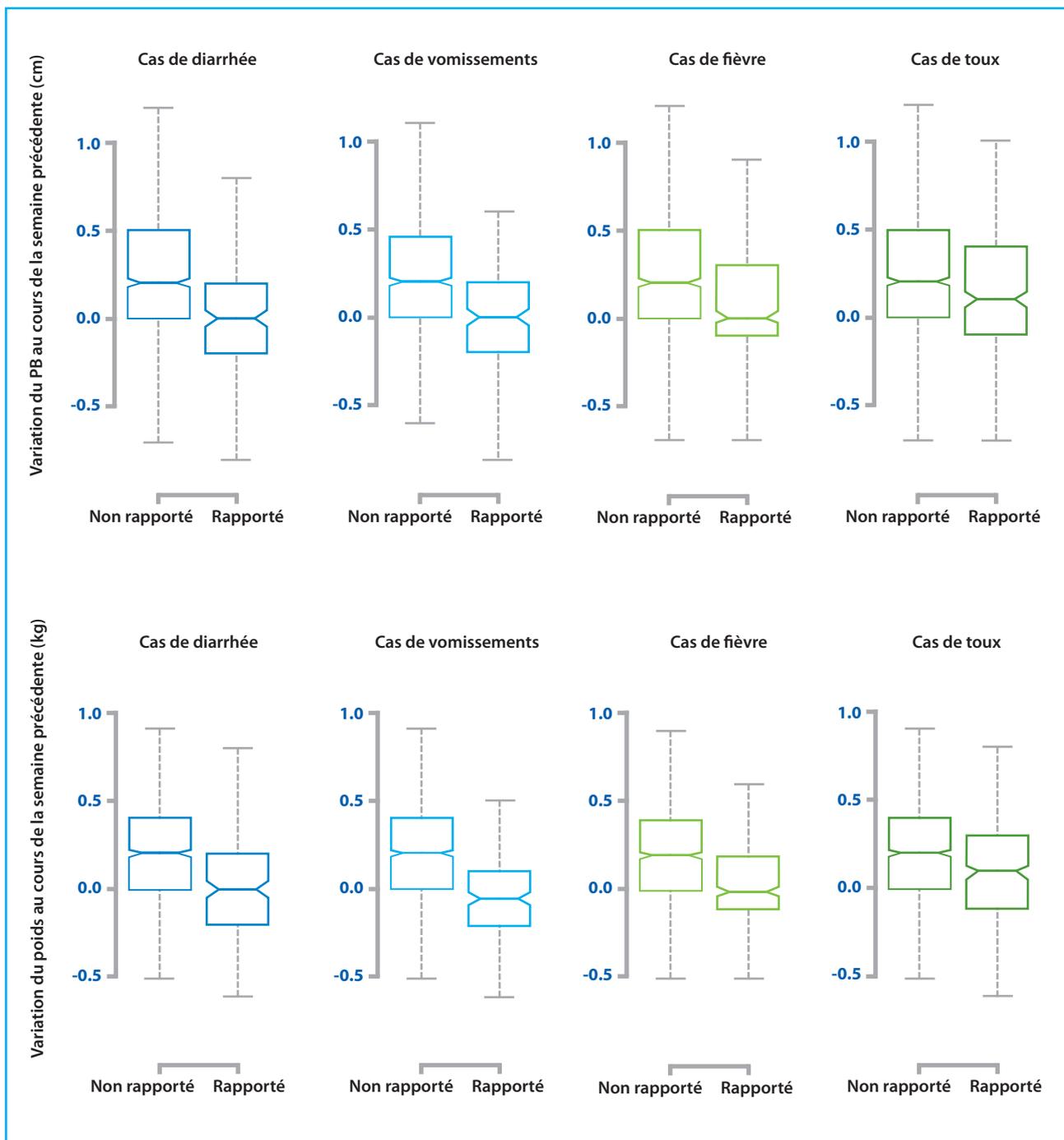


Fille, 38 mois, PB à l'admission = 9,6 cm, PB à la sortie = 12,7 cm, 16 semaines sous traitement, agent antimicrobien systémique administré à l'admission. Diarrhée x 3 jours (D3) en cours de traitement.



Garçon, 36 mois, PB à l'admission = 11,4 cm, PB à la sortie = 13,4 cm, 5 semaines sous traitement, agent antimicrobien systémique administré à l'admission. Pas de maladie signalée en cours de traitement.

Figure 9 Maladies en fonction du PB et des variations de poids (analyse de cohorte) (18)



Annex 1: Texte de demande de consentement

Texte de demande verbale

Consentement éclairé concernant la participation à une étude clinique de phase I dans le cadre du projet WaSt

Investigateurs principaux : XX

Nous menons une étude pour l'organisation ENN au Royaume-Uni afin d'obtenir des données qui nous aideront à définir les besoins en matière de traitement des enfants dont le poids est inférieur au poids attendu pour leur âge (c.-à-d. situés en zone rouge de leur graphique « Road to Health » [trajectoire de santé]) et dont le périmètre brachial est supérieur à 115 mm (correspondant à la zone verte ou orange d'un ruban de mesure du périmètre brachial). À l'heure actuelle, ces enfants ne bénéficient pas d'une prise en charge spéciale. Il a pourtant été amplement démontré qu'ils sont exposés au même risque de décès et de maladie que les enfants qui sont actuellement orientés vers des programmes de PCMA.

Nous aimerions savoir si vous seriez disposé(e) à nous aider dans nos recherches. Concrètement, votre ou vos enfants qui présentent un poids inférieur à la valeur attendue pour leur âge et dont le périmètre brachial se situe dans la zone verte ou orange d'un ruban de mesure seront inscrits au centre de santé le plus proche pour recevoir un traitement dans le cadre d'un programme de PCMA. Votre ou vos enfants seront placés au hasard dans l'un de deux groupes de traitement. Les deux protocoles de traitement reposent sur l'administration de la même nourriture spéciale (appelée ATPE) et des mêmes médicaments que ceux fournis dans le cadre du programme usuel de PCMA au/en [xx]. Ils se distinguent cependant par la fréquence des visites prévues au centre de santé (une fois par semaine ou toutes les deux semaines) et par la quantité de nourriture spéciale (ATPE) remise à chaque visite. Nous vérifierons le statut vaccinal des enfants des deux groupes et, si nécessaire, nous mettrons à jour leurs immunisations conformément aux politiques nationales de vaccination du/de [xx]. Pendant le traitement, nous surveillerons votre ou vos enfants et enregistrons des données sur leur santé, mais nous ne recueillerons pas d'autres informations que celles qui seraient normalement collectées si votre ou vos enfants étaient très malades. Nous recueillerons des données de cette manière jusqu'à ce que votre ou vos enfants aient terminé leur traitement, puis toutes les deux semaines à domicile pendant trois mois après la fin du traitement et une dernière fois à domicile six mois après la fin du traitement. Vous devez savoir qu'il existe un très faible risque que votre ou vos enfants réagissent mal à la nourriture spéciale (ATPE) ou aux médicaments qui leur seront prescrits. Le risque qu'une telle réaction se produise est très inférieur au risque que pourraient courir votre ou vos enfants s'ils ne recevaient aucun traitement pour traiter une maigreur extrême. Si votre ou vos enfants présentent une réaction néfaste pendant leur traitement, vous devrez en avvertir immédiatement votre agent de santé communautaire. Nous veillerons alors à ce que votre ou vos enfants soient transférés vers un centre de santé pour y être examinés par le personnel médical.

Votre participation à cette étude est entièrement volontaire. Si vous ne souhaitez pas répondre à nos questions ou si préférez que votre ou vos enfants ne soient pas suivis dans le cadre de l'étude et ne reçoivent pas de traitement à base d'aliments spéciaux et de médicaments, vous avez le droit de refuser de participer à tout moment. Vous et votre ou vos enfants continuerez d'avoir accès à tous les traitements proposés par les agents de santé communautaire et à tous les centres de santé, que vous décidiez de participer ou non à cette étude. Si vous avez des questions au sujet de l'étude, vous pouvez vous adresser à tout moment à l'agent de santé communautaire que vous connaissez.

Bien que les résultats de cette étude seront publiés, l'identité des participants restera secrète. Toutes les informations consignées pendant l'étude resteront confidentielles. Elles seront éventuellement divulguées mais uniquement aux médecins et au personnel infirmier qui s'occupent de votre ou vos enfants.

Nous espérons que les pouvoirs publics du/de [xx] et d'autres pays se serviront des résultats de notre étude pour améliorer la prise en charge des enfants souffrant de malnutrition. La participation à cette étude comporte des bénéfices : votre ou vos enfants seront rapidement identifiés s'ils sont touchés par une malnutrition sévère et seront traités en conséquence dans le cadre du programme national de prise en charge de la malnutrition.

Au vu de ces conditions, acceptez-vous de participer à la présente étude ?

OUI NON

Signature/empreinte digitale de la personne responsable de l'enfant :

.....

Je certifie que cette déclaration a été lue mot pour mot aux principaux responsables des enfants inscrits à cette étude et qu'ils ont accepté verbalement de participer en conséquence.

Nom et fonction de l'IP/du chercheur :

Signature de l'IP/du chercheur : **Date :**

Nom et fonction du témoin :

Signature du témoin : **Date:**

Remerciements

Ce protocole a été élaboré sous la direction d'une équipe de l'ENN (Tanya Khara, Carmel Dolan, Mark Myatt et Kate Sadler) et sa conception s'est appuyée sur les contributions et les échanges des membres du sous-groupe de travail de l'étude WaSt qui fait partie du Groupe d'intérêt technique Émaciation-Retard de croissance (WaSt TIG). L'élaboration du protocole et de tous les outils d'étude a été rendue possible grâce au soutien généreux du peuple américain par l'intermédiaire de l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID). Le contenu de ce document est de la responsabilité de l'ENN et ne reflète pas nécessairement les opinions de l'USAID ou du gouvernement des États-Unis.

Membres du sous-groupe de travail de l'étude WaSt

Paluku Bahwere (Université Libre de Bruxelles), André Briend (université de Copenhague, Danemark et Université de Tampere, Finlande), Erin Boyd (BHA/USAID), Bob Black (université Johns Hopkins), Michel Garenne (indépendant), Natasha Lelijveld (LSHTM), et Martha Mwangome (KEMRI/Wellcome Trust Research Programme, Kilifi, Kenya).

Coordonnées et collaboration

Pour obtenir des informations supplémentaires sur le projet WaSt et sur les possibilités de collaboration ou de mise en œuvre de l'étude WaSt, veuillez contacter Tanya Khara (directrice technique pour l'ENN et coordinatrice du WaSt TIG) à l'adresse tanya@ennonline.net

Bibliographie

- 1 Emergency Nutrition Network. Child wasting and stunting: Time to overcome the separation A Briefing Note for policy makers and programme implementers. Oxford, Royaume-Uni : ENN ; 2018.
- 2 Myatt M, Khara T, Schoenbuchner S, Pietzsch S, Dolan C, Lelijveld N, Briend A. Children who are both wasted and stunted are also underweight and have a high risk of death: a descriptive epidemiology of multiple anthropometric deficits using data from 51 countries. Arch. Public Health 2018 ; 76 : 28.
- 3 McDonald CM, Olofin I, Flaxman S, Fawzi WW, Spiegelman D, Caulfield LE, Black RE, Ezzati M, Danaei G. The effect of multiple anthropometric deficits on child mortality: meta-analysis of individual data in 10 prospective studies from developing countries. Am. J. Clin. Nutr. Avril 2013 ; 97 (4) : 896-901.
- 4 Garenne M, Myatt M, Khara T, Dolan C, Briend A. Concurrent wasting and stunting among under-five children in Niakhar, Senegal. Matern. Child Nutr. Avril 2019 ; 15 (2) : e12736.
- 5 Myatt M, Khara T, Dolan C, Garenne M, Briend A. Improving screening for malnourished children at high risk of death: a study of children aged 6-59 months in rural Senegal. Public Health Nutr. Avril 2019 ; 22 (5) : 862-71.
- 6 WaSt Technical Interest Group Mortality Sub-Working Group. Which anthropometric case definitions best identify children aged between 6 and 59 months at high near-term risk of mortality including that associated with concurrent wasting and stunting? À paraître.
- 7 Organisation mondiale de la santé. Lignes directrices : mises à jour de la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez le nourrisson et chez l'enfant. Genève : OMS ; 2013.
- 8 Bailey J, Lelijveld N, Khara T, Dolan C, Stobaugh H, Sadler K, Lino LR, Briend A, Opondo C, Kerac M, et al. Response to Malnutrition Treatment in Low Weight-for-Age Children: Secondary Analyses of Children 6-59 Months in the ComPAS Cluster Randomized Controlled Trial. Nutrients. 24 mars 2021 ; 13 (4).
- 9 Dale NM, Salim L, Lenters L, Sadruddin S, Myatt M, Zlotkin SH. Recovery and relapse from severe acute malnutrition after treatment: a prospective, observational cohort trial in Pakistan. Public Health Nutr. Août 2018 ; 21 (12) : 2193-9.
- 10 Mirman D. Growth Curve Analysis and Visualization Using R. Boca Raton, Florida: Chapman and Hall/CRC ; 2014.
- 11 Bailey J, Lelijveld N, Marron B, Onyoo P, Ho LS, Manary M, Briend A, Opondo C, Kerac M. Combined Protocol for Acute Malnutrition Study (ComPAS) in rural South Sudan and urban Kenya: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 24 avril 2018 ; 19 (1) : 251.
- 12 Lelijveld N, Musyoki E, Adongo SW, Mayberry A, Wells JC, Opondo C, Kerac M, Bailey J. Relapse and post-discharge body composition of children treated for acute malnutrition using a simplified, combined protocol: A nested cohort from the ComPAS RCT. PLoS.One. 2021 ; 16 (2) : e0245477.
- 13 Somasse YE, Dramaix M, Bahwere P, Donnen P. Relapses from acute malnutrition and related factors in a community-based management programme in Burkina Faso. Matern. Child Nutr. Oct. 2016 ; 12 (4) : 908-17.
- 14 Équipe du Projet SPHÈRE. Le Projet Sphère : la charte humanitaire et les standards minimums de l'intervention humanitaire. 4e éd., Genève : Le Projet Sphère ; 2018.
- 15 Bahwere P, Akomo P, Mwale M, Murakami H, Banda C, Kathumba S, Banda C, Jere S, Sadler K, Collins S. Soya, maize, and sorghum-based ready-to-use therapeutic food with amino acid is as efficacious as the standard milk and peanut paste-based formulation for the treatment of severe acute malnutrition in children: a noninferiority individually randomized controlled efficacy clinical trial in Malawi. Am. J. Clin. Nutr. Octobre 2017 ; 106 (4) : 1100-12.
- 16 Kangas ST, Salpeteur C, Nikiema V, Talley L, Ritz C, Friis H, Briend A, Kaestel P. Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: A randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. PLoS. Med. Août 2019 ; 16 (8) : e1002887.
- 17 Binns PJ, Dale NM, Banda T, Banda C, Shaba B, Myatt M. Safety and practicability of using mid-upper arm circumference as a discharge criterion in community based management of severe acute malnutrition in children aged 6 to 59 months programmes. Arch. Public Health 2016 ; 74 : 24.
- 18 Binns P, Dale N, Hoq M, Banda C, Myatt M. Relationship between mid upper arm circumference and weight changes in children aged 6-59 months. Arch. Public Health 2015 ; 73 : 54.



ENN

2nd Floor, Marlborough House,
69 High Street, Kidlington, Oxfordshire, OX5 2DN, UK

office@enonline.net www.enonline.net +44 (0)1865 372340