



HAL
open science

Malnutrition et infection pédiatrique par le VIH en Afrique de l'Ouest

Julie Jesson

► **To cite this version:**

Julie Jesson. Malnutrition et infection pédiatrique par le VIH en Afrique de l'Ouest. Santé publique et épidémiologie. Université de Bordeaux, 2016. Français. NNT : 2016BORD0308 . tel-01474730

HAL Id: tel-01474730

<https://theses.hal.science/tel-01474730>

Submitted on 23 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
**DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE : Sociétés, Politique et Santé Publique

SPÉCIALITÉ : Santé Publique, OPTION : Epidémiologie

Par Julie JESSON

**Malnutrition et infection pédiatrique par le VIH
en Afrique de l'Ouest**

Sous la direction de : Dr Inserm Valériane LEROY

Soutenue le 23 Novembre 2016

Membres du jury :

M. DABIS, François	PU-PH, Inserm U1219, Université de Bordeaux, France	Président
Mme KEISER, Olivia	PhD, ISPM, University of Bern, Suisse	Rapportrice
M. MARTIN-PREVEL, Yves	DR IRD, UMR 204 Nutripass, Montpellier, France	Rapporteur
M. ALIOUM, Ahmadou	PU, Inserm U1219, Université de Bordeaux, France	Examineur
Mme ARNAUD, Catherine	MCU-PH, UMR U1027, Université Toulouse III, France	Examinatrice
M. BECQUET Renaud	CR1, Inserm U1219, Université de Bordeaux, France	Examineur
Mme SYLLA, Mariam	Pr, Service Pédiatrie, CHU Gabriel Touré, Bamako, Mali	Examinatrice

Titre : Malnutrition et infection pédiatrique par le VIH en Afrique de l'Ouest

Résumé : Les enfants infectés par le VIH en Afrique subsaharienne sont exposés à un risque de malnutrition élevé au cours de leur vie. Or, les données sur la nutrition chez ces enfants sont encore limitées en Afrique de l'Ouest. L'objectif global de cette thèse est d'étudier la relation entre nutrition et infection par le VIH, chez les enfants infectés vivant en Afrique de l'Ouest. Plus spécifiquement, il s'agit d'estimer la prévalence de la malnutrition, de décrire l'évolution de la croissance après l'initiation du traitement antirétroviral, et d'évaluer des interventions nutritionnelles à intégrer au sein de la prise en charge pédiatrique du VIH. Les principaux résultats montrent une prévalence élevée de la malnutrition chez ces enfants, proche de 50 % avant la mise sous traitement antirétroviral. L'initiation du traitement a des effets positifs sur la croissance, d'autant plus important que l'initiation se fait de façon précoce. Un déficit pondéral est plus facilement corrigeable qu'un déficit statural, mais une part non négligeable d'enfants continue d'être malnutrie même après deux ans de traitement. En complément du traitement antirétroviral, des interventions de soutien nutritionnel sont donc nécessaires pour lutter contre la malnutrition chez ces enfants. Celles évaluées sont efficaces pour ceux malnutris aigus, mais pas pour ceux avec une malnutrition chronique. De plus, la croissance peut être un marqueur utile de la progression du VIH pédiatrique. L'intégration de la prise en charge nutritionnelle au sein de la prise en charge globale du VIH pédiatrique est possible en Afrique de l'Ouest, mais d'autres études et des actions de plaidoyer sont à développer pour l'adapter au mieux.

Mots clés : VIH, enfants, malnutrition, traitement antirétroviral, Afrique de l'Ouest

Title: Malnutrition and HIV pediatric infection in West Africa

Abstract: HIV-infected children in sub-Saharan Africa are exposed to high risk of malnutrition during their life. However, data on the nutrition of HIV-infected children are still limited in West Africa. Thus, the main objective of this thesis is to better investigate the link between nutrition and HIV infection among HIV-infected children in West Africa. More specifically, it is aimed to estimate the prevalence of malnutrition, to describe growth evolution after antiretroviral treatment initiation, and to assess proposed nutritional interventions to integrate to pediatric HIV care. The main results show a high prevalence of malnutrition among these children, around 50% before antiretroviral treatment initiation. This initiation had positive effects on growth evolution; all the more important when antiretroviral treatment is early initiated. Weight deficiency is easier to recover than height deficiency, but a substantial part of children stay malnourished even after two years of treatment. In addition to antiretroviral treatment, nutritional support interventions are needed to fight against malnutrition among these children. Those assessed were efficient for acute malnourished children, but not for those with chronic malnutrition. Furthermore, growth could be a useful marker of HIV progression. Integration of nutritional care into global pediatric HIV care is possible in West Africa, but further studies and advocacy work have to be developed to better adapt it.

Keywords: HIV, children, malnutrition, antiretroviral treatment, West Africa

Inserm U1219 – Bordeaux Population Health
Equipe de recherche IDLIC – Infectious Diseases in Lower Income Countries
ISPED – Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat - CS61292, 33076 Bordeaux Cedex, France.

Thèse préparée dans le cadre du Réseau doctoral en santé publique animé par l'EHESP.

Any country, any society which does not care for its children is no nation at all
Nelson Rolihlahla Mandela

Si tu veux aller vite, marche seul mais si tu veux aller loin, marchons ensemble
Proverbe africain

Remerciements

A ma directrice, Valériane Leroy, un très grand merci pour votre soutien sans faille depuis le début de mon parcours professionnel, il y a cinq ans. Votre accompagnement depuis ma première année de master, votre regard bienveillant et vos encouragements, même à distance, m'ont permis de m'épanouir dans ce domaine de recherche. J'ai beaucoup appris à vos côtés, que ce soit en termes de réflexion scientifique, d'ouverture d'esprit et d'autonomie, et j'espère pouvoir profiter encore longtemps de vos précieux conseils. Merci beaucoup.

Aux membres du jury,

Merci aux Dr **Olivia Keiser** et **Yves-Martin Prével** d'avoir gentiment accepté d'être les rapporteurs de ma thèse. Vos expertises respectives dans le domaine du VIH et de la nutrition, toutes deux tournées vers les pays à ressources limitées, me permettront d'avoir des avis constructifs et complémentaires sur mon travail, et m'aideront à avancer dans ma réflexion sur cette thématique.

Merci à Mme **Catherine Arnaud** pour sa présence au sein de mon jury de thèse. Votre expérience de recherche sur la santé de l'enfant et de l'adolescent me sera certainement très bénéfique pour juger de ce travail et de mes projets futurs au sein de votre équipe.

Merci au Pr **Mariam Sylla** d'assister à ma thèse, même depuis Bamako, et ainsi de pouvoir bénéficier de votre regard si précieux de spécialiste de la prise en charge pédiatrique du VIH en Afrique de l'Ouest. Merci également pour notre collaboration au cours de mon doctorat et votre accueil au CHU Gabriel Touré, si riches d'enseignement.

Merci au Pr **Ahmadou Alioum**, c'est un plaisir pour moi d'avoir un de mes anciens professeurs dans mon jury. Vos conseils sur mon travail, que ce soit en termes de méthodologie, ou sur l'interprétation des résultats, me seront très utiles pour l'enrichir. Merci également pour votre soutien tout au long de mon parcours, notamment de jeune enseignante.

Merci au Dr **Renaud Becquet** de faire partie de mon jury et ainsi de pouvoir faire partager ses réflexions, souvent très justes, notamment sur l'aspect interventionnel de la recherche au Sud et sur la prise en charge materno-infantile du VIH. Merci pour ton soutien et ta gentillesse durant ces trois années, et pour m'avoir permis de participer à l'encadrement du master SPI, une belle expérience.

Merci au Pr **François Dabis** de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et ainsi de bénéficier de son avis sur mon travail. Je vous remercie pour votre soutien et votre bienveillance, dès mon arrivée dans l'équipe et tout au long de ma thèse, que ce soit à Bordeaux, sur le terrain ou en conférences.

Je remercie le jury de **l'EDSP2** pour m'avoir accordé un contrat doctoral, ainsi que le **Réseau Doctoral de Santé Publique** pour m'avoir financé des formations et conférences au cours de ma thèse.

Merci également au **réseau leDEA** et aux **NIH** pour avoir financé une partie de mes travaux, ainsi que le **GIP Esther** pour son assistance au Mali.

Merci à **Sidaction** pour m'avoir donné l'opportunité de participer à l'Université des Jeunes Chercheurs 2015 et pour m'accompagner dans la suite de ma carrière.

A tous les membres de l'équipe de recherche VIH, cancer et santé globale/IDLIC, merci pour ces années à vos côtés, qui m'ont aidées à mûrir et mieux appréhender le domaine de la recherche.

Merci à Sophie Desmonde pour m'avoir encadré au tout début de mon parcours et ainsi me mettre sur de bons rails, tous tes conseils avisés et ton partage d'expérience m'ont été très utiles pour évoluer dans ce domaine (longue vie à la team pédiatrie !).

Merci Mélanie pour ton soutien, tant sur le plan professionnel que personnel, pour ta joie de vivre communicative, et pour tous ces bons moments de Bordeaux jusqu'à Tofino !

Merci à Renaud et Joanna qui grâce à leur confiance, notamment pour les masters SPI, ont contribué à me sentir jeune chercheuse, avec des idées à partager, et non plus comme une simple étudiante apprenante.

J'ai aussi une pensée pour mes collègues de bureau successives, Elodie, Sophie, Charlotte, qui m'ont permis de travailler dans un environnement serein, toujours dans la bonne humeur (et parfois avec des chocolats !), et à Karen et son aide pour m'en sortir avec les bases de données.

Une pensée également au « bureau d'en face » où je passais faire ma tournée de bisous : Juan et son énergie (qui nous manque !), Shino, Thierry, Delphine et son sourire (qui manque souvent aussi !), Justine, l'une des doctorantes les plus brillantes et les plus adorables que j'ai pu croiser (merci encore pour ton accueil à Lomé !), et Patricia, LA première personne avec qui j'ai fait connaissance à l'ISPED, avec qui on échangeait sur nos doutes, difficultés, stress (surtout du côté de Patricia...) en tant que jeune chef de projet, vivement que l'on puisse de nouveau partager ça ensemble.

Merci à tous mes autres collègues, Désiré qui a été un super co-auteur et collaborateur, Olivier, Eric, Nathalie, Alexandra et Elodie, Antoine, Elise, Delphine, Jérôme, Bruno, Gwen et Sophie, François et Xavier, qui tous à leur niveau m'ont apporté des ondes positives pendant ma thèse.

A tous les membres de PAC-CI, merci pour votre accueil à Abidjan.

Je remercie tout particulièrement Patrick, pour m'avoir accompagné les premiers jours et aidé à rencontrer les équipes, Géraldine pour m'avoir accueillie dans sa super coloc' et permis de découvrir un peu plus Abidjan, ses marchés, ses makis (et ses bouchons).

Merci à Adrienne pour son aide (et sa couturière), à Cheftin pour avoir toujours été là à l'aéroport, malgré mes mésaventures aéroportuaires, à Tata Suzanne, Clarisse et Divine pour leur gentillesse, à Jean-Claude et toute l'équipe des data manager qui ont eu beaucoup de travail à cause de moi.

Merci à mes camarades Benjamin, Badjé, JB, Boris, Marcellin, à Célestin, Elsa, Christine, à Raul et Didier, je garde de très bons souvenirs de mon passage chez vous et espère revenir bientôt pour vous revoir, et voir ce fameux 1^{er} étage.

A mes partenaires sur le terrain, merci pour tout.

Merci particulièrement à l'équipe du CHU Gabriel Touré à Bamako, à Aba et Clémentine pour leur accueil et leur travail, et à l'équipe d'Esther pour leur précieuse aide logistique.

Merci à David Masson pour son accompagnement sur ma première mission de terrain à Bamako et pour tous ses conseils et remarques si instructifs sur mon travail.

Merci à l'équipe du CHU Tokoin à Lomé, le Dr Ephoevigan, Benjamin et Dieudonné, au Pr Koumakpai au Bénin, et aux équipes d'Abidjan impliquées dans Wadanut, Madeleine, Marie-Hélène, Marie-Sylvie. Merci à tous de m'avoir consacré du temps et pour l'intérêt que vous avez porté à mes projets de recherche.

Aux membres de l'ISPED, merci pour ces belles années de master et pour ces années de monitorat tout aussi enrichissantes.

Je remercie tout particulièrement Marthe-Aline et Rodolphe, mes deux responsables pédagogiques, qui ont joué un rôle déterminant dans mon orientation professionnelle. Je n'oublierai pas cette conversion en début de master où Rodolphe m'avait conseillé d'aller voir une certaine Valérianne Leroy.

Merci à l'ensemble de l'équipe pédagogique pour leurs enseignements puis pour leur accueil et leur aide en tant que jeune collègue, merci à Alioum et Marta, à Valérie, Karen, Gaëlle, Marianne, Rebecca et Carole, grâce à qui je peux soutenir cette thèse dans les murs de l'ISPED.

Une pensée aussi pour mes élèves qui, sans doute sans le savoir, m'ont aussi aidé à développer mes compétences pédagogiques.

Aux autres collègues de Bordeaux, doctorants et jeunes chercheurs, merci pour tous ces bons moments, au labo et en-dehors.

Un merci particulier à celles qui m'ont suivi depuis le master : Mathilde, toi qui m'avait annoncé que j'avais eu ma bourse de thèse en scandant Imothep !, merci pour ta cool attitude constante, et Kalina pour notre aventure commune au sein du Réseau Doctoral (remember Rennes et nos discussions tardives) et pour tes avis rassurants en fin de thèse.

Merci aussi au reste de la fine équipe : Alexandra (merci pour ce super séjour à NYC, mais aussi Budapest et Marseille !), Anaïs, Juan et Agnieszka (solidarité entre 3^{ème} année), Perrine, Chloé et Astou (merci de m'avoir bougé à faire « un peu » de sport !), Emilie, Leslie, Boris, Loïc, Henri, Vivianne, Laura, et Julie.

Je n'oublie pas les collègues du comité de l'école doctorale : les « pionniers » Matmat, Camille, Marcellin et Thomas, à Charles, Lucie, Pierre, Vincent et tous les autres qui nous ont rejoint et pris la suite pour aboutir à l'association des doctorants qui j'espère continuera à grandir ! Merci pour tout le taf, ces réunions/apéro ou petit-déj, cette super ambiance et ces moments mémorables lors des JED et des galas. Longue vie à vous tous et vive l'interdisciplinarité !

Aux autres collègues d'ici ou ailleurs, merci pour ces belles rencontres.

Merci aux collègues du Réseau Doctoral, particulièrement Louisa et Ruben pour le SID, j'ai adoré travailler avec vous, à Mathilde qui m'a fait aimer la sociologie, à Lucie, Anne, Guillaume, Yacine, et tous les autres qui m'ont ouvert à l'interdisciplinarité.

Merci à l'équipe de l'UJC, Sophie, Vincent et Isabelle, et tous les collègues rencontrés lors de cette semaine.

Merci à Christine pour son soutien, et Jihane pour ces discussions presque aux quatre coins du monde.

J'ai également une pensée pour les **personnes croisées en conférences** qui m'ont inspirées, ainsi que pour toutes les **personnes rencontrées au cours de mes séjours en Afrique de l'Ouest**, notamment les enfants et leurs parents rencontrés aux CHU ou en consultation.

A mes amis de l'extérieur, qui ne savent peut-être pas exactement sur quoi je travaille, merci quand même d'avoir été là pour m'aider à penser à autre chose que ma thèse ! Merci à tous mes amis musicos, aux Dames Cindy, ma plus vieille pote, et Alice ma cousinette.

A ma famille, merci pour tout. Merci à mes parents pour leur soutien indéfectible, depuis toujours, malgré leurs inquiétudes lors de mes déplacements, et même s'il a fallu quelques mois pour prononcer correctement « épidémiologie ». Merci à mes frères, mes modèles, et à mes trois champions Léo, Lucas et Sarah, pour être tout simplement ce qu'ils sont.

A toi, mon meilleur soutien, mon générateur de confiance, mon sourire, soit la meilleure chose qui me soit arrivée pendant cette thèse : merci pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. Je ne saurai comment te remercier pour avoir été là et me communiquer ta force lors de cette dernière ligne droite et tout au long de ce processus d'écriture, rendu bien plus agréable grâce à toi. BCG !!

A tous ceux qui, de près ou de loin, ont aidé à faire de ces trois années une belle tranche de vie :
Na gode, A mun klwa, Ini tié, Ndatenda, Jërëjëf, Ngiyabonga, Amina, Ndiyabulela, Ngiythokoza...

Sommaire

Résumé/Abstract	2
Remerciements	4
Liste des figures	12
Liste des abréviations	13
Introduction générale	14
1. Etat des connaissances	15
1.1. Le VIH pédiatrique : généralités	15
1.1.1. Données épidémiologiques.....	15
1.1.2. Evolution clinique de l'infection à VIH chez l'enfant.....	17
1.1.3. Les défis de la prise en charge pédiatrique du VIH.....	19
1.1.4. L'infection pédiatrique par le VIH et sa prise en charge dans le contexte de l'Afrique de l'Ouest	20
1.2. La Malnutrition : généralités	22
1.2.1. Définitions.....	22
1.2.2. Causes et conséquences.....	23
1.2.3. Données épidémiologiques.....	25
1.2.4. Recommandations et programmes de lutte contre la malnutrition.....	26
1.2.5. Malnutrition : la situation en Afrique de l'Ouest.....	27
1.3. Interactions entre VIH et malnutrition	29
1.3.1. Avant la mise sous traitement antirétroviral.....	29
1.3.2. Après la mise sous traitement antirétroviral.....	31
1.3.2.1. Réponse nutritionnelle et facteurs associés.....	31
1.3.2.2. Evolution clinique, immunologique et virologique sous traitement des enfants malnutris à l'initiation.....	32
1.3.2.3. Effets sur le métabolisme.....	33
1.4. La prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH : recommandations et intégration à la prise en charge globale du VIH pédiatrique	35
1.4.1. Monitoring de l'état nutritionnel au cours du suivi dans les soins VIH.....	35
1.4.2. Supplémentation nutritionnelle et interaction avec le traitement antirétroviral.....	35
2. Questions de recherche, hypothèses et objectifs de travail	38
2.1. Questions soulevées et hypothèses	38
2.2. Objectifs de la thèse	40
3. Méthodes	42
3.1. Structures de recherche impliquées	42
3.1.1. Le centre Inserm U897/U1219, l'ISPED et l'équipe de recherche à Bordeaux.....	42
3.1.2. Le programme de recherche PAC-CI à Abidjan, Côte d'Ivoire.....	43
3.2. Partenaires et plateformes de données	44
3.2.1. Le programme Grandir.....	44

3.2.2.	Le Réseau pédiatrique leDEA d’Afrique de l’Ouest : pWADA.....	46
3.2.3.	Le programme MONOD ANRS 12206 au Burkina Faso et en Côte d’Ivoire.....	48
3.2.4.	L’Initiative Esther/Expertise France au Mali.....	50
3.3.	Définitions de la malnutrition : indicateurs utilisés.....	51
4.	Résultats.....	53
4.1.	Prévalence et facteurs associés à la malnutrition chez l’enfant infecté par le VIH en Afrique.....	53
4.1.1.	La malnutrition chez des enfants infectés par le VIH et pris en charge.....	53
4.1.1.1.	Dans le programme Grandir	53
4.1.1.1.1.	Article BMC Infectious Diseases	53
4.1.1.1.2.	Retour sur les principaux résultats.....	66
4.1.1.2.	Dans l’étude Esther Mali.....	67
4.1.2.	La malnutrition chez des enfants infectés par le VIH et initiant un traitement antirétroviral en Afrique de l’Ouest	69
4.1.2.1.	Dans la cohorte leDEA pWADA.....	69
4.1.2.2.	Dans la cohorte d’inclusion MONOD	70
4.1.3.	Synthèse des résultats et discussion	71
4.2.	La réponse nutritionnelle : croissance et métabolisme des enfants infectés par le VIH après initiation du traitement antirétroviral.....	73
4.2.1.	Evolution de la croissance durant les deux premières années de traitement antirétroviral.....	73
4.2.1.1.	Dans la cohorte pédiatrique leDEA West Africa	74
4.2.1.2.	Dans la cohorte thérapeutique du projet MONOD	86
4.2.1.2.1.	Article nutrition MONOD en cours de soumission.....	86
4.2.1.2.2.	Résumé des résultats MONOD sur l’évolution de la croissance	103
4.2.1.2.3.	Changement métabolique: retour sur les résultats du projet MONOD.....	103
4.2.1.3.	Conclusions sur l’évolution de la croissance chez les enfants traités par TAR.....	103
4.2.2.	Rattrapage de la croissance dans les deux premières années de traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH et malnutris à l’initiation.	104
4.2.2.1.	Article Pediatric Infectious Disease Journal, 2015.....	104
4.2.2.2.	Résumé des résultats sur le rattrapage de la croissance en cours de TAR dans leDEA	115
4.2.3.	La croissance en cours de traitement antirétroviral : un indicateur de suivi de l’infection ?.....	116
4.2.3.1.	Etude de la croissance en cours de TAR par modèle conjoint – évaluation de la méthode	117
4.2.3.1.	Etude de la croissance en cours de TAR par modèle conjoint – résultats.....	118
4.2.3.2.	Etude de la croissance sous traitement par modèle conjoint – résumé des résultats et discussion.....	124
4.3.	Prise en charge nutritionnelle chez les enfants infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral – développement et évaluation d’interventions.....	126
4.3.1.	L’étude soutenue par Esther/Expertise France, à Bamako, Mali.....	127
4.3.1.1.	Contexte de mise en place de l’étude au CHU Gabriel Touré	127
4.3.1.2.	Objectifs et méthodes de l’étude, résumé	127
4.3.1.3.	Etude Esther Mali : article en cours de soumission	129

4.3.1.4.	Etude Esther Mali : résumé des résultats et conclusions	149
4.3.2.	L'étude multicentrique WADANUT, leDEA pWADA.....	150
4.3.2.1.	Contexte de mise en place de l'étude	150
4.3.2.2.	Le protocole d'étude WADANUT	150
4.3.2.3.	Mise en place et déroulement de l'étude WADANUT par pays	151
4.3.2.4.	Protocole de supplémentation nutritionnelle utilisé par pays.....	153
4.3.2.5.	Résultats obtenus	155
4.3.2.5.1.	Au Bénin	155
4.3.2.5.2.	Au Togo.....	160
4.3.2.5.3.	En Côte d'Ivoire	165
4.3.2.6.	Conclusions préliminaires sur l'étude et discussion	170
5.	Discussion et perspectives.....	171
5.1.	Synthèse des résultats	171
5.2.	Considérations méthodologiques	172
5.2.1.	Qualité des données.....	172
5.2.2.	Sélection des populations d'étude	174
5.2.3.	Pertinence des indices anthropométriques utilisés	175
5.2.4.	Contraintes de terrain	176
5.2.5.	Forces de ces travaux	177
5.3.	Implications en Santé Publique, recommandations et questions en suspens	178
5.3.1.	Répondre aux défis de la prise en charge pédiatrique du VIH en prenant en compte les aspects nutritionnels	178
5.3.2.	Répondre aux problèmes nutritionnels et métaboliques dans un contexte de prise en charge pédiatrique du VIH.....	179
5.4.	Perspectives de recherche.....	182
5.4.1.	Suivi du traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH au long terme	182
5.4.2.	Renforcement nutritionnel de l'enfant infecté par le VIH	182
5.4.3.	Spécificités de la prise en charge nutritionnelle des adolescents infectés par le VIH... ..	183
	Conclusion générale	185
	Références.....	186
	Annexes.....	199
1.	Liste des publications et communications scientifiques	199
2.	Article Médecine et Maladies Infectieuses 2015	200
3.	Protocole Wadanut.....	209
4.	Descriptif des pays et des centres pédiatriques du Réseau leDEA pWADA en juin 2016	233

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaisons des caractéristiques des enfants malnutris et non malnutris, selon la malnutrition aiguë, chronique et globale, Bamako, 2014-2015	68
Tableau 2 : Récapitulatif des prévalences de la malnutrition estimées dans les différentes plateformes de données en Afrique de l’Ouest et Centrale.	71
Tableau 3 : Description des trois populations d’étude, caractéristiques à l’initiation du traitement antirétroviral et devenir à 24 mois, cohorte leDEA pWADA, 2000-2012.....	76
Tableau 4 : Facteurs associés à une meilleure évolution de l’indicateur Poids pour âge : différences de Z-score moyen à l’initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 3 mois puis entre 3 et 24 mois. Cohorte leDEA pWADA, 2000-2012, N=3508	79
Tableau 5 : Facteurs associés à une meilleure évolution de l’indicateur Taille pour âge : différences de Z-score moyen à l’initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 24 mois. Cohorte leDEA pWADA, 2000-2012, N=3879.	82
Tableau 6 : Facteurs associés à une meilleure évolution de l’indicateur Poids pour Taille/IMC pour âge : différences de Z-score moyen à l’initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 3 mois puis 3 et 24 mois. Cohorte leDEA pWADA, 2000-2012, N=3819	85
Tableau 7 : Description des enfants à l’initiation du traitement antirétroviral, Cohorte leDEA pWADA 2000-2014, N= 3606	119
Tableau 8 : Description des enfants décédés dans les deux premières années et 2-5 ans après mise sous traitement antirétroviral. Cohorte leDEA pWADA 2000-2014.	119
Tableau 9 : Courbe de Poids pour âge dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral et partie longitudinale du modèle conjoint : différences de Z-score moyen à l’initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 24 mois. N=3606. leDEA pWADA 2000-2014.....	120
Tableau 10 : Courbe de survie et facteurs associés à la probabilité de survie dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral. Modèle de Cox. N=3606. leDEA pWADA 2000-2014.	121
Tableau 11 : Courbe de Poids pour âge dans les 2-5 ans de traitement antirétroviral et partie longitudinale du modèle conjoint : différences de Z-score moyen à l’initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 24 mois. N=2071. leDEA pWADA 2000-2014.....	122
Tableau 12 : Courbe de survie et facteurs associés à la probabilité de survie dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral. Modèle de Cox. N=3606. leDEA pWADA 2000-2014.	123
Tableau 13 : Calendrier de mise en place de l’étude Wadanut au Bénin, Côte d’Ivoire et Togo,	152
Tableau 14 : Estimations des quantités de suppléments nutritionnels prescrits en fonction de l’âge et de la forme de malnutrition, modérée (A) ou sévère (B). Wadanut Bénin.....	153
Tableau 15 : Prescription des produits de supplémentation, pour une malnutrition sévère Wadanut Togo et Côte d’Ivoire.....	153
Tableau 16 : Prescription des produits de supplémentation pour une malnutrition modérée, Nutrisoy (en haut) et CSB+ (en bas) Wadanut Togo et Côte d’Ivoire	154
Tableau 17 : Caractéristiques à l’inclusion des enfants dans Wadanut au Bénin, N=94.....	156
Tableau 18 : Caractéristiques à l’inclusion des enfants dans Wadanut au Togo, N=77	161
Tableau 19 : Caractéristiques à l’inclusion des enfants dans Wadanut en Côte d’Ivoire, selon les centres, N=158	166

Liste des figures

Figure 1 : Tendances et projections du nombre estimé de nouvelles infections à VIH chez les enfants (0-14 ans), dans le monde et dans les 21 pays d’Afrique subsaharienne du Plan Global, 2000-2030.....	15
Figure 2 : Evolution de nombre de décès liés au VIH/SIDA chez les enfants de 0 à 24 ans, selon la classe d’âge, entre 2001 et 2014.....	16
Figure 3 : Pourcentage d’enfants de moins de 15 ans infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral, par régions UNICEF, de 2006 à 2014.....	21
Figure 4 : Cadre conceptuel des causes et des conséquences de la malnutrition materno-infantile.	24
Figure 5 : Liens causaux entre l’infection par le VIH et la malnutrition chez l’enfant	30
Figure 6 : Pays des associations partenaires du programme Grandir en 2012, en Afrique de l’Ouest (bleu) et en Afrique Centrale (marron).....	45
Figure 7 : Carte du réseau pédiatrique leDEA Afrique de l’Ouest (pWADA) en juin 2016.....	47
Figure 8 : Schéma de l’essai MONOD ANRS 12206.....	49
Figure 9 : Prévalence de la malnutrition dans la cohorte leDEA pWADA.	69
Figure 10 : Sélection de la population d’étude, étude de l’évolution de la croissance	75
Figure 11 : Evolution du Z-score de Poids pour âge dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral, Z-score moyen et prévalences de l’insuffisance pondérale, leDEA pWADA 2000-2012.....	77
Figure 12 : Evolution du Z-score Poids pour âge en fonction de la sévérité de la malnutrition à l’initiation du traitement antirétroviral, leDEA pWADA 2000-2012.....	78
Figure 13 : Evolution du Z-score de Taille pour âge dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral, Z-score moyen et prévalences de la malnutrition chronique, leDEA pWADA 2000-2012	80
Figure 14 : Evolution du Z-score Taille pour âge en fonction de la sévérité de la malnutrition à l’initiation du traitement antirétroviral, leDEA pWADA 2000-2012.....	81
Figure 15 : Evolution du Z-score de Poids pour Taille/IMC pour âge dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral, Z-score moyen et prévalences de la malnutrition aiguë, leDEA pWADA 2000-2012	83
Figure 16 : Evolution du Z-score Poids pour Taille/ IMC pour âge en fonction de la sévérité de la malnutrition à l’initiation du traitement antirétroviral, leDEA pWADA 2000-2012	84
Figure 17 : Sélection de la population d’étude, cohorte leDEA pWADA 2000 – 2014, étude du modèle conjoint.	118
Figure 18 : Diagramme de flux pour l’analyse Wadanut au Bénin, N=94	155
Figure 19 : Distribution des groupes alimentaires cités, en pourcentage chez les enfants de plus de 2 ans, à J15. Wadanut Bénin, N=78.....	157
Figure 20 : Evolution du Z-score de Poids pour âge (haut) et de Poids pour Taille/IMC pour âge (bas) en fonction du groupe de soutien nutritionnel, Wadanut Bénin, N=94.	159
Figure 21 : Diagramme de flux pour l’analyse Wadanut au Togo, N=77	160
Figure 22 : Distribution des groupes alimentaires cités, en pourcentage chez les enfants de plus de 2 ans, à l’inclusion. Wadanut Togo, N=51	162
Figure 23 : Evolution du Z-score de Poids pour âge (haut) et de Poids pour Taille/IMC pour âge (bas) en fonction du groupe de soutien nutritionnel, Wadanut Togo, N=77.....	164
Figure 24 : Diagramme de flux pour l’analyse Wadanut au Côte d’Ivoire, N=158.....	165
Figure 25 : Distribution des groupes alimentaires cités, en pourcentage chez les enfants de plus de 2 ans, à l’inclusion. Wadanut Côte d’Ivoire, N=124	167
Figure 26 : Evolution du Z-score de Poids pour âge (haut) et de Poids pour Taille/IMC pour âge (bas) en fonction de la sévérité de la malnutrition, Wadanut Côte d’Ivoire, N=158.	169

Liste des abréviations

ATPE : Aliments Thérapeutiques Prêt à l'Emploi

ASPE : Aliments de Supplémentation Prêt à l'Emploi

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

ET : Ecart-type

IC : Intervalle de Confiance

INTIs : Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INNTIs : Inhibiteurs Non-Nucélosidiques de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteurs de Protéase

EIQ : Etendue InterQuartile

ETME : Elimination de la Transmission Mère-Enfant

GIP ESTHER : Groupement d'Intérêt Public Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière
En Réseau

IDLIC : Infectious Diseases in Lower Income Countries

leDEA : International Epidemiological Databases to Evaluate AIDS

ISPED : Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement

MAM : Malnutrition Aiguë Modérée

MAS : Malnutrition Aiguë Sévère

MCM : Malnutrition Chronique Modérée

MCS : Malnutrition Chronique Sévère

NIH : National Institutes of Health

NCHS : National Center for Health Statistics

OMD : Objectifs du Millénaire pour le Développement

ODD : Objectifs de Développement Durable

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAC-CI : Programme ANRS Coopération Côte d'Ivoire

PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH

PTME : Prévention de la Transmission Mère-Enfant

RRa : Risque Relatif ajusté

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

TAR : Traitement AntiRétroviral

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SUN : Scaling Up Nutrition

WADA : West African Database on Antiretroviral Therapy

Introduction générale

Chez l'enfant, l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) se transmet de façon verticale, au moment de la grossesse, de l'accouchement, ou via l'allaitement maternel. Les programmes de prévention ont désormais pour but d'arriver à une Élimination de la Transmission Mère-Enfant (ETME), en améliorant l'accès au dépistage prénatal et l'accès aux antirétroviraux chez la mère, et la prophylaxie chez l'enfant exposé au VIH. L'infection pédiatrique par le VIH concerne cependant près de trois millions d'enfants dans les pays à ressources limitées, et l'accès à une prise en charge thérapeutique de qualité pour ces enfants est encore insuffisant. Ainsi, l'accès au diagnostic du VIH et la mise sous traitement antirétroviral (TAR) n'est pas encore optimale pour tous, l'infection par le VIH s'accompagne de co-morbidités associées, l'échec virologique sous TAR est fréquent, et le TAR peut également conduire à des complications diverses sur le long terme.

Les enfants infectés par le VIH font face à de nombreuses complications, dont l'une est la malnutrition. Constituant un problème majeur de Santé Publique dans les pays à ressources limitées, la malnutrition est fortement impliquée dans l'évolution de l'infection par le VIH chez l'enfant, infection qui en retour a des effets délétères sur leur état nutritionnel. La place de la nutrition dans la prise en charge du VIH pédiatrique reste pourtant encore insuffisamment étudiée et intégrée, notamment en Afrique de l'Ouest. En effet, peu d'études ont permis de documenter l'importance de la malnutrition chez ces enfants dans cette région. Les effets du traitement antirétroviral sur la croissance et le métabolisme ont besoin d'être davantage explorés, et la prise en charge nutritionnelle spécifique aux enfants infectés par le VIH est encore limitée.

Ainsi, ma thèse de doctorat, portant sur la relation entre malnutrition et infection pédiatrique par le VIH en Afrique de l'Ouest, présentera dans un premier temps un état des connaissances sur cette question. Puis, il s'agira de décrire la prévalence de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH après l'ère des antirétroviraux, plus spécifiquement en Afrique de l'Ouest, et de décrire l'évolution de la croissance et ses déterminants chez les enfants malnutris sous TAR. Pour terminer, des interventions nutritionnelles mises en place spécifiquement chez des enfants infectés par le VIH seront décrites et évaluées.

In fine, nos travaux contribueront à montrer l'importance de prendre en compte la nutrition dans la prise en charge de l'enfant infecté par le VIH, et de proposer des interventions, pour une meilleure prise en charge de la nutrition dans les soins pédiatriques VIH, que ce soit dans le contexte ouest-africain, mais aussi plus globalement pour toute l'Afrique subsaharienne.

1. Etat des connaissances

1.1. Le VIH pédiatrique : généralités

1.1.1. Données épidémiologiques

En 2013, le nombre d'enfants de moins de 15 ans vivant avec le VIH était estimé à 3,2 millions (2,9 millions–3,5 millions) dans le monde, dont 91 % en Afrique subsaharienne (2,9 millions [2,6 millions–3,2 millions]) (1).

Grâce au développement des programmes de Prévention de la Transmission Mère-Enfant (PTME) et notamment à la mise en place du Plan Global d'Élimination de la Transmission Mère-Enfant (ETME) (2), l'incidence de l'infection à VIH dans cette population a considérablement chuté, de moitié en l'espace de cinq ans (3), passant de 290 000 nouvelles infections (250 000 – 350 000) en 2010 à 150 000 (110 000 – 190 000) en 2015 (4). Malgré cette réduction, l'un des objectifs du Plan Global de réduire de 90 % le nombre de nouvelles infections à VIH chez l'enfant entre 2000 et 2015 est loin d'être atteint. Les projections actuelles ne prévoient pas d'atteindre cette cible d'ici 2030 (figure 1) (5).

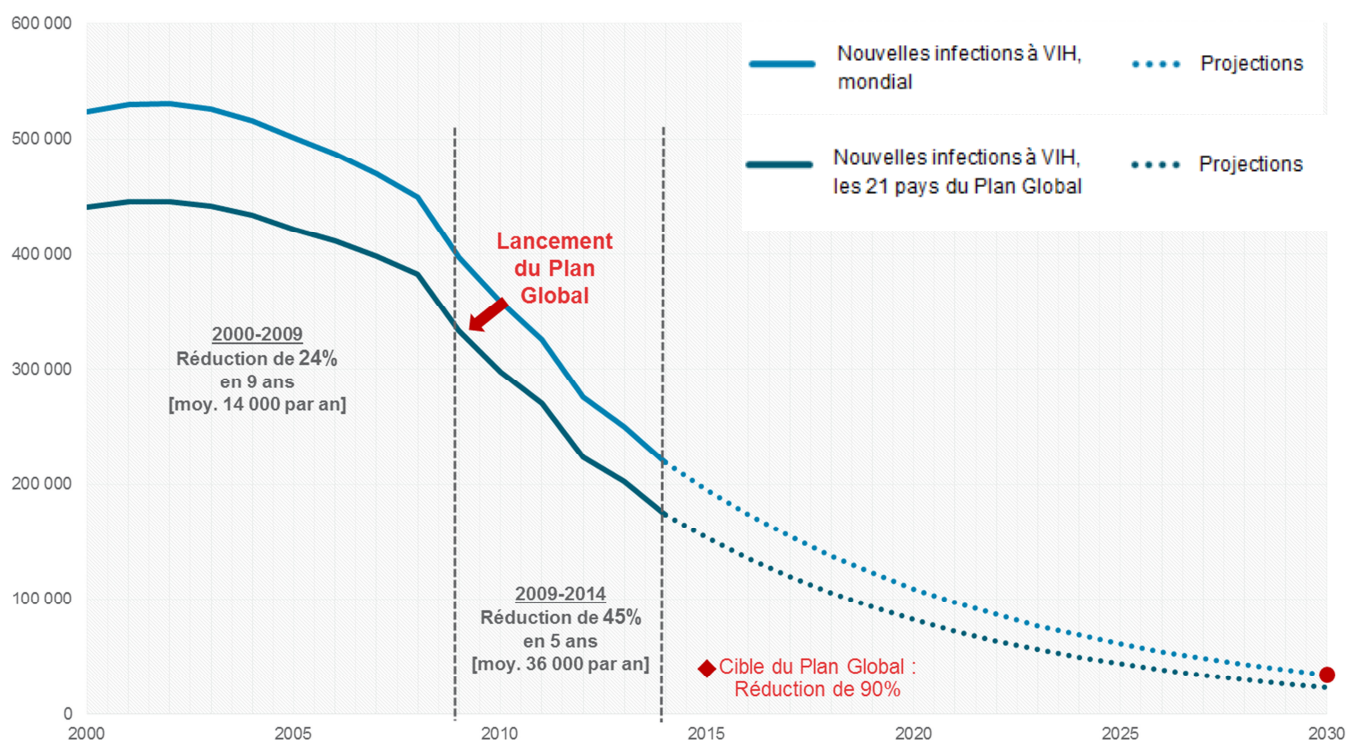


Figure 1 : Tendances et projections du nombre estimé de nouvelles infections à VIH chez les enfants (0-14 ans), dans le monde et dans les 21 pays d'Afrique subsaharienne du Plan Global, 2000-2030

Source : adapté de la présentation « Children and AIDS – 2015 Statistical Update », analyses de l'UNICEF sur les estimations VIH/SIDA de l'ONUSIDA 2014, juillet 2015.

En 2014, le nombre de décès liés au VIH/SIDA chez les enfants de moins de 15 ans était estimé à 150 000 (6), ce qui représente une diminution de près de 37 % par rapport à 2009, et de 47 % par rapport à 2005 (7). Grâce aux programmes de PTME et à une meilleure accessibilité des antirétroviraux dans les pays à ressources-limitées à partir de 2004, la mortalité liée au VIH/SIDA a ainsi diminué au cours du temps, avec la plus forte diminution observée chez les enfants de moins de cinq ans. Cependant, elle aurait tendance à augmenter chez les enfants plus âgés, entre 10 et 19 ans (figure 2) (5).

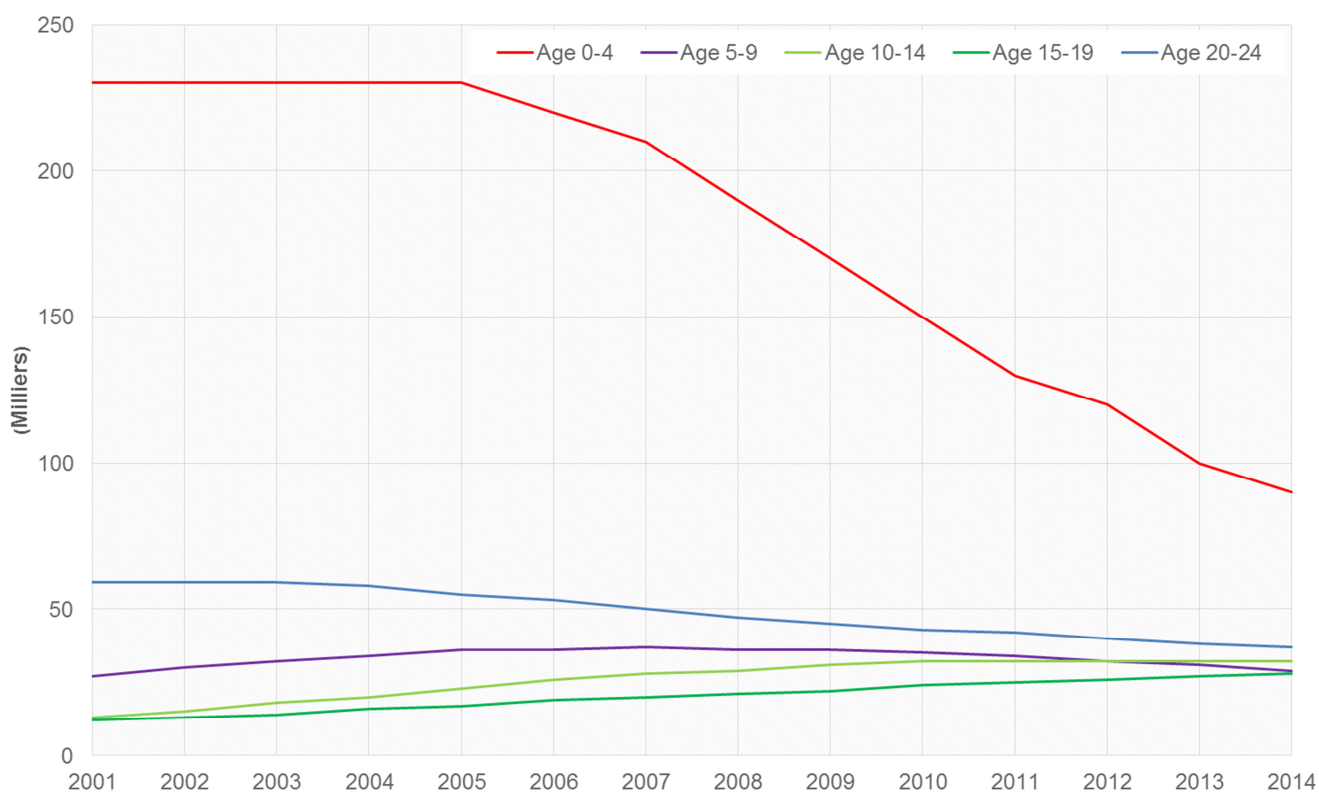


Figure 2 : Evolution de nombre de décès liés au VIH/SIDA chez les enfants de 0 à 24 ans, selon la classe d'âge, entre 2001 et 2014

Source : adapté de la présentation « Children and AIDS – 2015 Statistical Update », analyses de l'UNICEF sur les estimations VIH/SIDA de l'ONUSIDA 2014, juillet 2015.

Malgré des résultats encourageants sur la réduction des nouvelles infections à VIH et de la mortalité liée au VIH chez l'enfant, des efforts restent à faire pour atteindre les objectifs fixés par le Plan Global, et améliorer la prise en charge des enfants infectés.

1.1.2. Evolution clinique de l'infection à VIH chez l'enfant

Histoire naturelle

Sans TAR, la progression du VIH chez les enfants infectés en périnatal a été décrite comme bimodale (8–10) : pour une part, allant d'un tiers à la moitié, une progression rapide, s'accompagnant dans les premiers mois de vie de nombreux symptômes cliniques, notamment des troubles neurologiques (9–11), et d'autre part une progression plus lente, où les enfants peuvent rester asymptomatiques pendant plusieurs années avant de présenter des complications, notamment infectieuses (8,10,12). En réduisant leurs défenses immunitaires, l'infection à VIH expose ces enfants à des infections opportunistes, telles que des candidoses, des infections respiratoires ou encore des diarrhées (12–14). Le risque de développer ces infections est encore plus élevé dans les pays à ressources-limitées où la morbidité infectieuse est élevée (15). Ainsi, en l'absence de TAR, les enfants infectés par le VIH sont particulièrement à risque de morbidité et de mortalité : il est estimé qu'un tiers des enfants infectés de façon périnatale décéderont avant l'âge de 1 an, et la moitié avant l'âge de 2 ans (16). Une prise en charge thérapeutique du VIH est donc nécessaire pour ralentir la progression de l'infection par le VIH, associant un TAR pour rétablir les défenses immunitaires, à des prophylaxies comme le cotrimoxazole pour lutter contre les infections opportunistes (17). Cette prise en charge globale doit s'accompagner également d'une prise en charge nutritionnelle et psycho-sociale des familles.

L'ère des traitements antirétroviraux

La mise sous TAR permet de lutter contre la réplication virale, en réduisant l'avancée de l'infection et en renforçant les défenses immunitaires (18–20). Suite à l'accès élargi aux antirétroviraux dans les pays à ressources limitées en 2004, la morbi-mortalité liée au VIH s'est considérablement réduite (21–24).

Les recommandations de mise sous TAR n'ont cessé d'évoluer au cours des dix dernières années, suite à de nombreuses études montrant l'intérêt d'une initiation précoce du traitement. Ainsi, en 2006, l'initiation du TAR était basée uniquement sur des critères cliniques (stade OMS 3-4) et immunologiques (seuil d'immunodéficience sévère selon l'âge : $CD4\% < 25$ chez les < 1 an, $CD4\% < 20$ 1-3 ans, $< 15\%$ chez les plus de 3 ans et $CD4$ cellules/ $mm^3 < 200$ chez les 5 ans et plus) (17). En 2010, la mise sous TAR s'est étendue, pour devenir systématique chez tout enfant infecté de moins de 2 ans, et basée sur des critères cliniques (stade OMS 3-4) et immunologiques pour les plus âgés ($CD4\% < 25$ ou $CD4$ cellules/ $mm^3 < 750$ chez les 2-5 ans et $CD4$ cellules/ $mm^3 < 350$ chez les enfants âgés de 5 ans et plus) (25). Puis, en 2013, les recommandations ont été élargies à tous les enfants de moins de 5 ans, quelque soit l'avancement de l'infection, et le seuil de $CD4$ relevé à 500 cellules/ mm^3 chez les plus de 5 ans (26). Enfin, en 2015, les nouvelles recommandations ont établi le traitement universel pour

toute personne infectée par le VIH identifiée, sans aucune prise en compte des critères cliniques ou immunologiques (27).

Déjà observée dans les pays développés (28,29), la mise sous TAR s'est accompagnée d'une réduction des infections opportunistes dans les pays à ressources limitées, aussi bien chez l'adulte (30), que chez l'enfant, où une réduction de 80 % de l'incidence des diarrhées a notamment été observée (24,31).

Cette réduction des infections opportunistes à l'aide des antirétroviraux s'accompagne également d'une réduction majeure de la mortalité liée au VIH chez l'enfant. L'essai CHER (32) a montré l'intérêt de débiter un TAR précoce dès 12 semaines de vie chez l'enfant pour réduire la morbidité et la mortalité liée au VIH, avec des réductions de 76 % et 75 % respectivement avec une initiation du traitement immédiate, quelque soit le taux de CD4 ou l'avancée de l'infection, par rapport à une initiation différée, selon les recommandations de 2006.

L'intérêt d'un TAR précoce s'est ainsi vérifié chez les nourrissons justifiant les recommandations de l'OMS de 2010 (33), mais la question de quand commencer le traitement demeurait chez les enfants diagnostiqués à un âge plus avancé, par exemple entre 2 et 5 ans (34,35). Ainsi, l'essai PREDICT, conduit en Thaïlande et au Cambodge chez des enfants âgés de 1 à 12 ans initiant un TAR n'a pas montré de bénéfices significatifs sur la survie d'un traitement immédiat par rapport à un traitement différé, selon les recommandations de l'OMS 2006 (36). La collaboration leDEA-Afrique du Sud n'a pas non plus montré de différences en termes de mortalité entre l'initiation selon les recommandations de l'OMS de 2010 et de 2013 chez les enfants de plus de 3 ans (37). Ces enfants, souvent diagnostiqués tardivement peuvent être considérés comme des « survivants », car ils ont passés la phase critique des deux premières années de vie où la moitié d'entre eux décède sans TAR (16). De plus, la mise sous traitement précoce peut aussi s'accompagner de complications sur le long terme, avec notamment des risques de toxicité aux antirétroviraux, de non-observance, et de développement de résistances, (38–40). Les dernières recommandations de 2015 sont basées essentiellement sur des données obtenues chez l'adulte, avec les essais internationaux START (41) et TEMPRANO (42), mais pas sur des essais conduits chez l'enfant. Dans le cadre d'un traitement à vie, la question du moment de l'initiation du TAR chez ces jeunes enfants est donc toujours d'actualité (43).

Malgré des avancées majeures dans la prise en charge pédiatrique du VIH grâce à l'accès élargi aux antirétroviraux, des contraintes opérationnelles persistent et limitent l'efficacité de cette prise en charge.

1.1.3. Les défis de la prise en charge pédiatrique du VIH

Actuellement, les dernières recommandations internationales de mise sous TAR (44) ne sont pas encore appliquées de façon opérationnelle dans les pays à ressources-limitées. Malgré des progrès récents, la couverture antirétrovirale reste encore faible chez les enfants. En 2015, 49 % des enfants de moins de 15 ans infectés par le VIH accédaient à un TAR, alors qu'ils étaient seulement 21 % en 2010 (4), et 32 % en 2013 (1). L'âge à la mise sous traitement reste également tardif, il était en médiane de cinq ans (Etendue InterQuartile EIQ 2-9) dans une analyse multi-régionale chez des enfants suivis entre 2000 et 2009 en Asie et en Afrique subsaharienne (45).

De plus, l'exposition aux antirétroviraux in utero et en période périnatale (46,47) et une mauvaise observance au traitement pédiatrique peut conduire à des mutations de résistance aux antirétroviraux et à un échec virologique. En 2011, une revue de la littérature a montré que 26 % des enfants <18 ans recevant un TAR de première ligne étaient en échec virologique (défini par un seuil > 1000 copies/mL) (48). Des études menées au Togo (49) et au Cameroun (50) ont observé des taux élevés d'échec virologique chez les enfants sous traitement, avec plus de la moitié en échec (seuils de >1000 copies/mL au Togo et de >200 copies au Cameroun). Des mutations de résistance du virus aux antirétroviraux ont également été mises en évidence dans une revue de la littérature pour 90 % des enfants : 80 % avait une résistance aux Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTIs), 88 % aux Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTIs), et 54 % aux Inhibiteurs de Protéase (IP) (48). Or, l'accessibilité aux traitements antirétroviraux de 2^{ème} et 3^{ème} ligne reste extrêmement limitée en Afrique subsaharienne (51). D'une part, certaines classes thérapeutiques comme les inhibiteurs de protéase sont rarement disponibles et difficiles à distribuer, et d'autre part, les formulations pédiatriques des médicaments sous forme de sirop par exemple, plus faciles d'utilisation et acceptables pour l'enfant, ne sont pas disponibles, voire inexistantes pour certaines molécules. De plus, le suivi virologique est coûteux et donc difficile à mettre en place dans le suivi de routine dans les pays à ressources limitées. Ainsi, dans un contexte où les options médicamenteuses sont limitées, les enfants mis sous traitement sont à fort risque d'échec thérapeutique, le développement de multi-résistances face aux antirétroviraux contribuant à garder une charge virale élevée chez ces enfants infectés par le VIH.

L'ONUSIDA a adopté depuis 2014 la stratégie 90-90-90, qui consiste à atteindre les cibles de 90 % de personnes vivant avec le VIH connaissant leur statut sérologique, de 90 % de personnes dépistées sous traitement antirétroviral durable, et de 90 % de personnes sous traitement antirétroviral avec une charge virale indétectable, à l'horizon 2020 (52). Pour les enfants infectés par le VIH de moins de 15 ans, cette stratégie peut se traduire en chiffres par les objectifs suivants : 2,3 millions d'enfants diagnostiqués, dont 2,1 millions sous traitement antirétroviral et 1,9 millions d'entre eux devront être en succès virologique. Pour autant, ces objectifs sont encore loin d'être atteints pour cette population pédiatrique. En effet, le diagnostic précoce, dans les 2 premiers mois de vie, n'est réalisé

que pour 46 % des enfants nés de mères séropositives (5), moins de la moitié des enfants infectés par le VIH sont traités, et les échecs thérapeutiques restent fréquents lorsqu'ils sont mesurés de façon appropriée, dans un contexte où la charge virale reste encore limitée en routine. D'importants efforts en termes de mise en œuvre opérationnelle et d'évaluation de la prise en charge pédiatrique restent donc à faire pour remplir ces objectifs (53).

1.1.4. L'infection pédiatrique par le VIH et sa prise en charge dans le contexte de l'Afrique de l'Ouest

L'Afrique de l'Ouest est considérée comme une région de faible à moyenne endémicité pour l'infection par le VIH avec des prévalences en population générale (de 15 à 49 ans) allant de 0,4 % au Niger à 3,7 % en Guinée-Bissau en 2013 (1). Trois pays de cette sous-région africaine font partie des 21 pays du Plan Global d'élimination des nouvelles infections à VIH pédiatriques : le Ghana, la Côte d'Ivoire et le Nigeria, avec une prévalence en population générale en 2013 de 1,3 %, 2,7 % et 3,2 % respectivement (1).

Même si la prise en charge pédiatrique du VIH reste à améliorer globalement, de fortes disparités selon les différentes régions d'Afrique subsaharienne sont à noter. Ainsi, même si la couverture antirétrovirale est faible chez les enfants, elle est d'autant plus faible en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale, seulement 13 % en 2014 (figure 3) et estimée à 20 % en 2015 alors qu'elle était de 63 % en 2015 en Afrique du Sud et de l'Est (4). De même, la couverture PTME en 2015 était estimée à 48 % en Afrique de l'Ouest, contre 90 % en Afrique du Sud et de l'Est (4).

Ainsi, même si l'Afrique de l'Ouest ne fait pas partie des régions les plus touchées par l'épidémie à VIH en Afrique subsaharienne, elle accuse un retard important en termes de prise en charge par rapport aux autres régions africaines, et notamment l'Afrique du Sud, pays de plus forte prévalence (19,1 % en 2013). Ce constat est d'autant plus alarmant au niveau du taux d'incidence du VIH pédiatrique. En 2015, 66 000 nouvelles infections pédiatriques par le VIH ont été estimées en Afrique de l'Ouest (en majorité au Nigeria) et Centrale, soit une diminution de 31 % des nouvelles infections par rapport à 2010. Dans le même temps, 56 000 nouvelles infections pédiatriques par le VIH ont eu lieu en Afrique du Sud et en Afrique de l'Est, représentant une diminution de 66 % par rapport à 2010 (4). Ainsi, malgré une prévalence plus faible, les sous-régions d'Afrique de l'Ouest et Centrale montrent désormais une des incidences les plus élevées du continent africain, conséquences de son retard en matière de prise en charge du VIH pédiatrique. Des interventions sont donc à développer spécifiquement dans cette région pour améliorer la qualité de vie des enfants infectés par le VIH et atteindre les objectifs fixés par l'ONUSIDA.

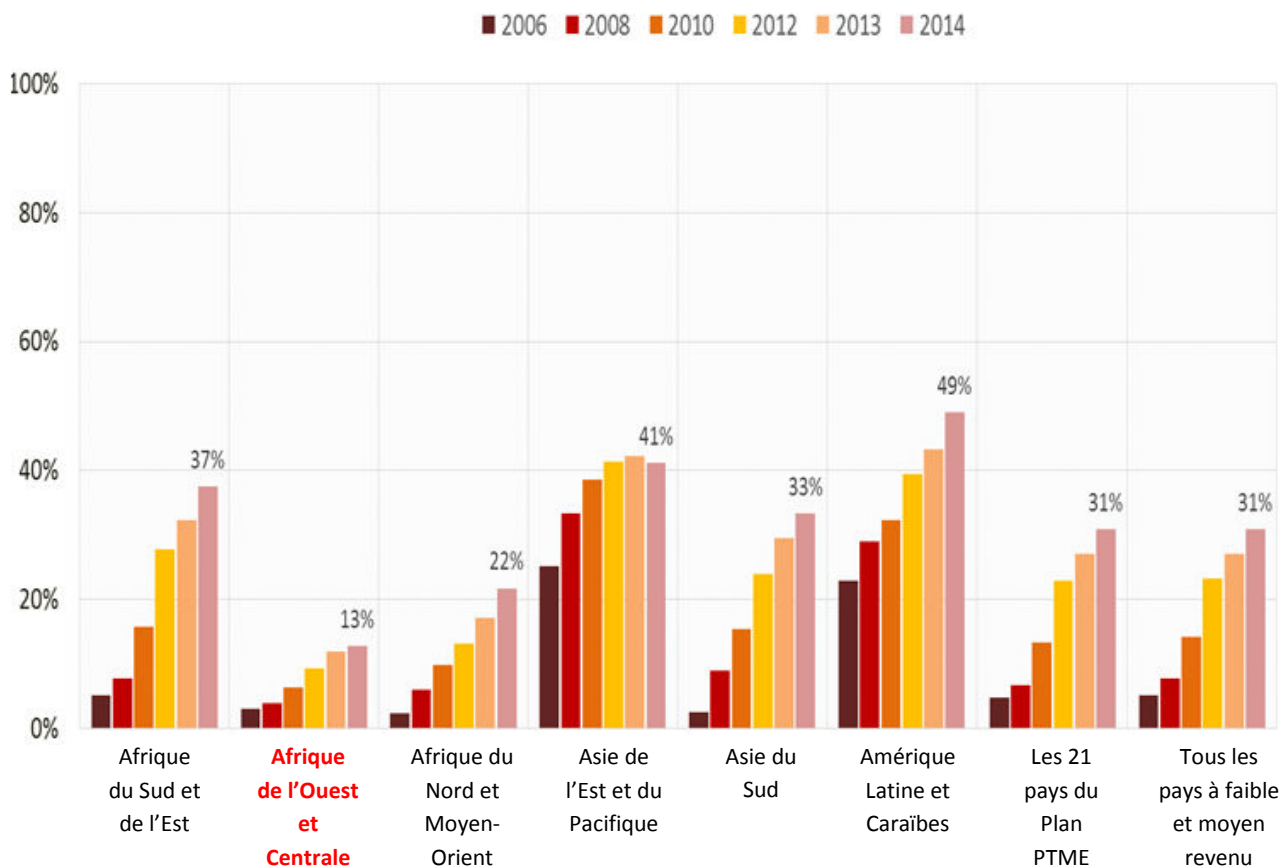


Figure 3 : Pourcentage d'enfants de moins de 15 ans infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral, par régions UNICEF, de 2006 à 2014

Source : adapté de la présentation « Children and AIDS – 2015 Statistical Update », analyses de l'UNICEF sur les estimations VIH/SIDA de l'ONUSIDA 2014, juillet 2015.

Le VIH pédiatrique est donc un problème majeur de santé publique en Afrique subsaharienne où vivent près de 91 % des enfants infectés. Malgré les récents progrès observés dans la prise en charge pédiatrique du VIH, grâce aux plans d'action mis en place par l'ONUSIDA, et l'élargissement des recommandations de mise sous traitement, l'Afrique de l'Ouest accuse un retard important par rapport aux autres régions qui méritent d'être analysés spécifiquement au contexte.

Pour améliorer la prise en charge globale des enfants infectés par le VIH, notamment en Afrique de l'Ouest, d'autres facteurs survenant au cours de l'infection à VIH sont à considérer. C'est par exemple le cas de la survenue d'infections opportunistes liées au VIH, ou le développement d'autres comorbidités pendant le suivi sous TAR, qui nécessite une attention particulière dans le monitoring de l'enfant infecté par le VIH. Un des facteurs majeurs à prendre en compte pourrait être la malnutrition, une des principales complications qui peut survenir chez l'enfant infecté par le VIH, traité ou non, particulièrement dans un contexte de ressources limitées.

Dans la prochaine partie, nous décrivons le problème de la malnutrition en population générale en Afrique (définitions, épidémiologie et enjeux de prise en charge), avant de s'intéresser spécifiquement aux liens entre malnutrition et infection par le VIH.

1.2. La Malnutrition : généralités

1.2.1. Définitions

La malnutrition, qui résulte d'un déséquilibre entre les besoins et les apports en calories et en nutriments, est définie ici comme un déficit nutritionnel, entraînant retards en poids, en taille, carences et œdèmes. Il existe différents types de malnutrition, suivant le déficit engendré :

La malnutrition aiguë (« wasting ») correspond à un retard en poids, où l'enfant est considéré comme maigre par rapport à sa taille. Cette forme de malnutrition, appelée aussi émaciation, est due à une perte de poids rapide, conséquence d'une infection aiguë, ou encore d'un épisode de famine. La masse corporelle est alors réduite, les fonctions vitales sont altérées, et le risque de mortalité est grand. Lorsqu'un support nutritionnel approprié est mis en place, ce type de malnutrition peut être corrigé rapidement (54).

La malnutrition chronique (« stunting ») correspond à un retard en taille : l'enfant est considéré comme petit pour son âge. Suite à des épisodes de malnutrition répétés, le déficit nutritionnel se traduit d'abord par un retard en poids, puis, s'il n'est pas corrigé, la croissance en taille est ralentie, voire stoppée (55). De multiples infections dans l'enfance agissent également sur la croissance et peuvent entraîner un retard statural. Ce déficit peut également se développer dès la grossesse, lorsque la mère est elle-même malnutrie. Les causes conduisant à ce type de malnutrition étant nombreuses, ce retard de croissance est difficile à corriger, voire irréversible s'il n'est pas pris en compte dans les premières années de vie (54).

L'insuffisance pondérale (« underweight ») correspond à un retard en poids, où l'enfant est considéré comme maigre pour son âge. Il n'est cependant pas possible de déterminer si l'enfant a développé une malnutrition aiguë ou chronique avec cette forme.

Les carences en micronutriments constituent aussi une forme de malnutrition qui altère les fonctions métaboliques. Par exemple, on peut citer les carences en vitamine A (associées à des troubles oculaires) (56), les carences en fer (anémie microcytaire) (57), en vitamine D et en calcium (rachitisme) (58), en sélénium et en iode (hypothyroïdie, retard mental) (59), en acides gras essentiels polyinsaturés (développement psychomoteur) (60), ou encore en zinc (diarrhées) (61).

Il est aussi possible de distinguer deux formes cliniques de malnutrition qui représentent un risque vital important (54) :

Le marasme : l'enfant apparaît très amaigri, avec le visage émacié, et un abdomen ballonné. Cette forme est fréquente en cas de malnutrition aiguë sévère.

Le kwashiorkor : l'enfant présente des œdèmes dans les tissus et apparaît avec les jambes, les bras, voire le visage, gonflés. La peau est pâle, avec parfois des desquamations, les cheveux sont éclaircis. Cette forme est généralement associée à des carences en micronutriments.

1.2.2. Causes et conséquences

Les causes de la malnutrition sont multifactorielles. On distingue différents niveaux de causes de la malnutrition materno-infantile (figure 4) (62) :

Les causes immédiates : la maladie et un apport alimentaire insuffisant chez la personne concernée. Ces deux éléments peuvent être combinés. Une infection peut augmenter les besoins alimentaires et empêcher une bonne absorption des aliments. Si les apports alimentaires ne sont pas augmentés, une malnutrition peut se développer. De même, un apport alimentaire insuffisant peut affaiblir l'organisme, qui devient ainsi plus vulnérable à certaines infections. Un cercle vicieux infection-malnutrition peut alors se former, il sera illustré avec l'exemple du VIH dans la suite de l'introduction.

Les causes sous-jacentes : elles peuvent être regroupées en trois catégories : l'insécurité alimentaire, des soins inadéquats, et un manque d'accès à un système de santé de qualité. Ainsi, La pauvreté, la précarité dans laquelle vit le foyer, peuvent conduire à une situation d'insécurité alimentaire, et à une mauvaise hygiène, avec un manque d'accès à l'eau potable et à l'assainissement. Un recours aux soins insuffisant et des mauvaises pratiques d'alimentation, par exemple lors de l'allaitement, sont également des causes sous-jacentes, qui pourraient notamment s'expliquer par un manque d'accès à l'éducation chez les mères (63,64).

Les causes fondamentales : elles concernent le contexte politique, économique et social dans lequel vit la population. Le manque de ressources financières ou humaines à l'échelle d'un pays sont un frein au développement et peuvent expliquer les causes sous-jacentes citées précédemment. Les catastrophes climatiques font également partie de cette catégorie.

Les conséquences de la malnutrition sont nombreuses, que ce soit à court ou à long terme.

En 2011, il était estimé que la malnutrition materno-infantile était impliquée dans 45 % des décès chez les enfants de moins de cinq ans dans le monde, soit 3,1 millions (65). Toujours dans cette tranche d'âge, la malnutrition était liée à 140,5 millions de DALYs [« Disability-Adjusted Life Years, ou Années de Vie Corrigées du facteur Invalidité (ACVI)], correspondant à la somme des années de vie potentiellement perdues en raison d'un décès prématuré, et des années de vie productives perdues car en incapacité. La malnutrition représentait ainsi 35 % de l'ensemble des DALYs chez les enfants de moins de cinq ans en 2008 (66).

De plus, la susceptibilité aux infections est plus grande lorsque l'état nutritionnel est dégradé (67,68). Les enfants malnutris ont donc plus de risque de décéder des principales maladies infantiles comme les diarrhées, la rougeole, la pneumonie, le paludisme ou encore l'infection par le VIH/SIDA (65).

La malnutrition materno-infantile a des effets délétères sur le développement physique, neuro-cognitif et social de l'enfant, avec des répercussions jusqu'à l'âge adulte (65,69–75). Un retard de croissance survenue dans l'enfance peut se poursuivre à l'adolescence avec des conséquences sur la santé mentale : anxiété, dépression, faible confiance en soi (76). Un épisode de malnutrition aigüe dans l'enfance est également associé des symptômes dépressifs à l'adolescence (77). Une malnutrition lors de la grossesse est associée à des complications lors de l'accouchement, et un risque plus important de donner naissance à un enfant prématuré, de petit poids de naissance ou avec un retard intra-utérin (70,78).

La malnutrition est aussi associée à un niveau d'éducation moins élevé, une difficulté d'accès à l'emploi et une réduction de la productivité économique (79,80). Ainsi, sur le plan international, il est considéré que les conséquences économiques de la malnutrition représentent une perte de 11 % du Produit Intérieur Brut (PIB) chaque année en Afrique et en Asie (81). Or, pour 1\$ investi dans la prévention de la malnutrition, il est estimé que le bénéfice est de 16\$ (82).

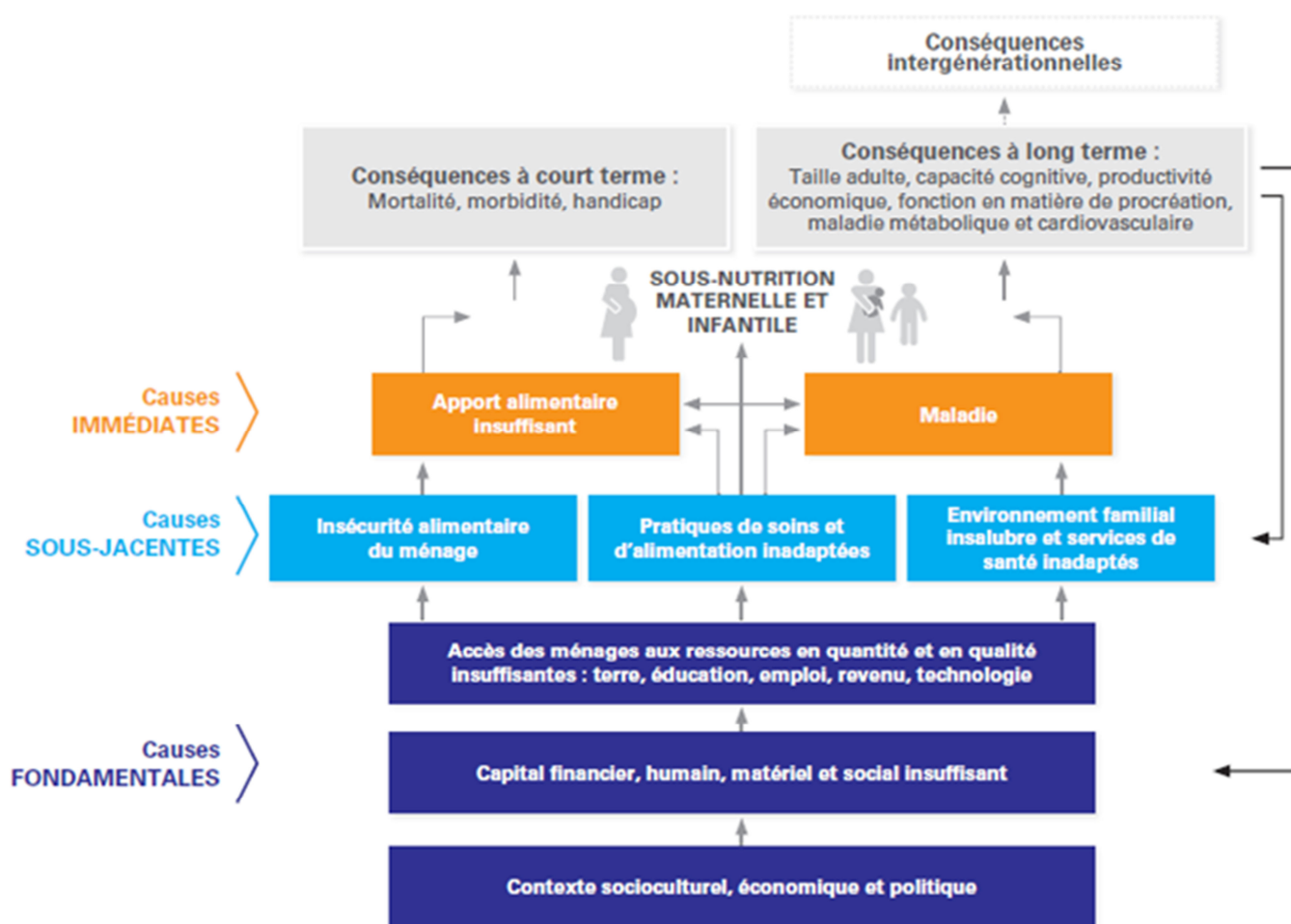


Figure 4 : Cadre conceptuel des causes et des conséquences de la malnutrition materno-infantile.
Source : UNICEF 2013

1.2.3. Données épidémiologiques

On note une évolution des prévalences de malnutrition infantile depuis les années 1990, mais avec de fortes disparités selon les régions du monde. Les estimations suivantes sont données pour les enfants de moins de cinq ans (83) :

La prévalence de la malnutrition chronique était de 23,8 % chez les enfants de moins de cinq ans dans le monde en 2014, soit 159 millions d'enfants. Depuis 1990, où la prévalence était de 39,6 % (soit 255 millions d'enfants), il y a donc eu une forte réduction globalement. Cependant, ce résultat est en majeure partie due à la réduction observée en Asie, diminution de 47 % entre 1990 et 2014, contre une diminution de 24 % dans le même temps en Afrique. Actuellement, près de la moitié des enfants malnutris chroniques vivent en Asie, et près d'un tiers en Afrique. Plus spécifiquement, en Afrique subsaharienne, la prévalence de la malnutrition chronique était de 35,7 % en 2014 (soit 57 millions d'enfants), avec peu de différences entre les régions d'Afrique.

La prévalence de la malnutrition aigüe était globalement de 7,5 % en 2014, soit 50 millions d'enfants atteints, dont 16 millions d'entre eux étaient sévèrement malnutris. L'évolution de cet indicateur est difficile à estimer, et les données pour 1990 ne sont pas disponibles. Près de la moitié des enfants de moins de cinq ans malnutris aigus vivent en Asie du Sud. En Afrique subsaharienne, la prévalence était de 8,3 % en 2014, soit 13 millions d'enfants. Elle était plus élevée dans les régions d'Afrique de l'Ouest et Centrale (10,1 %) par rapport aux régions d'Afrique de l'Est et Australe (6,3 %).

La prévalence de l'insuffisance pondérale était de 14,3 % dans le monde en 2014, soit 95 millions d'enfants, contre 25 % en 1990 (soit 161 millions d'enfants). De même, la moitié d'entre eux vivent en Asie du Sud. En Afrique subsaharienne, la prévalence était de 19,6 % en 2014, soit 32 millions d'enfants de moins de cinq ans, contre 29,7 % en 1990. Elle était plus élevée dans les régions d'Afrique de l'Ouest et Centrale (21,7 %) par rapport aux régions d'Afrique de l'Est et Australe (16,5 %).

Ainsi, les taux de malnutrition selon les différents indicateurs ont diminué en plus de 20 ans, alors que les chiffres actuels restent élevés et que de nombreuses actions sont à entreprendre pour lutter contre la malnutrition. Les régions d'Asie qui contiennent le plus grand nombre d'enfants malnutris, ont connu des réductions bien supérieures comparées à celles observées en Afrique subsaharienne, grâce notamment à un développement économique plus important. De plus, on remarque des disparités en Afrique subsaharienne où des taux plus élevés sont observés en Afrique de l'Ouest et Centrale par rapport à l'Afrique de l'Est et Australe.

1.2.4. Recommandations et programmes de lutte contre la malnutrition

La lutte contre la malnutrition a connu un regain d'intérêt de la communauté internationale ces dernières années avec notamment le mouvement SUN (Scaling Up Nutrition), mis en place en 2010 par 57 pays, dont 15 pays d'Afrique de l'Ouest (tous sauf le Cap Vert) (84).

Lors de l'Assemblée Mondiale pour la Santé en 2012, six cibles pour la nutrition à atteindre en 2025 ont été déterminées par les autorités internationales (85) :

- 1) Réduction de 40 % du nombre d'enfants en retard de croissance,
- 2) Réduction de 50 % de l'anémie chez les femmes en âge de procréer,
- 3) Réduction de 30 % du taux de faible poids de naissance,
- 4) Pas d'augmentation de la prévalence de surpoids chez les enfants de moins de cinq ans,
- 5) Augmentation du taux d'allaitement exclusif pendant les 6 premiers mois à au moins 50 %,
- 6) Réduction et maintien de la prévalence de la malnutrition aiguë globale à moins de 5 %.

Le premier objectif des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) 2015, pour la réduction de l'extrême pauvreté et de la faim, avait notamment pour cible de réduire la malnutrition de moitié entre 1990 et 2015. Cet objectif n'a été pleinement atteint qu'en Asie de l'Est, Asie du Sud-Est et en Amérique latine. Globalement, la malnutrition dans la population générale des régions en développement est passée de 23 % à 13 % (86).

À la suite de ces OMD, et des différentes actions menées pour la nutrition, ont été adoptés en 2015 les Objectifs de Développement Durable (ODD). Le deuxième objectif vise non plus à réduire mais à éliminer la faim et la malnutrition d'ici 2030 (87). Le Rapport Global publié en 2015 sur la nutrition considère que 12 des 17 ODD auront un impact direct ou indirect sur la nutrition, comme l'égalité entre les sexes, l'accès à une vie en bonne santé, l'élimination de la pauvreté ou encore l'accès universel à l'eau potable et à l'assainissement (82).

Le champ d'action pour lutter contre la malnutrition est donc large, et comporte plusieurs volets (65). Les interventions nutritionnelles spécifiques visent à compléter en aliments, produits thérapeutiques, ou micronutriments afin de prévenir ou de traiter une malnutrition, notamment chez la mère et l'enfant. La promotion de l'allaitement maternel et la prévention des maladies infectieuses font également partie de ces interventions. Les programmes de sensibilisation à la nutrition ciblent les causes sous-jacentes de la malnutrition en favorisant par exemple l'accès à l'éducation, à l'assainissement, ou encore au développement de programmes agricoles et de sécurité alimentaire. La construction d'un environnement favorable constitue un volet plus vaste qui comprend par exemple le développement de stratégies de promotion, de programmes de leadership, des mesures de régulation au niveau gouvernemental, et la mobilisation de capacités et de ressources.

Les premiers programmes de lutte contre la malnutrition ont été initialement axés sur la malnutrition aiguë sévère (MAS) chez l'enfant de moins de cinq ans, avec un standard de prise en charge recommandé par l'OMS (88). Ceci a été permis notamment grâce au développement d'Aliments Thérapeutiques Prêt à l'Emploi (ATPE), sachets de supplément nutritionnel, facile de prise et de distribution. Souvent à base de pâte d'arachide, de poudre de lait et de matières grasses, riches en vitamines et minéraux, ils permettent une prise en charge à domicile pour une malnutrition sans complications, avec une récupération dans les 3 à 6 mois (89–92). Des ATPE ou d'autres Aliments de Supplémentation Prêt à l'Emploi (ASPE) ont également été développés par la suite pour le traitement de la malnutrition aiguë modérée et en prévention d'une MAS (93,94). Pour ces formes de malnutrition modérées, des farines fortifiées à reconstituer dans l'eau sont également utilisées et efficaces pour la récupération nutritionnelle (95). Il n'existe cependant pas de recommandations officielles de l'OMS pour ce type de malnutrition et les stratégies thérapeutiques sont encore discutées (96). Concernant la malnutrition chronique, les actions recommandées sont principalement à visée préventive, ciblant les premières années de vie, la période des 1000 jours, allant de la grossesse de la mère aux deux ans de l'enfant (97). La malnutrition chronique, développée sur le long terme, est difficile à corriger voire irréversible, et les solutions thérapeutiques sont encore à l'étude (98,99). De plus, ces interventions nutritionnelles visent essentiellement les enfants de moins de cinq ans, les protocoles de prise en charge à des âges plus avancés sont peu développés (100).

1.2.5. Malnutrition : la situation en Afrique de l'Ouest

Au sein de l'Afrique subsaharienne, l'Afrique de l'Ouest montre des taux importants de malnutrition (partie 1.2.3), notamment au niveau des pays de la région du Sahel (Burkina Faso, Gambie, Mali, Mauritanie, Niger, Nigeria et Sénégal). Des conflits récurrents, des épidémies répétées de choléra, de méningite et de rougeole, ainsi que des conditions climatiques difficiles maintiennent cette région du Sahel dans une situation d'insécurité alimentaire. En 2015, près d'1,4 millions d'enfants de moins de cinq ans souffraient de MAS et 5,8 millions de malnutrition aiguë globale (modérée ou sévère) (101). Les taux de malnutrition aiguë dans certaines régions du Sahel, en particulier le nord du Nigeria, restent systématiquement au-dessus du seuil d'alerte de 10 %, et peuvent même dépasser les 15 %, seuil d'urgence humanitaire. La malnutrition est une cause sous-jacente de plus de la moitié des décès chez les enfants de moins de cinq ans dans cette région (101). Globalement en Afrique de l'Ouest, en 2014, 32 % des enfants de moins de cinq ans souffraient de malnutrition chronique, 9 % de malnutrition aiguë, et 20 % d'insuffisance pondérale (83). Dans cette sous-région, le Niger enregistre les plus forts taux de malnutrition aiguë et chronique avec 19 % et 43 % respectivement. D'importants efforts sont encore à faire dans le renforcement des capacités (ressources financières, cadre législatif et institutionnel) pour la nutrition dans cette région (102).

La malnutrition est donc un problème complexe, avec plusieurs manifestations possibles, des causes multiples et parfois profondes, et des conséquences particulièrement délétères sur le long terme. Sa prise en charge reste imparfaite et les taux de malnutrition élevés. On observe une faible diminution de ces taux depuis 20 ans, notamment en Afrique subsaharienne et en Afrique de l'Ouest. Nous allons maintenant étudier la relation entre infection par le VIH et malnutrition chez l'enfant avec deux questions posées : Comment la malnutrition agit sur l'infection à VIH chez l'enfant ? Et à l'inverse, comment l'infection à VIH agit sur l'état nutritionnel ?

1.3. Interactions entre VIH et malnutrition

Les questions développées dans cette partie ont fait l'objet d'une revue générale sur « les défis de la prise en charge de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH sous TAR en Afrique ». Cette partie reprend ainsi, de façon plus développée et actualisée, les différents thèmes abordés dans l'article, annexe 2.

1.3.1. Avant la mise sous traitement antirétroviral

La malnutrition agit sur le système immunitaire et augmente ainsi la susceptibilité aux infections. A l'inverse, une infection peut agir sur le métabolisme, demander des besoins énergétiques plus importants, et détériorer l'état nutritionnel. On parle ainsi de cercle vicieux entre malnutrition et infection (103,104). L'infection à VIH et la malnutrition peuvent donc interagir, avec des conséquences communes sur le plan biologique, immunologique et socio-économique.

Chez les personnes malnutries, les tissus lymphoïdes, qui contiennent les cellules immunitaires, sont dégradés. La concentration de cellules T-CD4, cible du VIH, diminue donc, altérant les mécanismes de défenses immunitaire et réduisant la résistance aux infections (67,105). La malnutrition a donc des effets communs avec le VIH sur le système immunitaire, ce qui aide à la progression du virus au sein de l'organisme. De plus, des carences en micronutriments, vitamines (A, C, E) et minéraux (sélénium, zinc, fer...), co-facteurs des voies métaboliques du système immunitaire, peuvent augmenter le stress oxydatif, ce qui accélère la mort cellulaire (106) et augmente la réplication du VIH (107). Chez les personnes infectées par le VIH, ces carences en antioxydants, en vitamine A ou en fer, sont également associées à un risque plus élevé de mortalité (108–111). Néanmoins, la connaissance sur les effets de la malnutrition, quelle que soit sa forme (aiguë ou chronique), sur l'altération du fonctionnement immunitaire, reste incomplète (67,68,104).

Chez les personnes infectées par le VIH, le risque de malnutrition est augmenté. L'infection à VIH s'accompagne d'une forte activité des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β et IL-6), associée à une réduction de la masse corporelle et d'un retard de croissance chez l'enfant (112,113). Certaines infections opportunistes associées au VIH peuvent particulièrement être délétère pour l'état nutritionnel. Par exemple, les candidoses orales et œsophagiennes rendent la prise alimentaire difficile, tout comme la prise de médicaments (114,115). Les enfants infectés par le VIH peuvent présenter des infections multiples comme une tuberculose, une pneumonie, une infection cutanée ou encore des diarrhées persistantes. Ces formes combinées sont fréquemment retrouvées chez les enfants infectés par le VIH sévèrement malnutris (116). L'anémie, parfois une des conséquences de la malnutrition, est aussi une complication fréquente de l'infection à VIH (117), entraînant dans certains cas un retard de croissance (109,110).

L'infection par le VIH affecte donc directement l'état nutritionnel de l'enfant, via les manifestations cliniques et biologiques de la maladie. Elle l'affecte aussi indirectement, en ayant une influence sur l'environnement socio-familial de l'enfant. En effet, dans les pays à ressources-limitées, le VIH concerne aussi les membres les plus productifs de la famille, en particulier les parents, ce qui réduit les capacités économiques du foyer dont notamment la production agricole, conduisant le foyer dans une situation d'insécurité alimentaire (118–121). Les enfants nés de mères infectées par le VIH ont également un risque plus élevé de naître avec un petit poids de naissance (122,123) et ont généralement un risque plus élevé de malnutrition durant l'enfance (124).

Ainsi, de nombreux éléments entrent en jeu lorsqu'on étudie les liens entre malnutrition et infection par le VIH. Le schéma suivant (figure 5) conceptualise le problème.

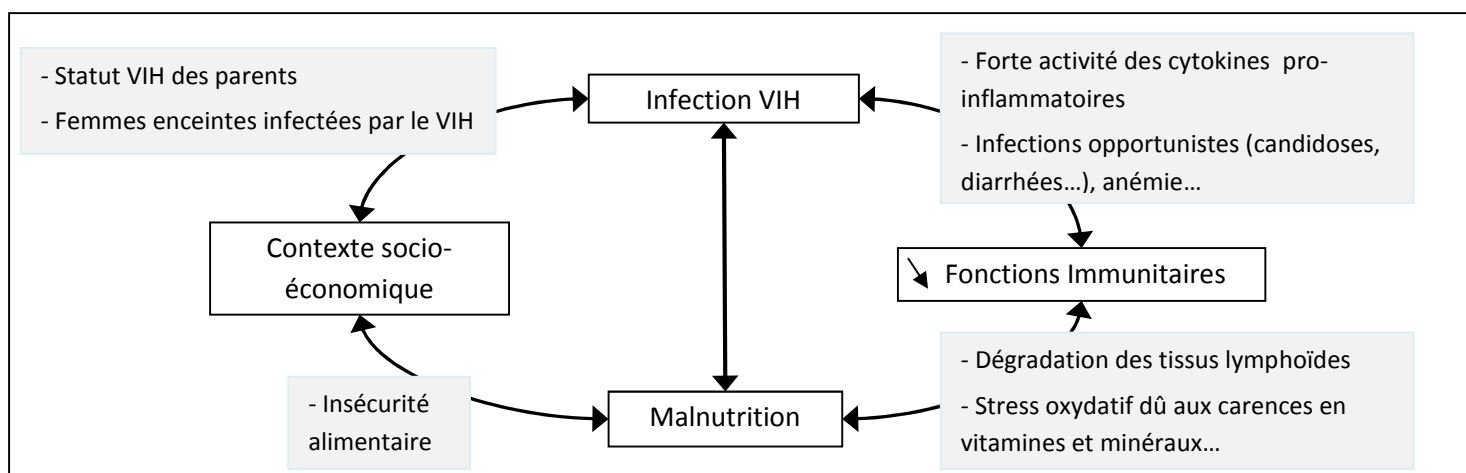


Figure 5 : Liens causaux entre l'infection par le VIH et la malnutrition chez l'enfant

Les liens entre malnutrition et VIH chez l'enfant sont donc complexes. Dans un sens, un déficit nutritionnel peut faire progresser l'infection par le VIH, affecter le système immunitaire et conduire à des infections opportunistes. À l'inverse, l'infection par le VIH, quant à elle, détériore l'état nutritionnel suite à une réduction des fonctions immunitaires, à cause des effets des co-infections liées au VIH et de son impact négatif sur l'environnement socio-économique.

La malnutrition est une complication fréquente de l'infection par le VIH, contribuant à la définition du stade SIDA lorsqu'elle est sévère. Une prévalence élevée de la malnutrition à l'entrée dans les soins souligne le fait que les enfants infectés par le VIH sont déjà à un stade avancé de la maladie lorsqu'ils accèdent à la prise en charge (45). L'infection par le VIH est aussi diagnostiquée de façon relativement fréquente chez des enfants hospitalisés suite à une malnutrition aigüe sévère. Ainsi, d'après une méta-analyse de 17 études menée en Afrique subsaharienne dans cette population, la séroprévalence du VIH étaient globalement de 29 %, avec des variations selon les contextes, de 2 % dans des hôpitaux ruraux au Nigéria jusqu'à 72 % dans un grand hôpital central du Malawi (125). Dans ce même pays, plus récemment, c'est une prévalence de 43 % d'infection par le VIH parmi des enfants avec une malnutrition aigüe sévère qui a été retrouvée (126).

De plus, chez les enfants sévèrement malnutris, le risque de mortalité est trois fois plus grand chez les enfants infectés par le VIH par rapport aux enfants non-infectés (127,128). Avant la mise sous TAR, un faible poids pour âge et une anémie sont d'important prédictors de mortalité chez les enfants infectés par le VIH (129). Des études ont également montrés des taux de malnutrition de près de 50 % chez ces enfants avant l'initiation du traitement (21,130).

Nous avons vu précédemment que le TAR pouvait ralentir de façon efficace l'infection par le VIH chez l'enfant, en réduisant les infections opportunistes et la mortalité liées au VIH. Il peut également avoir des effets indirects sur la croissance et le métabolisme (131).

1.3.2. Après la mise sous traitement antirétroviral

1.3.2.1. Réponse nutritionnelle et facteurs associés

Le TAR peut aider à stopper, voire inverser le cercle vicieux entre malnutrition et VIH. Par exemple, la réduction des infections opportunistes, telles que les diarrhées ou les candidoses orales, ainsi qu'une diminution de l'activité des cytokines pro-inflammatoires chez les personnes traitées (132), aident à retrouver un statut nutritionnel normal. En retour, l'amélioration du statut nutritionnel aide au recouvrement des défenses immunitaires. Il est cependant difficile de bien déterminer la relation causale entre initiation du TAR et amélioration du statut nutritionnel, les deux se complétant mutuellement. Les liens entre réponse nutritionnelle d'un côté, et réponses clinique, immunologique et virologique de l'autre sont ainsi interdépendants (figure 5).

De nombreuses études ont montré une amélioration de la croissance après l'initiation du TAR comme l'a résumé la revue systématique de McGrath et al. en 2015 (133). Dans les pays à ressources-limitées, l'initiation du TAR s'accompagne ainsi fréquemment d'un gain en poids dans la première année, en Afrique subsaharienne (21,23,134–145), et en Asie (146–148). Ce gain en poids est généralement rapide dans les six premiers mois de traitement, moment où un plateau est atteint et à partir duquel le poids augmente plus légèrement au cours du temps. Il est aussi fréquent d'observer une correction du déficit en poids pour la plupart des enfants dans les premières années de traitement (133). La mise sous TAR peut aussi s'accompagner d'un gain en taille, en Afrique subsaharienne (21,23,134,136–139,141,143–145,149–154) et en Asie (146–148,155). Le gain en taille est généralement moins prononcé que le gain en poids, avec une augmentation linéaire mais insuffisante pour corriger le déficit en taille. De plus, les facteurs associés à une meilleure évolution de la croissance (poids ou taille) étaient principalement l'âge à l'initiation du traitement, les plus jeunes ayant la meilleure réponse nutritionnelle, ainsi que le support nutritionnel (133).

D'autres facteurs ont été mis en évidence, tels que le stade d'immunodéficience à l'initiation du traitement, mais ces observations sont contradictoires d'une étude à l'autre : soit en faveur d'une meilleure évolution de la croissance (136,144,156), soit sans effets sur la croissance (157). On

retrouve également une tendance à une meilleure évolution de la croissance chez des enfants à un stade clinique déjà avancé (136,139,144). On peut supposer que, chez une partie des enfants infectés par le VIH, sévère immunodépression et malnutrition sont particulièrement liées, expliquant alors pourquoi l'initiation du TAR chez un enfant sévèrement immunodéprimé peut s'accompagner d'une plus forte amélioration de la croissance. Chez un enfant malnutri et non immunodéprimé, son déficit nutritionnel peut dépendre d'autres facteurs, indépendants de l'infection à VIH, que le TAR seul ne peut résoudre. Dans une étude conduite en Ouganda, la réponse nutritionnelle était positive indépendamment de la réponse immunologique et virologique au TAR, avec cependant un plus faible gain en taille chez les enfants en échec immunologique mais en succès virologique au bout de 48 semaines (158).

Même si la réponse nutritionnelle sous initiation du TAR a fait l'objet de nombreuses études, et que certains facteurs associés ont été mis en évidence, il est important de noter que la plupart des études dans les pays à ressources limitées se sont conduites principalement en Afrique du Sud et en Afrique de l'Est. Sur les 67 études répertoriées dans la revue systématique de McGrath et al., seulement trois concernaient l'Afrique de l'Ouest jusqu'en 2014 (19,24,159), soit 1 % de l'échantillon sélectionné (n=288/25 927).

Or, étant donné les disparités en termes d'épidémiologie et de prise en charge du VIH entre les différentes régions d'Afrique, discutées plus haut, ainsi que les disparités en termes de malnutrition infantile, on peut se demander quelle est la réponse nutritionnelle à l'initiation du TAR en Afrique de l'Ouest, alors que la malnutrition est plus fréquente qu'en Afrique Australe et peut interférer avec les TAR. Est-elle différente, et si oui en quoi ? Quels sont les facteurs associés à une meilleure réponse nutritionnelle dans cette région ? De plus, la réponse nutritionnelle sous TAR est rarement étudiée au-delà des deux premières années de traitement, et peu de données existent sur la réponse à long terme (160).

1.3.2.2. Evolution clinique, immunologique et virologique sous traitement des enfants malnutris à l'initiation

Même si les effets du TAR sont bénéfiques sur la survie de l'enfant, la période d'initiation du TAR reste un moment délicat, à surveiller, notamment pour les enfants avancés dans l'infection et malnutris à l'initiation. En effet, le traitement peut être mal supporté dans les premiers mois, entraînant nausées et vomissements, pouvant détériorer l'état nutritionnel de l'enfant. Ainsi, à l'initiation, les enfants malnutris peuvent avoir un risque plus important de développer des événements indésirables. Les enfants sévèrement malnutris ont plus de risques d'être hospitalisés dans les premières semaines de traitement, suite à une insuffisance pondérale (142), ou à un retard de croissance (34). Ils sont également plus à risque d'être perdus de vue (22,161).

Enfin, plusieurs études ont souligné le risque plus important de mortalité, généralement deux à trois fois plus élevé chez les enfants modérément et sévèrement malnutris par rapport aux non-malnutris (22,125,134,139,156,162,163). Mais peu de données sont cependant disponibles concernant l'évolution immunologique et virologique des enfants malnutris spécifiquement. Deux études en Afrique du Sud ont montrés qu'une insuffisance pondérale à l'initiation du traitement, même sévère, n'influçait pas la réponse immunologique (156,162) et virologique (162). A l'inverse, une étude menée en Asie associait la malnutrition aiguë sévère à une plus faible récupération immunologique (164).

1.3.2.3. Effets sur le métabolisme

En-dehors de la réponse clinique, immunologique et nutritionnelle lors de l'initiation au traitement antirétroviral, celle-ci s'accompagne également de changements sur le plan métabolique. Ainsi, les complications métaboliques liées au TAR sont bien connues, chez les adultes (165), les enfants et adolescents (166,167).

Les principales complications observées sont:

- La lipodystrophie, qui correspond à des troubles de la distribution des tissus graisseux, associée généralement à une dérégulation du métabolisme lipidique (168). Celle-ci peut être influçée par le régime de traitement antirétroviral, notamment les traitements à base de stavudine (169–172) ou d'inhibiteurs de protéase (173,174). En Afrique subsaharienne, des études menées en Ouganda et en Tanzanie ont décrit des taux élevés de lipodystrophie, entre 27 % et 34 % respectivement chez des enfants sous traitement antirétroviral (170,175). Une troisième étude reportait une prévalence de 8,4 % chez cette même population (176), toutes ces populations étaient exposées à la stavudine.
- La dyslipidémie, soit une altération du profil lipidique, se définit par des taux anormaux de cholestérol et de triglycérides, généralement trop élevés, qui est associée à un risque élevé de maladie cardiovasculaire (177,178). L'initiation du traitement antirétroviral peut s'accompagner d'une hypercholestérolémie et d'une hypertriglycéridémie (174,179,180), d'autant plus avec des traitements basés sur des inhibiteurs de protéase (176,179,181–183).
- Une faible densité minérale osseuse est également une complication métabolique possible du traitement antirétroviral, qui peut conduire sur le long terme à un risque plus élevé d'ostéoporose et de fractures (184). Ce risque est d'autant plus important chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH, exposés au traitement antirétroviral pendant la période de développement osseux (184–186). La réduction de la densité minérale osseuse peut dépendre du régime de traitement, et semble plus importante avec des traitements à base de Tenofovir (187) ou d'Efavirenz (188), mais les études dans les pays à ressources-limitées sont encore insuffisantes (189).

Ainsi, l'exposition à long terme aux antirétroviraux peut être délétère sur le plan métabolique et agir sur la morbidité et la mortalité. C'est notamment pour cela que la question de quand commencer le traitement est importante : quelle est la balance bénéfices-risques dans ce cas-là ? Avec l'extension des recommandations de TAR à toutes les personnes infectées par le VIH, les effets de ce traitement sur le long terme sont particulièrement à surveiller. Une meilleure compréhension de ces mécanismes est nécessaire pour mieux prévenir la survenue de co-morbidités métaboliques chez l'enfant. Une meilleure prise en compte de ces troubles métaboliques est également importante, car elles peuvent entraîner des problèmes d'observance, voire de dépression, notamment chez les adolescents atteints de lipodystrophie (166).

De plus, un enfant malnutri peut également présenter des dérèglements métaboliques (190–192). On peut ainsi se demander quel est le rôle du statut nutritionnel sur ces changements métaboliques lorsqu'un enfant infecté par le VIH et malnutri initie un TAR. Les conséquences sur le métabolisme sont-elles les mêmes que chez un enfant non malnutri ? Dans un contexte à ressources limitées où le risque de malnutrition et d'infections opportunistes est particulièrement important chez les enfants infectés par le VIH, le lien entre statut nutritionnel, métabolisme et traitement antirétroviral dans cette population est crucial à étudier.

L'étude de la croissance sous TAR pourrait ainsi donner de nouvelles informations pour la question du moment choisi pour initier le traitement antirétroviral, avec une meilleure prévention de certaines complications métaboliques du TAR et de la morbidité et la mortalité. Où en est-on actuellement de la prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH ?

1.4. La prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH : recommandations et intégration à la prise en charge globale du VIH pédiatrique

1.4.1. Monitoring de l'état nutritionnel au cours du suivi dans les soins VIH

Bien que recommandée à chaque visite, la mesure du poids et de la taille n'est malheureusement pas toujours réalisée lors des visites de suivi de routine des enfants, qui se focalisent, souvent par manque de temps, sur le diagnostic clinique et immunologique de l'infection. Ceci ne permet pas de suivre l'évolution de la croissance au cours du temps et d'agir précocement, par exemple en cas de chute de poids rapide. Une prise en compte plus systématique des données anthropométriques dans la prise en charge pédiatrique est donc nécessaire. Chez des professionnels de santé en Afrique de l'Ouest, des enquêtes ont mis en avant un manque de formation de qualité sur la nutrition dans leur cursus de formation (102,193,194). Plus d'informations systématiques sur la nutrition en termes qualitatifs et quantitatifs auprès des enfants et de leurs familles sont également nécessaires pour mieux intégrer les éléments nutritionnels dans la prise en charge pédiatrique du VIH.

Une mesure de l'état nutritionnel régulière permettrait de détecter une malnutrition de façon précoce, et par conséquent une initiation plus rapide du soutien nutritionnel, si nécessaire. Les indicateurs de malnutrition, plus simples et plus faciles à obtenir que les indicateurs immunologiques et virologiques, pourraient être utiles au suivi des enfants. De plus, les options de supplémentation nutritionnelle dans le cadre de la prise en charge pédiatrique du VIH sont peu décrites et encore mal intégrées dans la prise en charge pratique.

1.4.2. Supplémentation nutritionnelle et interaction avec le traitement antirétroviral

D'après les recommandations de l'OMS, par rapport à un enfant non-infecté, les besoins énergétiques d'un enfant infecté par le VIH sont augmentés de 10 % lorsque celui-ci est asymptomatique, de 20 à 30 % en cas d'infection symptomatique du VIH ou d'infections opportunistes, et de 50 à 100 % en cas de malnutrition sévère (195). Cependant, ces recommandations se basent principalement sur des études menées chez des adultes infectés par le VIH ou chez des enfants non-infectés par le VIH, et ont donc un faible niveau de preuve. Elles ne spécifient pas de support nutritionnel particulier, pas plus que le moment optimal pour intégrer ce soutien nutritionnel à la prise en charge thérapeutique (196). Malgré de nombreuses études conduites chez les enfants de moins de cinq ans pour le traitement de la malnutrition, des questions restent en suspens, notamment concernant la prise en charge de populations spécifiques, telles que les enfants infectés par le VIH (197,198).

Comparé aux enfants non-infectés par le VIH, une étude réalisée au Malawi a montré qu'il n'y avait pas de différences en termes de gain en poids lors d'une supplémentation nutritionnelle pour une MAS entre enfants infectés et non-infectés. Les enfants infectés avaient cependant un risque de mortalité trois fois plus élevé pendant cette période de supplémentation (128).

Chez les enfants infectés par le VIH, deux revues de la littérature ont permis d'identifier huit essais cliniques sur la supplémentation en micronutriments (199), et trois essais cliniques sur la supplémentation en macronutriments (200), la grande majorité avant l'ère des antirétroviraux. De plus, une autre revue systématique a permis d'identifier six études de cohortes sur la supplémentation en macronutriments (201).

D'après ces revues, la supplémentation en vitamine A réduirait de moitié la mortalité pédiatrique toutes causes (202,203), et améliorerait la croissance à un an (204). La supplémentation en Zinc réduirait la morbidité due à la diarrhée (205), et une supplémentation multiple en micronutriments réduirait la durée d'hospitalisation des enfants malnutris (206). Elle améliorerait également leur appétit et leur statut nutritionnel quand elle était prise pendant 6 mois après une sortie d'hospitalisation (207). Aucun de ces apports en micronutriments n'entraînerait d'effets délétères pour l'organisme.

Même si les différents supports en macronutriments étudiés (apports renforcés en lait en poudre à base de maltodextrine, concentré de protéines de lactosérum, spiruline) amélioraient l'apport énergétique et protéinique, ils n'avaient pas d'effets significatifs sur le risque de morbidité et de mortalité par rapport à leurs placebos (apport standard en lait en poudre à base de maltodextrine, maltodextrine et repas traditionnels respectivement) (208–210). Des études observationnelles ont analysé l'effet des Aliments Thérapeutiques Prêt-à-l'Emploi (ATPE ou RUTF) chez des populations d'enfants malnutris, dont certains infectés par le VIH. Malgré une récupération souvent complète d'une malnutrition aigüe ou d'une insuffisance pondérale grâce à ces produits (211), l'effet était moins important chez les enfants infectés par le VIH par rapport aux enfants non-infectés dans une étude au Malawi en 2001, avant diffusion des traitements antirétroviraux (212).

Toujours au Malawi, à l'ère des traitements antirétroviraux, une initiation précoce chez des enfants malnutris et infectés par le VIH, pendant la période de soutien nutritionnel, était associée à un meilleur gain en poids et une meilleure récupération par rapport aux enfants initiant le traitement plus tardivement (213). Le risque de mortalité étant plus élevé chez les enfants malnutris dans les premiers mois de traitement, il est nécessaire de traiter VIH et malnutrition ensemble, sans retarder la mise en route du traitement.

Ces stratégies de supplémentation sont bénéfiques pour l'état nutritionnel de l'enfant et réduisent pour la plupart le risque de morbidité et de mortalité, mais leurs effets en termes de réponses immunologiques et virales sont peu significatifs (199,200). Une supplémentation nutritionnelle associée à la prise en charge thérapeutique pourrait améliorer l'observance au TAR, comme cela a été montré plusieurs fois chez l'adulte en Afrique (214,215) et chez l'enfant entre 2 et 12 ans dans une étude en Inde (216).

Chez les enfants infectés par le VIH, une surveillance plus régulière de la croissance pourrait prévenir la survenue d'événements morbides sévères et optimiser la réponse au TAR. Malgré des résultats encourageants sur les bénéfices d'un soutien nutritionnel à la prise en charge clinique du VIH, les recommandations pour l'intégration de cette prise en charge nutritionnelle chez l'enfant sont limitées. Cette prise en charge n'est pas spécifiquement adaptée aux personnes infectées par le VIH, et encore moins aux enfants infectés par le VIH. De nombreux efforts de documentations, d'informations auprès des patients, de formations auprès des professionnels de santé, et de plaidoyer auprès des décideurs et des partenaires de mise en œuvre sont nécessaires.

2. Questions de recherche, hypothèses et objectifs de travail

2.1. Questions soulevées et hypothèses

Dans l'introduction, nous avons soulevé de nombreuses questions concernant à la fois la prise en charge du VIH pédiatrique, la lutte contre la malnutrition et la prise en charge commune de ces deux problèmes.

Dans le cadre de la stratégie 90-90-90, des efforts importants sont à fournir pour améliorer l'accès à la prise en charge pédiatrique précoce du VIH incluant le TAR chez les enfants infectés par le VIH. Quelles stratégies peuvent être mise en place pour améliorer la couverture de cette prise en charge précoce ? Notamment en Afrique de l'Ouest qui accuse le retard le plus important ?

Quand commencer le TAR chez les enfants infectés par le VIH reste une question d'actualité chez les enfants de plus de un an malgré l'extension des recommandations récentes. En effet, les bénéfices d'une initiation précoce doivent être mesurés et mis en balance avec les risques sur le long terme de la thérapie antirétrovirale.

La malnutrition demeure l'un des principaux problèmes de santé publique en Afrique subsaharienne. Dans le contexte du VIH, l'interaction entre VIH et malnutrition ne semble pas suffisamment prise en compte. De nombreuses questions demeurent, particulièrement en Afrique de l'Ouest où peu d'études ont été menées sur ce sujet :

Quelle est l'importance qualitative et quantitative de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH ?

Quels sont les taux de malnutrition retrouvés dans cette population, notamment à l'initiation du TAR, et spécifiquement en Afrique de l'Ouest ? Quels sont les facteurs associés à la malnutrition ? Ces résultats sont-ils comparables à ceux retrouvés dans d'autres régions ?

Quels sont les effets du traitement antirétroviral sur l'état nutritionnel et sa dynamique d'évolution ?

Comment évolue la croissance sous TAR chez les enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest ? Quels sont les facteurs qui influent sur cette évolution ? Chez les enfants malnutris à l'initiation du TAR, arrivent-ils à rattraper totalement leur déficit nutritionnel du seul fait de l'initiation du TAR et quels sont les facteurs associés à ce rattrapage ? Quelles formes de malnutrition persistent chez l'enfant traité ? Une détérioration de l'état nutritionnel après initiation du TAR peut-elle être un indicateur sensible de la progression du VIH chez l'enfant ?

La croissance peut-elle constituer un marqueur utile de la surveillance des enfants infectés par le VIH recevant un TAR ? La réponse nutritionnelle et sa surveillance après initiation du TAR ne pourrait-elle pas aider à suivre le traitement chez l'enfant ?

Comment améliorer la prise en charge nutritionnelle chez les enfants infectés par le VIH et traités ?

Existe-t-il un soutien nutritionnel adapté aux enfants infectés par le VIH recevant un TAR, et comment peut-il être mis en place en routine dans le suivi ?

La réponse à ces questions permettrait de guider et améliorer la prise en charge pédiatrique du VIH en Afrique : une meilleure intégration de la nutrition dans les soins VIH ne pourrait-elle pas optimiser la prise en charge globale du VIH pédiatrique ?

Nous faisons donc plusieurs hypothèses dans notre travail :

1. **Les taux de malnutrition retrouvés chez les enfants infectés par le VIH sont élevés à l'initiation du TAR, et supérieurs à ceux retrouvés en population générale.** Un stade avancé de l'infection à VIH pourrait être associé à un risque plus élevé de malnutrition, tout comme l'âge, les enfants les plus jeunes étant les plus vulnérables.
2. **Le TAR est bénéfique sur le statut nutritionnel, avec une amélioration, voire une récupération de la croissance,** d'autant plus grande que les enfants commencent le traitement tôt et à un stade encore peu avancé de l'infection. De plus, l'initiation du TAR s'accompagne de changements métaboliques qui peuvent différer selon le statut nutritionnel à l'initiation.
3. Il pourrait également exister une **relation entre évolution nutritionnelle et évolution clinique, immunologique et virologique de l'infection à VIH.** Par exemple, une chute de poids en cours de TAR pourrait être associée à un risque plus élevé d'événements morbides (ex : chute de CD4, rebond viral, co-infections) et à un risque de mortalité plus élevé. Le monitoring de la croissance sous TAR pourrait constituer un indicateur clinique facile à mesurer de risque accru d'événements graves, et ainsi optimiser la prise en charge thérapeutique des enfants recevant un TAR. Ce serait d'autant plus utile dans un contexte de ressources limitées où le suivi biologique et virologique est coûteux et peu disponible en routine.
4. **Un soutien nutritionnel intégré à la prise en charge du VIH est possible et efficace pour optimiser l'état nutritionnel de l'enfant infecté par le VIH,** que ce soit pour prévenir ou pour récupérer d'une malnutrition. Ce soutien pourrait être d'autant plus efficace que l'enfant est jeune, et à un stade encore peu avancé de l'infection. La période de l'initiation du TAR pourrait être une période particulièrement propice pour intégrer un soutien nutritionnel, pour prévenir des effets indésirables du traitement, améliorer l'observance et plus globalement optimiser de façon durable la réponse au TAR.

Une meilleure documentation de la malnutrition et de ses déterminants chez les enfants infectés par le VIH dans le contexte ouest-africain, une meilleure connaissance de la relation entre TAR, statut nutritionnel et infection à VIH ainsi que la mise en place d'interventions nutritionnelles et leur évaluation permettront une meilleure intégration de la prise en charge nutritionnelle dans l'amélioration de la prise en charge globale du VIH pédiatrique.

2.2. Objectifs de la thèse

Les objectifs de mes travaux de thèse sont donc les suivants :

1. Décrire la prévalence de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH en Afrique.

L'objectif est de mesurer les taux de malnutrition (malnutrition aiguë, chronique et insuffisance pondérale), et leurs facteurs associés chez des enfants infectés par le VIH, recevant déjà un TAR, ou avant l'initiation du TAR.

2. Décrire l'évolution de la croissance et son rattrapage sous traitement antirétroviral.

Il s'agit d'étudier l'évolution de la croissance après l'initiation du TAR chez tous les enfants infectés par le VIH, quelque soit leur statut nutritionnel à l'initiation, et de déterminer les facteurs associés à une meilleure évolution de la croissance sous traitement, marqueur clinique de la réponse au TAR.

Plus spécifiquement chez les enfants malnutris à l'initiation du TAR, l'objectif est d'étudier la probabilité de rattrapage de la malnutrition et ses facteurs associés dans les deux premières années de traitement.

Nous étudierons également l'évolution des changements métaboliques chez l'enfant infecté par le VIH dans les deux premières années de TAR et son interaction avec l'état nutritionnel.

3. Etudier le rôle de la croissance comme outil de surveillance de l'évolution de l'enfant infecté par le VIH sous traitement.

Nous évaluerons l'interaction entre évolution de la croissance sous TAR et survenue d'événements indésirables graves au cours du suivi à long terme pour investiguer son rôle de marqueur de l'évolution thérapeutique.

4. Evaluer la mise en place et l'efficacité d'un soutien nutritionnel intégré à la prise en charge pédiatrique des enfants infectés par le VIH.

Nous évaluerons la récupération nutritionnelle suite à une intervention nutritionnelle menée pendant six mois chez des enfants infectés par le VIH malnutris et déterminerons les facteurs associés à une meilleure récupération.

Puis, nous étudierons les changements sur le plan immunologique, virologique et métaboliques associés à cette supplémentation nutritionnelle, et nous déterminerons si un soutien à base de conseils nutritionnelles chez des enfants non malnutris lors de l'intervention permettrait de prévenir la survenue d'une malnutrition.

Pour répondre à ces objectifs, différentes collaborations et plateformes de données ont été utilisées et sont présentées par la suite. Les résultats des travaux menés seront présentés en trois grandes parties (prévalence, progression de la croissance sous TAR, évaluation d'un soutien nutritionnel), correspondant aux principales questions énoncées plus haut.

3. Méthodes

Mes travaux ont été conduits dans un contexte international incluant différents partenariats scientifiques mis en place par l'équipe « VIH Afrique, cancer et santé globale », du Centre de recherche Inserm U897. Différentes collaborations et plateformes de données ont été mises en place, utilisées et sont présentées.

3.1. Structures de recherche impliquées

3.1.1. Le centre Inserm U897/U1219, l'ISPED et l'équipe de recherche à Bordeaux

Formée à l'ISPED (217) (Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement) en master de Santé Publique, mention Epidémiologie, j'ai intégré en 2012 l'équipe de recherche « VIH, Cancer et Santé Globale dans les pays à ressources limitées », dirigée par le Pr François Dabis, du Centre de recherche Inserm U897, devenu U1219 en 2016 (218) dès mon stage de première année de master, sous la direction du Dr Valériane Leroy. Actuellement, le centre de recherche pluridisciplinaire, Inserm U1219 reconnu sur le plan international, compte onze équipes abordant des thématiques variées de Santé Publique telles que le cancer, les maladies neurodégénératives, les traumatismes, ainsi que le VIH dans les pays du Nord et du Sud, la santé mentale ou encore la nutrition. En partenariat avec le CHU de Bordeaux, ce centre appuie également des études en recherche clinique. Il est aussi en étroite collaboration avec l'ISPED au sein de l'Université de Bordeaux, institut qui offre une diversité de formations (masters, Diplômes Universitaires), avec une ouverture sur l'internationale. L'ISPED met ainsi en place un enseignement à distance avec notamment des partenariats dans les pays en développement (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Togo par exemple).

Depuis 2016, mon équipe de recherche est devenue l'équipe IDLIC (Infectious Diseases in Lower Income Countries), dirigée par le Dr Xavier Anglaret. Celle-ci a une expérience de plus de 20 ans dans le domaine du VIH. Elle a étendu progressivement ces activités de recherche à d'autres maladies infectieuses (paludisme, tuberculose, hépatites, fièvres hémorragiques dont Ebola), et à d'autres problèmes de santé prioritaires dans les pays à ressources-limitées comme le cancer et la santé reproductive. Elle est désormais composée de deux axes : recherche clinique et recherche en santé publique, regroupant les différentes thématiques VIH et non-VIH.

L'équipe est aussi fortement impliquée autour des questions stratégiques de la recherche sur le VIH telles que le traitement précoce, la prévention de la transmission de la mère à l'enfant, les comorbidités liées au VIH, ou encore dans l'amélioration de la prise en charge et du dépistage, chez l'adulte et chez l'enfant. Elle travaille avec de nombreux partenaires en Afrique subsaharienne, principalement en Afrique de l'Ouest, mais s'étend aussi en Afrique du Sud, et dans d'autres pays à faible ou moyen revenu comme le Brésil, la Géorgie, ou l'Asie du Sud-Est. Dans ce sens, l'équipe aide

ainsi à informer les recommandations de l’OMS, comme avec l’essai TEMPRANO, pour la généralisation de la mise sous TAR chez toutes les personnes infectées par le VIH. De plus, les travaux réalisés dans l’équipe ont pour finalité de servir dans la pratique clinique des partenaires, à la fois en apportant des connaissances supplémentaires mais aussi des applications en santé publique. C’est donc une recherche à la fois clinique et interventionnelle, participant au développement des structures de santé au niveau des pays partenaires et à la formation d’acteurs locaux.

3.1.2. Le programme de recherche PAC-CI à Abidjan, Côte d’Ivoire

Au cours de ma thèse, j’ai collaboré avec les équipes de recherche du programme PAC-CI (Programme ANRS Coopération – Côte d’Ivoire), notamment lors de la mise en place d’une intervention nutritionnelle auprès d’enfants infectés par le VIH sur trois sites hospitaliers d’Abidjan.

Le programme PAC-CI (219) a été créé en 1995 avec le soutien de l’ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales) et du Ministère de la Santé et de la Lutte contre le Sida de Côte d’Ivoire, en partenariat avec l’équipe « VIH Afrique » à Bordeaux. Il a permis depuis 20 ans de développer la recherche sur l’infection à VIH et les maladies associées, en Côte d’Ivoire et en collaboration avec d’autres pays d’Afrique de l’Ouest. L’objectif est également de former des jeunes professionnels de santé à la recherche médicale, notamment avec l’appui de l’ISPED, à Bordeaux. L’étroite collaboration avec l’équipe de recherche et d’enseignement de Bordeaux sur des thèmes prioritaires de la recherche sur le VIH (prise en charge de l’adulte, de l’enfant, réduction de la transmission mère-enfant par exemple) a abouti en 2013 à la création du premier Laboratoire International Associé de l’Inserm en Afrique subsaharienne, sous la coordination du Pr Serge Eholié directeur du Centre de recherche en Maladies Infectieuses et Pathologies Associées (CERMIPA) à Abidjan et du Dr Xavier Anglaret.

Tout comme l’équipe à Bordeaux, le programme PAC-CI s’ouvre à des thématiques de recherche dans le domaine des maladies infectieuses autres que le VIH. Par exemple, le programme PAC-CI a été impliqué dans des essais cliniques sur Ebola mais également associé à des projets pluridisciplinaires où des compétences en économie, en sciences sociales ou en modélisation sont mobilisées.

Dans ce partenariat entre l’Unité Inserm 897 et le programme PAC-CI, l’axe de recherche pédiatrique a progressivement émergé depuis 2006, sous la direction du Dr Valériane Leroy (DR2 Inserm) pour développer et évaluer des stratégies de prise en charge des enfants infectés par le VIH en Afrique. C’est au sein de cet axe que mes travaux de doctorat ont été conduits.

3.2. Partenaires et plateformes de données

L'équipe de recherche en charge de l'axe pédiatrique de l'équipe VIH, Cancer et Santé Globale dans les pays à ressources limitées a ainsi mis en place plusieurs partenariats scientifiques qui m'ont permis de conduire mes travaux.

3.2.1. Le programme Grandir

J'ai collaboré avec le programme Grandir (220) en 2012 lors de mon stage de Master 1 pour évaluer la prévalence de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH pris en charge dans les associations partenaires du programme Grandir en Afrique. Mon rôle personnel a consisté à créer la base de données, analyser et valoriser les résultats de l'enquête, avec l'envoi du rapport final à l'équipe Grandir et aux associations impliquées, ainsi que sous la forme d'une publication scientifique (résultats partie 1).

Créé à l'origine par l'association Initiative Développement avec l'appui de Sidaction, l'objectif du programme Grandir est de renforcer les capacités des acteurs de la prévention et de la prise en charge du VIH chez l'enfant en Afrique. Il a ainsi pour but d'aider les soignants, les acteurs communautaires et les partenaires locaux à s'impliquer dans les soins et l'accompagnement des enfants séropositifs, au sein d'unités de prise en charge familiale du VIH. Ceci doit permettre à ces enfants de bénéficier d'une prise en charge de qualité pour les mener à l'adolescence puis les accompagner à l'âge adulte. Le projet mène des activités qui suivent quatre axes d'intervention :

L'axe « projets de terrain » : Grandir offre un soutien financier, technique et logistique pour des projets associatifs autour des thématiques de santé sexuelle et reproductive, d'alimentation du nourrisson et de nutrition de l'enfant. Grandir s'engage également sur la problématique du VIH pédiatrique aussi bien sur le plan médical (diagnostic, traitement, soins) que sur le plan social (accompagnement psychologique et social des enfants, des adolescents et de leur famille). Le programme soutient aussi des projets de décentralisation en appuyant financièrement des projets innovants portés par des adolescents et des jeunes vivant avec le VIH.

L'axe « Recherche opérationnelle » : axe récemment développé par le programme suite à plusieurs collaborations scientifiques sur des projets d'annonce du diagnostic, d'observance chez l'enfant et l'adolescent infecté par le VIH ou encore d'évaluation de protocoles nutritionnels thérapeutiques.

L'axe « information et formation » : le programme Grandir publie régulièrement des informations sur les recherches les plus récentes et les programmes en cours sur la PTME et le VIH pédiatrique, avec les lettres « Grandir Actu » et « Grandir Info ». Il donne également accès à des fiches de formation et d'outils pratiques à destination des acteurs de santé impliqués dans ce domaine. Des formations sont également organisées sur la PTME et le VIH pédiatrique, et plus récemment spécifiquement sur l'accompagnement des adolescents, ou encore la prévention de la douleur.

L'axe « Appui pour la pérennisation structurelle des associations partenaires » : Grandir propose des diagnostics organisationnels, un accompagnement à l'élaboration de projets stratégiques, ainsi qu'un renforcement « à la carte » des associations qu'elle soutient en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale.

Le programme Grandir est composé d'une équipe d'animation dont trois représentants sont permanents (Dr David Masson, pédiatre ; Céline Lebst et Réjane Zio, respectivement chargées de projet à Initiative Développement et Sidaction). En 2012, ce programme soutenait 17 associations locales dans 10 pays d'Afrique subsaharienne, en Afrique Centrale (Burundi, Cameroun, Congo Brazzaville, République Démocratique du Congo, et Tchad) et en Afrique de l'Ouest (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Mali, et Togo) (figure 6).

Ces associations offrent généralement une prise en charge globale (médicale, nutritionnelle, psychologique et sociale) aux personnes infectées ou affectées par le VIH. La plupart fournissent un accès au traitement antirétroviral gratuit, ainsi qu'une aide à l'allaitement pour les mères infectées, accompagné d'un soutien nutritionnel pour leurs enfants. La majorité propose également un accompagnement psychologique et social, que ce soit pour les parents, leurs enfants et les adolescents, ou les orphelins. Cela se traduit par exemple par des pairs éducateurs, des jeunes qui vont proposer un soutien scolaire et des animations, des groupes de paroles, une aide à l'observance aux traitements, ou encore la préparation de l'annonce du statut VIH. Parfois, le soutien psychologique concerne aussi les professionnels de santé.

En 2016, le programme Grandir prend en charge 6000 enfants vivant avec le VIH en Afrique francophone.

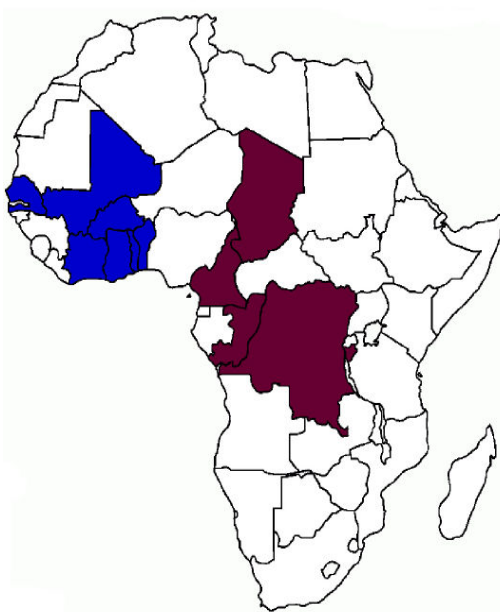


Figure 6 : Pays des associations partenaires du programme Grandir en 2012, en Afrique de l'Ouest (bleu) et en Afrique Centrale (marron).

3.2.2. Le Réseau pédiatrique leDEA d'Afrique de l'Ouest : pWADA

Lors de mon stage de Master 2 et au cours de ma thèse, j'ai mené plusieurs analyses en utilisant les données de la cohorte pédiatrique leDEA d'Afrique de l'Ouest, en utilisant les fusions de 2013, puis de 2015. J'ai également développé une étude interventionnelle au sein de ce réseau, en collaboration avec les pédiatres des sites partenaires, avec des missions de mise en place de l'étude en Côte d'Ivoire et au Togo auprès des partenaires impliqués (professionnels de santé et gestionnaires de base de données).

Le réseau leDEA (International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS) (221) est un consortium international fondé en 2006 pour la constitution de grandes bases de données sur l'infection à VIH, regroupant sept régions dans le monde : quatre en Afrique : Afrique Centrale, de l'Ouest, de l'Est et du Sud ; la région des Caraïbes, de l'Amérique Centrale et du Sud, la région nord-américaine et la région de l'Asie et du Pacifique. La constitution de ces cohortes et projets de recherche associés auprès des personnes vivants avec le VIH (PVVIH) sont financés par les National Institutes of Health (NIH) américains.

En Afrique de l'Ouest, le programme leDEA WADA (West African Database on Antiretroviral Therapy) est géré conjointement à l'université de Bordeaux par l'équipe IDLIC (co-Principal Investigateur [PI] : Pr F. Dabis), et au bureau régional de PAC-CI (co-PI : E. Bissagné). Créé en Juillet 2006, la collaboration est composée de cliniciens et d'épidémiologistes impliqués dans la prise en charge du VIH en Afrique. Elle met en place des protocoles de recherche, notamment sur le VIH-1, VIH-2, les comorbidités liées au VIH telles que le cancer ou les hépatites, ainsi que sur la santé sexuelle et reproductive, chez les adultes, les enfants et les femmes enceintes inclus dans les programmes de prise en charge du VIH (45,222). Ces programmes suivent prospectivement, avec un recueil standardisé des données (socio-démographiques, cliniques, immunologiques...) les personnes infectées par le VIH et les enfants exposés au VIH en Afrique de l'Ouest. Des études ancillaires sont également menées auprès des patients et des centres cliniques, avec un recueil de données spécifiques et des projets interventionnels.

Le groupe pédiatrique du programme WADA (pWADA), est coordonné par l'équipe IDLIC de l'Inserm U1219 à Bordeaux et est depuis sa création sous la direction du Dr Valériane Leroy qui a aujourd'hui rejoint l'Equipe « Santé péri-postnatale, Handicap enfant, Comportements de santé et santé des adolescents » à l'Inserm U1027, basée à l'Université Paul Sabatier de Toulouse. Le projet pWADA a pour objectif principal de documenter l'accès à la prise en charge du VIH et aux antirétroviraux dans les conditions opérationnelles chez les enfants infectés par le VIH. Les objectifs spécifiques sont notamment d'évaluer les effets à long terme des traitements antirétroviraux, d'étudier les comorbidités liées au VIH, d'améliorer la prise en charge des adolescents, le diagnostic précoce du VIH, de modéliser l'épidémie pédiatrique, et d'étudier le devenir des enfants exposés et non infectés ainsi

que la prise en charge nutritionnelle. Les questions de recherche du groupe pWADA peuvent être spécifiques à l'Afrique de l'Ouest, mais aussi être investiguées au sein d'études multi-régionales, en collaboration avec les autres groupes pédiatriques du réseau leDEA.

Jusqu'en 2016, 11 centres cliniques pédiatriques dans 7 pays d'Afrique de l'Ouest (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Mali, Sénégal et Togo) faisaient partie du réseau pWADA (figure 7). Lors de la fusion des données en 2015, cette cohorte multicentrique comprenait 5428 enfants infectés par le VIH de moins de 16 ans, sous TAR, dont 50 % de plus de 10 ans à la dernière visite disponible, suivis pour certains depuis 1998. Une description de chaque centre pédiatrique est donnée en annexe 4.

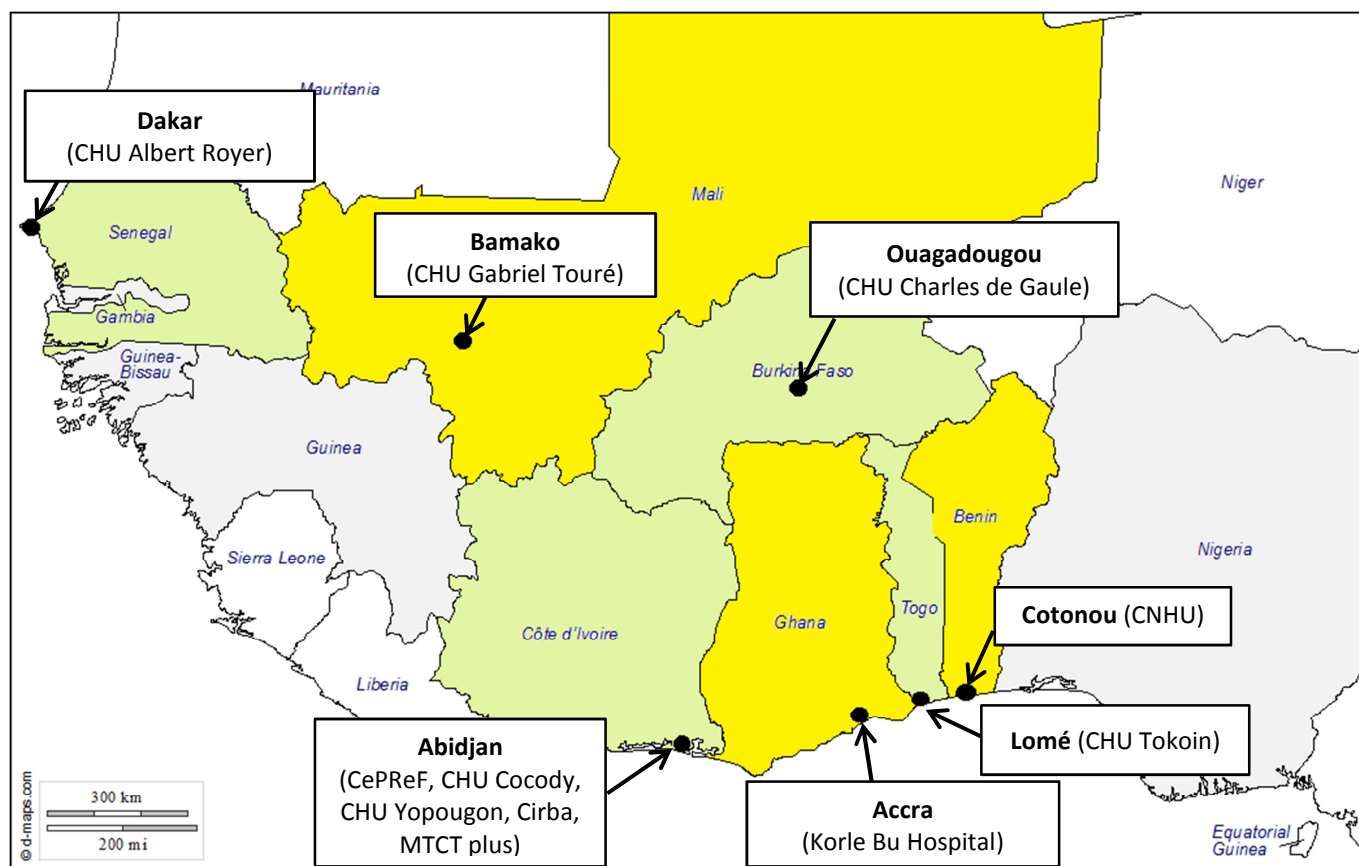


Figure 7 : Carte du réseau pédiatrique leDEA Afrique de l'Ouest (pWADA) en juin 2016 (Pays en vert et jaune. Les pays grisés font partie de la cohorte adulte)

3.2.3. Le programme MONOD ANRS 12206 au Burkina Faso et en Côte d'Ivoire

Au cours de mon doctorat, j'ai étudié les données anthropométriques et métaboliques des enfants inclus dans la cohorte initiale du programme MONOD. L'analyse a été menée auprès des 161 enfants inclus avant l'âge de deux ans dans une cohorte thérapeutique initiant un TAR basé sur le lopinavir et suivis pendant 25 mois. Cette étude a permis de documenter plus en détail les données nutritionnelles (anthropométriques, biologiques et métaboliques) de jeunes enfants, mis précocement sous TAR en Afrique de l'Ouest et pour lesquels ces données sont rares.

Le programme MONOD (pour « monodose ») est un groupe de recherche constitué de sept universités et instituts de recherche de trois Etats européens (Belgique, Luxembourg, France) membres d'EDCTP-EEIG (European Developing Countries Clinical Trials Partnership-European Economic Interesting Group), et de deux pays d'Afrique subsaharienne (Côte d'Ivoire et Burkina Faso) coordonné par Valériane Leroy. Faisant partie de ce programme, l'essai MONOD ANRS 12206 est un essai de phase 2-3 de non infériorité sans insu sur les traitements antirétroviraux, randomisé et multicentrique, dont l'objectif est d'explorer la possibilité (faisabilité, tolérance, efficacité) de simplifier le TAR initié chez les nourrissons avant l'âge de deux ans. Conduit à Abidjan et Ouagadougou, cet essai pose la question de savoir s'il est possible de simplifier le traitement initial à base d'inhibiteur de Protéase (IP) (Lopinavir) avec une trithérapie à base d'Inhibiteur non Nucléosides de la reverse transcriptase (INNRT) (Efavirenz), en une seule prise par jour par rapport à la poursuite du traitement initial en deux prises par jour, et ce, pendant une période durable d'au moins 12 mois.

Ce projet est réalisé en deux étapes (figure 8):

- Phase initiale de traitement de 12 mois : cohorte thérapeutique prospective d'enfants infectés par le VIH (confirmé par PCR) à partir de 6 semaines de vie et avant l'âge de deux ans, et recevant une trithérapie par AZT/ABC-3TC-LPV/r associée à une prophylaxie contre les infections opportunistes par cotrimoxazole et une éducation thérapeutique.
- Phase de simplification de 12 à 24 mois : les enfants en succès virologique à l'issue de la phase initiale (ARN-VIH < 500 copies/mL sur deux prélèvements successifs à 3 mois d'intervalle) sont randomisés dans deux bras :
 - Une combinaison avec changement d'une classe préservant les anti-protéases en une prise par jour : ABC-3TC-EFV
 - Une combinaison témoin : poursuite en deux prises par jour : AZT-3TC-LPV/r.

Les inclusions dans l'essai MONOD se sont terminées en janvier 2013, et le suivi dans l'essai en avril 2015. Au total, 161 enfants ont été inclus : 156 dans la cohorte thérapeutique initiale et 5 dans une cohorte séparée d'enfants avec une tuberculose à l'inclusion recevant un traitement basé sur l'Efavirenz. En-dehors des résultats principaux de l'essai sur le succès virologique après simplification du traitement antirétroviral, d'autres études ancillaires ont été développées autour du projet MONOD.

En ce sens, de nombreux travaux se sont intéressés à la réponse virologique à 12 mois, à la morbidité et ses facteurs associés dans le cadre d'un traitement précoce, ainsi que des travaux en sciences sociales, sur l'évaluation du consentement éclairé et l'acceptabilité de l'inclusion auprès des parents ou encore sur l'acceptabilité des formulations pédiatriques.

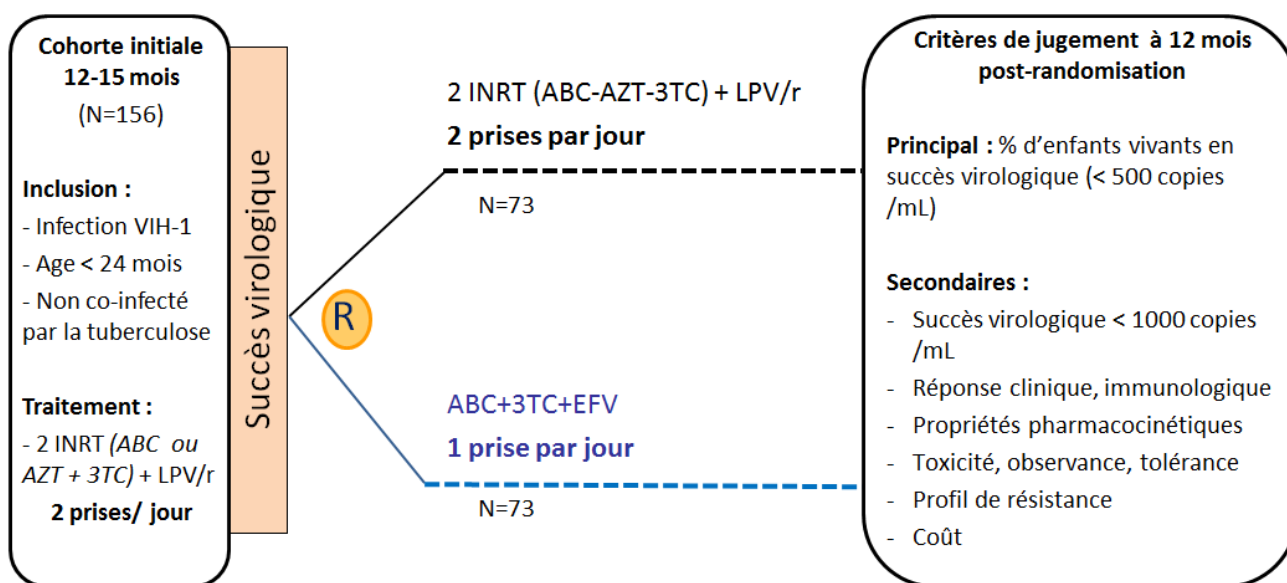


Figure 8 : Schéma de l'essai MONOD ANRS 12206

3.2.4. L'Initiative Esther/Expertise France au Mali.

Le GIP ESTHER (223) (Groupement d'Intérêt Public Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau) a été mis en place par le gouvernement français suite à l'Assemblée Générale Extraordinaire des Nations Unies sur le VIH/SIDA en 2001, dans le but de favoriser l'accès aux soins des personnes vivant avec le VIH/SIDA dans les pays en développement.

En 2015, le GIP ESTHER a rejoint l'Agence Française d'Expertise Technique Internationale, ou « Expertise France », agence qui fusionne six opérateurs publics français, chacun avec une expertise dans le domaine de l'assistance et de la coopération technique internationale :

- Esther pour le domaine de la santé (VIH, Hygiène hospitalière, santé maternelle et infantile)
- FEI (France Expertise Internationale) pour le domaine de la gouvernance démocratique, des crises et de la sécurité, de la santé,
- ADETEF (Assistance au Développement des Echanges en Technologies Economiques et Financières) pour le domaine financier et le développement durable,
- Le GIP Inter pour le domaine de l'emploi et de la formation,
- Le GIP SPSI (Santé Protection Sociale Internationale) et ADECR (Agence pour le Développement et la Coordination des Relations internationales) pour le domaine de la protection sociale.

Dans le cadre du département santé d'Expertise France, la stratégie opérationnelle d'Esther repose sur le partage d'expériences et du progrès médical, la mise en commun de moyens et de savoir-faire, et la formation d'acteurs locaux. Les régions concernées sont l'Afrique, ainsi que l'Asie du Sud-Est et Haïti.

Il existe ainsi des partenariats hospitaliers entre hôpitaux français et hôpitaux de référence et sites de prise en charge décentralisés dans les pays partenaires. Des projets d'assistance technique ou d'appui aux systèmes de santé sont également élaborés de façon concertée entre les équipes partenaires et les autorités nationales. Le monde communautaire et les associations des pays partenaires sont aussi impliquées dans le développement de programmes de soutien des activités de prise en charge, en particulier pour l'information des PVVIH, l'appui à l'observance et l'accompagnement psychologique et social des personnes sous traitement antirétroviral.

Au Mali, le projet ESTHERAID (partenariat entre ESTHER et UNITAID) développe depuis 2013 un appui aux activités d'accompagnement psychologique et social des patients, à la prise en charge du VIH et de la tuberculose en contexte carcéral, et à la prise en charge nutritionnelle des enfants VIH+.

C'est sur ce dernier point que j'ai travaillé avec Esther, sur le développement, l'analyse et la valorisation d'une intervention nutritionnelle au CHU Gabriel Touré de Bamako. La conduite du projet s'est faite en étroite collaboration avec l'équipe pédiatrique du CHU, qui a participé au développement du protocole d'étude et a bénéficié d'une formation spécifique pour l'intervention. De plus, l'un des pédiatres impliqué a été accueilli pendant une semaine à l'ISPED pour participer à l'analyse des résultats. J'ai pour ma part été impliquée dans toutes les étapes de ce projet, de la rédaction du protocole à la valorisation des résultats. J'étais notamment en appui à Bamako lors de la première semaine d'inclusion avec le Dr David Masson, où nous avons conjointement testé puis validé la base de données avec l'équipe sur place.

Ces différentes collaborations ont apporté une hétérogénéité dans les populations d'enfants infectés par le VIH étudiées, enrichissant la représentativité des données recueillies et des résultats obtenus en Afrique Centrale et de l'Ouest.

3.3. Définitions de la malnutrition : indicateurs utilisés

Au cours de mes travaux, j'ai utilisé différentes définitions de la malnutrition, basées sur les indicateurs anthropométriques (caractérisées par les données de poids et de taille) et pour lesquels des normes de références ont été établies (224) :

- La malnutrition chronique (ou retard statural) est définie par l'indicateur Taille pour âge (« Height for Age »).
- La malnutrition aiguë (ou retard staturo-pondéral) est définie par la combinaison de deux indicateurs :
 - o Poids pour Taille (« Weight for Height ») pour les enfants de moins de cinq ans,
 - o Indice de Masse Corporelle (IMC) pour âge (« Body Mass Index (BMI) for Age ») pour les enfants de cinq ans et plus.

L'indicateur Poids pour Taille n'est disponible que chez les enfants de moins de cinq ans, alors que l'IMC pour âge est calculable jusqu'à l'âge de 19 ans. Nous avons privilégié le Poids pour Taille pour les enfants de moins de cinq ans car c'est l'indicateur de référence dans cette tranche d'âge.

- L'insuffisance pondérale (ou retard pondéral) est défini par l'indicateur Poids pour âge (« Weight for Age »). Cet indicateur est disponible jusqu'à l'âge de 10 ans.

Ces indicateurs anthropométriques sont exprimés en Z-scores, qui quantifient de combien d'écart-types un enfant d'un poids et d'une taille donnés s'éloigne de la valeur de poids et de taille médiane d'une population choisie comme référence, de même âge et de même sexe.

Sa formule est la suivante :

$$Z\text{-score} = \frac{\textit{valeur observée} - \textit{valeur médiane de référence}}{\textit{écart - type de référence}}$$

Ainsi, la malnutrition, quelque soit l'indicateur considéré, est déterminée par un Z-score inférieur à -2 Ecart-Types (ET). On parle de malnutrition modérée entre -2 et -3 ET, de malnutrition sévère avec un Z-score inférieur à -3 ET. Par symétrie, on parle de surpoids à partir de +2 ET, et d'obésité à partir de +3 ET.

Ces Z-scores ont été calculés à partir des normes de croissance définies par l'OMS :

Les normes de référence publiées en 2006 (225), pour les enfants de moins de cinq ans, sont basées sur des données de six pays (Brésil, Ghana, Inde, Norvège, Oman, Etats-Unis) récoltées entre 1997 et 2003, chez des enfants bénéficiant d'un environnement considéré comme favorable à une croissance normale (nourrissons nourris au sein jusqu'à 6 mois, accès à des soins de qualité, mères non fumeuses etc...). Les enfants étaient nés à terme, sans complications, non-infectés par le VIH.

Les normes de 2007 (226) correspondent à une extension des normes précédentes aux enfants de 5 à 19 ans. Elles sont définies à partir des références du National Center for Health Statistics (NCHS)/OMS de 1977, et celles de l'OMS de 2006.

Le calcul des Z-scores a été réalisé avec les logiciels WHO Anthro (version 3.2.2, Janvier 2011) et WHO AnthroPlus. WHO Anthro permet d'obtenir les Z-scores des indicateurs anthropométriques chez les enfants de moins de cinq ans, dont le Poids pour Taille, tandis que WHO AnthroPlus donne les Z-scores chez tous les enfants âgés de 0 à 19 ans, sans indiquer le Poids pour Taille. Pour toutes les analyses réalisées, les Z-scores inférieurs à -10 ET ou supérieurs à +10 ET ont été considérés comme des données aberrantes.

4. Résultats

Cette quatrième partie présente les résultats issus des différentes études conduites.

4.1. Prévalence et facteurs associés à la malnutrition chez l'enfant infecté par le VIH en Afrique

Le premier objectif de mes travaux était d'évaluer l'importance de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH dans les programmes de prise en charge du VIH, qu'ils soient traités par antirétroviraux ou non, et de caractériser quels sont les enfants les plus à risque de malnutrition parmi eux. Actuellement, les travaux sur cette question se concentrent principalement en Afrique Australe et en Afrique de l'Est, et la prévalence de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest n'est que peu documentée. Pourtant, dans cette région, la malnutrition étant déjà élevée en population générale, on peut s'attendre à des taux équivalents voire supérieurs dans la population des enfants infectés par le VIH, plus vulnérable.

Dans cette première partie, la prévalence de la malnutrition est estimée dans quatre populations (programme Grandir, cohorte leDEA pédiatrique, cohorte MONOD, projet Esther Mali). Les résultats pour chaque population sont présentés successivement et un article spécifique sur ce sujet est intégré.

La malnutrition a été définie selon les indicateurs anthropométriques cités précédemment (section 3.3). Dans la première étude conduite sur les données du programme Grandir, une combinaison de ces indicateurs a été utilisée pour définir trois formes de malnutrition : aigue, chronique et mixte. Les facteurs associés à la malnutrition ont été étudiés à l'aide d'une régression logistique. Les facteurs associés avec une $p\text{-value} < 0,25$ en analyse univariée ont été sélectionnés en analyse multivariée, soit dans un modèle plein, soit dans un modèle avec une sélection pas à pas descendante. Certains facteurs ont été forcés dans le modèle, comme le sexe, l'âge, l'immunodéficience pour âge, et le pays. Dans l'étude Esther conduite au Mali, seuls des tests de comparaisons pour variables qualitatives (Chi-deux, Fisher) et quantitatives (Student, Mann-Whitney) ont été réalisés.

4.1.1. La malnutrition chez des enfants infectés par le VIH et pris en charge

4.1.1.1. Dans le programme Grandir

Une étude transversale a été conduite en 2011 auprès des 12 associations du programme Grandir en Afrique de l'Ouest et Centrale (N=1350). L'étendue d'âge allait de 2 à 19 ans, la plupart des enfants était sous TAR. Les résultats de cette étude ont été présentés à la 7^{ème} Conférence Internationale Francophone VIH/Hépatites (AFRAVIH) à Montpellier en 2014, et publiés dans BMC Infectious Diseases en 2015.

4.1.1.1.1. Article BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Prevalence of malnutrition among HIV-infected children in Central and West-African HIV-care programmes supported by the *Growing Up Programme* in 2011: a cross-sectional study

Julie Jesson^{1,2*}, David Masson³, Arsène Adonon⁴, Caroline Tran³, Capitoline Habarugira⁵, Réjane Zio³, Léoncie Nicimpaye⁶, Sophie Desmonde^{1,2}, Goreth Serurakuba⁷, Rosine Kwayep⁸, Edith Sare⁹, Tiefing Konate¹⁰, Abdoulaye Nimaga¹¹, Philemon Saina¹², Akossiwa Kpade¹³, Andrée Bassuka¹⁴, Gustave Gougouyor¹⁵, Valériane Leroy^{1,2} and for the Growing Up Working Group

Abstract

Background: The burden of malnutrition among HIV-infected children is not well described in sub-Saharan Africa, even though it is an important problem to take into account to guarantee appropriate healthcare for these children. We assessed the prevalence of malnutrition and its associated factors among HIV-infected children in HIV care programmes in Central and West-Africa.

Methods: A cross-sectional study was conducted from September to December 2011 among the active files of HIV-infected children aged 2–19 years old, enrolled in HIV-care programmes supported by the Sidaction *Growing Up Programme* in Benin, Burundi, Cameroon, Côte d'Ivoire, Mali, Chad and Togo. Socio-demographics characteristics, anthropometric, clinical data, and nutritional support were collected. Anthropometric indicators, expressed in Z-scores, were used to define malnutrition: Height-for-age (HAZ), Weight-for-Height (WHZ) for children < 5 years and BMI-for-age (BAZ) for children ≥ 5 years. Three types of malnutrition were defined: acute malnutrition (WHZ/BAZ < -2 SD and HAZ ≥ -2 SD), chronic malnutrition (HAZ < -2 SD and WHZ/BAZ ≥ -2 SD) and mixed malnutrition (WHZ/BAZ < -2 SD and HAZ < -2 SD). A multinomial logistic regression model explored associated factors with each type of malnutrition.

Results: Overall, 1350 HIV-infected children were included; their median age was 10 years (interquartile range [IQR]: 7–13 years), 49 % were girls. 80 % were on antiretroviral treatment (ART), for a median time of 36 months. The prevalence of malnutrition was 42 % (95 % confidence interval [95% CI]: 40–44 %) with acute, chronic and mixed malnutrition at 9 % (95% CI: 6–12 %), 26 % (95% CI: 23–28 %), and 7 % (95% CI: 5–10 %), respectively. Among those malnourished, more than half of children didn't receive any nutritional support at the time of the survey. Acute malnutrition was associated with male gender, severe immunodeficiency, and the absence of ART; chronic malnutrition with male gender and age (<5 years); and mixed malnutrition with male gender, age (<5 years), severe immunodeficiency and recent ART initiation (<6 months). Orphanhood and Cotrimoxazole prophylaxis were not associated with any type of malnutrition.

(Continued on next page)

* Correspondence: Julie.Jesson@isped.u-bordeaux2.fr

¹Inserm, Centre Inserm U897 - Epidémiologie - Biostatistiques, Bordeaux, France

²Centre de Recherche Inserm U897, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université Bordeaux Segalen Case 11, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, Cedex, France

Full list of author information is available at the end of the article

(Continued from previous page)

Conclusions: The prevalence of malnutrition in HIV-infected children even on ART remains high in HIV care programmes. Anthropometric measurements and appropriate nutritional care of malnourished HIV-infected children remain insufficient and a priority to improve health care of HIV-infected children in Africa.

Keywords: HIV, Children, Malnutrition, Nutritional support, Africa

Background

In 2012, 3.3 million children were living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) worldwide, with more than 90 % in sub-Saharan Africa [1]. Regardless of HIV, sub-Saharan Africa is also the region of the world the most seriously affected by malnutrition, 21 % of children under 5 years are underweight, 39 % are stunted, and 9 % are wasted [2]. Malnutrition is the underlying cause of death among 35 % of children aged <5 years [3], and could lead to irreversible damages such as cognitive impairment, chronic diseases and growth failure [4].

Therefore, malnutrition is a major problem for children and especially for HIV-infected children since it creates a vicious circle with HIV infection. Indeed, on the one hand, malnutrition worsens HIV disease as it has similar effects on the immune system as HIV infection. For example, among malnourished people, lymphoid tissues are damaged, and CD4 T-cell concentration is decreased [5]. Deficiencies in vitamins and minerals contribute to oxidative stress, which can accelerate immune cell death [6] and increase HIV replication [7]. On the other hand, HIV infection increases the risk of malnutrition, because of a high pro-inflammatory cytokine activity which can cause growth impairment among children [8]. HIV-related opportunistic infections such as persistent diarrhoea or oral and oesophageal candidiasis have a negative impact on nutritional status among children [9]. HIV infection can also indirectly affect the child's nutritional status, when it has an impact on the child's social environment. In some contexts, when HIV concerns the most productive members of the family, the household economic capacities and the agricultural production are reduced, leading to a situation of food insecurity [10]. Furthermore, poor weaning practices among HIV-infected mothers can also have an impact on the child's nutritional status [11].

Thus, malnutrition is a common complication among HIV-infected children. Low weight-for-age has been reported in up to 50 % of untreated HIV-infected children in resource-limited settings [12]. Among children with severe malnutrition, mortality risk is three times higher in HIV-infected children than in non-HIV-infected children [13]. Thus, nutritional care is fully part of the paediatric HIV healthcare package. The World Health Organisation recommends that an asymptomatic HIV-infected child should increase his energy requirements

by 10 %, compared to a non-infected child; this is extended to 20 to 30 % during symptomatic HIV infection or episodes of opportunistic infections, and up to 50 to 100 % when a severe malnutrition episode occurs [14]. However, the burden of malnutrition remains difficult to quantify in HIV-infected people, most of all in children. A better understanding of this problem and its associated factors is necessary to improve HIV paediatric healthcare, especially in sub-Saharan Africa. Thus, we conducted a cross-sectional study, to assess the prevalence and associated factors of acute and chronic malnutrition among HIV-infected children followed up in the HIV-care programmes in Central and West Africa funded by the Growing Up programme.

Methods

Study population

The Growing Up programme is supported by two French NGOs: Sidaction and Initiative Développement, and supports 17 associations in 10 Central and West-African countries, taking care of HIV-infected children and their families through a comprehensive approach. Twelve of the associations participated in the study, in seven African countries: Benin, Burundi, Cameroon, Côte d'Ivoire, Mali, Chad and Togo. Nine of these associations are located in capital cities and three in other major cities, mainly in urban or peri-urban areas. After HIV diagnosis, children received medical treatment (Cotrimoxazole prophylaxis, treatment of acute opportunistic infections, antiretroviral therapy [ART] if eligible according to the 2010 WHO guidelines [15], and nutritional support). Children were followed-up at least every 2 months.

Nutritional support was usually provided to severely malnourished children identified according to the sites modalities, usually composed of, either an enriched flour or flour-sugar-oil mixture, or ready-to-use therapeutic foods such as Plumpy nut. For every centre, nutritional support was mainly used for children under two years of age to assist the weaning period. No specific nutritional protocol was defined for older children. The nutritional assessment was not yet routinely implemented at the time of the survey.

Data from each centre were collected and entered into a database with the formal approval of each participating clinical site. There were neither extra exams nor blood

draws, nor extra data collection compared to the standard of care offered in each site. This study has been conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Parent's verbal consent was collected during the conduct of the study, and all data records analysed in the database were anonymized.

Study design

A cross-sectional study was conducted between September and December 2011 among all HIV-infected children enrolled in 12 of the *Growing Up Programme* partnering associations. Children included in the study were those with a confirmed HIV-infection (a positive serology for children older than 18 months, or a positive polymerase chain reaction [PCR] whatever the age), aged between 2 and 19 years old, ART-treated or not, with available data for gender, age, weight and height and HIV care at the time of the survey, and who had been seen at least once in the programme during the study period.

Data management and variables

Data collection was standardised for each participating site, with a fact sheet. Data were collected during the follow-up routine visits and extracted from the medical records to be further centralised in a global database. Several types of data were collected: weight and height, measured during the survey visit according to the WHO recommendations [14], age during the survey expressed in categorical form ([2–5[, [5–10[, and [10–19[years), the last CD4 count in cells/ μ L or in % less than 6 months before the study, clinical stage defined by the 2006 WHO guidelines [16], orphan status, information on HIV treatment, type of ART regimen and its duration (more or less than 6 months) and cotrimoxazole prophylaxis, and the type of the nutritional support (flour, powdered milk, solid or semi-solid foods, or Ready-to-Use Therapeutic Food [RUTF]) received during the study period and during the last six months prior to the study period. If a child had received at least one nutritional support before the study, we hypothesised that he had suffered from malnutrition and created a variable "malnutrition history". CD4 was used in percentage for children < 5 years and in cells/ μ L for children \geq 5 years and we defined immunodeficiency for age according to the 2006 WHO definitions [16]. Severe immunodeficiency was defined by CD4% < 15 or CD4/ μ L < 350, and moderate immunodeficiency by CD4% = [15–25[, or CD4/ μ L = [350–499[.

To define malnutrition, several anthropometric indicators are used according to WHO definitions: Height-for-Age, for children up to 19 years, Weight-for-Height for children < 5 years and BMI-for-Age for children \geq 5 years, and Weight-for-age, for children < 10 years. These

indicators are standardised using Z-scores, which quantify how many Standard Deviations (SDs) child's weight and height is from the median value of a child of the same age and sex, in a reference population. For this analysis, we used the 2006 WHO growth charts for children < 5 [17], and the 2007 WHO growth charts for children \geq 5 [18]. Each indicator allows to define three types of malnutrition: wasting when Weight-for-Height Z-score (WHZ) or BMI-for-Age Z-score (BAZ) < -2 SD, stunting when Height-for-Age Z-score (HAZ) < -2 SD, and underweight when Weight-for-Age Z-score (WAZ) < -2 SD. A child is defined as moderately malnourished if the Z-score is between -3 and -2 SD, and severely malnourished if the Z-score < -3 SD. Z-scores were calculated using WHO Anthro Software (version 3.2.2, January 2011) and WHO AnthroPlus.

In this study, we combined these indicators to define three categories of malnutrition: (1) acute malnutrition defined by WHZ or BAZ < -2 SD and HAZ \geq -2 SD; (2) chronic malnutrition defined by WHZ/BAZ \geq -2 SD and HAZ < -2 SD, and (3) mixed malnutrition as WHZ/BAZ < -2 SD and HAZ < -2 SD. WAZ was not used here.

Statistical analysis

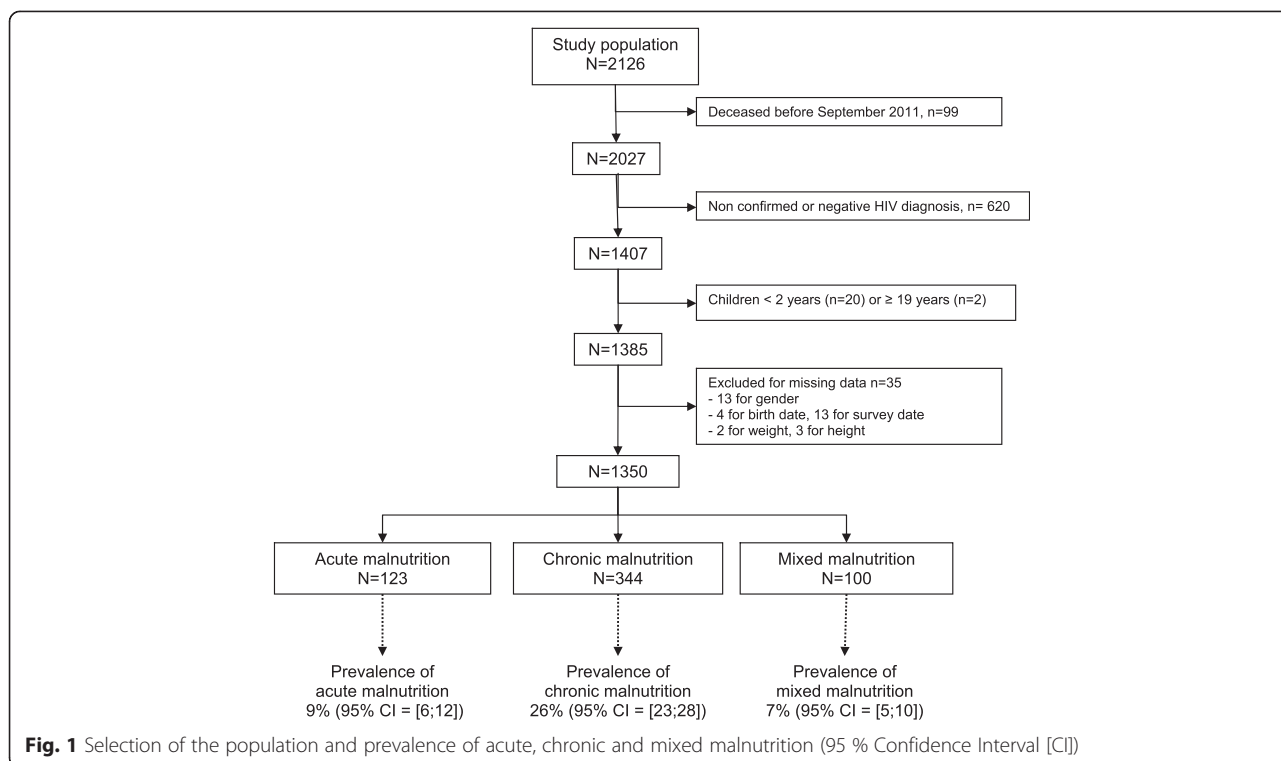
Characteristics of the HIV-infected children included were first described by age group, then by the type of malnutrition (acute, chronic, and mixed malnutrition).

Comparisons were made using the Pearson χ^2 test for qualitative variables and the Kruskal-Wallis test for quantitative variables. Prevalences of malnutrition according to the three anthropometric indicators were calculated with their 95 % confidence interval. A multinomial regression model was fitted to study the associated factors to the three types of malnutrition. All explanatory variables with $P < 0.25$ in bivariate analyses were selected for multivariate analyses. Potential explanatory variables included age group, gender, immunodeficiency for age, history and duration on ART, malnutrition history, orphan status, cotrimoxazole prophylaxis and country. Missing data were conserved in the analysis, creating a separate modality. Because WHO clinical stage is determined by severe clinical manifestations including malnutrition status [16], we chose to exclude this variable from multivariate analyses.

Results

Characteristics of the population

Between September and December 2011, 2027 children were seen in the 12 participating centres of the *Growing up Programme*, representing more than 90 % of the active files. Among them, 1407 (69 %) had a confirmed diagnosis of HIV-infection. Of these children, 22 % were excluded for age criteria and 35 % for missing data. Finally, 1350 HIV-infected children were included in our study (Fig. 1). Their median age was 10 years



(interquartile range [IQR] = [7–13]), 49 % were girls, 60 % were orphans for one or both parents, 77 % were on cotrimoxazole prophylaxis and 80 % were on ART for a median duration of 36 months (IQR = [18–61]). Of these children, 22 % had reached WHO clinical stage III or IV of HIV disease and 17 % were severely immunodeficient. Among the 237 children not on ART at the time of the study, 13 % were eligible (stage 3 or 4, or severely immunodeficient). More than 55 % of the included children did not receive any nutritional support at the time of the study or in the past 6 months (Table 1). Among the 45 % of children receiving nutritional support at inclusion, less than 2 % had received RUTF; and solid or semi-solid foods were the most frequently used (>80 %).

Except for gender, all children characteristics differed significantly according to age groups (Table 1). More than half of the children between 2 and 5 years had missing CD4 data. The 2–5 and 5–10 years groups were at a more advanced clinical stage of HIV disease than the 10–19 years group (25 % vs 19 % at clinical stage III or IV, $p = 0.002$). Compared with the 5–10 and 10–19 years groups, the 2–5 years group had received more important nutritional support prior to the study (19 % vs 12–13 % with at least 3 supports, $p < 0.001$) and also during the study (11 % vs 5 % with 3 supports, $p < 0.001$). The youngest children were also less often orphans compared with older children (71 % of 2–5 years no orphans vs 51 % of 5–10 years vs 23 % of 10–19 years, $p < 0.001$) (Table 1).

Prevalence of malnutrition

In the overall study population, 42 % of children were malnourished with 123 children (9 %, 95% CI = [6–12]) suffering from acute malnutrition, 344 (26 %, 95% CI = [23–28]) from chronic malnutrition, and 100 (7 %, 95% CI = [5–10]) from mixed malnutrition (Fig. 1). In other words, 16 % of children were wasted and 33 % were stunted with, in both cases, 36 % of them severely malnourished.

The prevalence of malnutrition differed significantly by age. Among children aged 2–5 years, half were malnourished, and we observed the highest rate of chronic malnutrition among this age group reaching 37 % (compared to 24 % in both 5–10 and 10–19 year old groups). Children aged 5–10 years were malnourished in 36 % of cases, and children aged 10 to 19 years in 44 % (Table 2).

Among the non-malnourished children, 45 % received at least one nutritional support before or during the study. Among the malnourished children at the time of the survey, whatever the type of malnutrition, 53 % received at least one nutritional support before or during the study. This nutritional support was more frequent for children between 2 and 5 years of age with no malnutrition, acute or chronic malnutrition, compared with older children ($p < 0.001$, $p = 0.001$ and $p = 0.005$ respectively). Children with mixed malnutrition and aged between 5 and 10 had more frequently a nutritional support compared with the other age groups ($p = 0.025$). Also, among children who had a nutritional

Table 1 Characteristics of the 1350 HIV-infected children of the study population according to age groups

Variables	Age group in years						P-value*	Total (n = 1350)	
	[2–5] (n = 161)		[5–10] (n = 505)		[10–19] (n = 684)				
Gender, n, %							0.839		
Female	78	48	254	50	333	49	665	49	
Male	83	52	251	50	351	51	685	51	
CD4%, median, IQR [†]	31	24–37	-	-	-	-	-	31	24–37
CD4/mm3, median, IQR [‡]	-	-	788	505–1162	556	362–797	<0.001	642	412–952
Immunodeficiency by age [§] , n, %							<0.001		
No immunodeficient	57	35	363	72	382	56	802	59	
Moderate	15	9	52	10	129	19	196	15	
Severe	6	4	65	13	152	22	223	17	
Missing	83	52	25	5	21	3	129	10	
WHO Clinical stage [§] , n, %							0.002		
I	70	44	223	44	380	56	673	50	
II	48	30	137	27	157	23	342	25	
III	25	16	89	18	98	14	212	16	
IV	16	10	40	8	34	5	90	7	
Missing	2	1	16	3	15	2	33	2	
Nutritional support within 6 months prior to the study , n, %							<0.001		
None	59	37	246	49	399	58	704	52	
1 support	54	34	152	30	144	21	350	26	
2 supports	15	9	34	7	51	8	100	7	
3–4 supports	31	19	65	13	82	12	178	13	
Missing	2	1	8	2	8	1	18	1	
Nutritional support during the study , n, %							<0.001		
None	68	42	261	52	418	61	747	55	
1 support	55	34	161	32	157	23	373	28	
2 supports	18	11	53	11	72	11	143	11	
3 supports	17	11	25	5	31	5	73	5	
Missing	3	2	5	1	6	1	14	1	
Treatment, n, %							<0.001		
No treatment	4	3	13	3	14	2	31	2	
Cotrimoxazole only	40	25	107	21	73	11	220	16	
ART only	25	16	107	21	131	19	263	20	
Cotrimoxazole + ART	90	56	271	54	459	67	820	61	
Missing	2	1	7	1	7	1	16	1	
Orphans status, n, %							<0.001		
Single (father deceased)	32	20	110	22	136	20	278	21	
Single (mother deceased)	12	8	71	14	130	19	213	16	
Double	2	1	62	12	248	36	312	23	
No orphan	115	71	255	51	158	23	528	39	
Missing	0	0	7	1	12	2	19	1	
Country, n, %							<0.001		
Benin	5	3	25	5	18	3	48	4	

Table 1 Characteristics of the 1350 HIV-infected children of the study population according to age groups (Continued)

Burundi	15	9	108	21	333	49	456	34
Cameroun	7	4	24	5	25	4	56	4
Côte d'Ivoire	43	27	100	20	104	15	247	18
Mali	40	25	79	16	54	8	173	13
Tchad	27	17	50	10	43	6	120	9
Togo	24	15	119	24	107	16	250	19

*Chi-square test for qualitative variables, Kruskal-Wallis test for quantitative variables

†children < 5 years, n' = 78, ‡children ≥ 5 years, n' = 480 for 5–10 years, n' = 663 for 10–19 years, §WHO 2006 guidelines, ||Number of different nutritional support given (flour, powdered milk, solid or semi-solid foods, RUTF)

support, most of them were supported both before and during the study, whatever the malnutrition degree (Table 3).

Factors associated with acute malnutrition

More than half of children suffering from acute malnutrition were aged > 10 years; 63 % were boys, 37 % were known to be either moderately or severely immunodeficient and 27 % were reported to be at a WHO clinical stage III or IV, although unexplained moderate or severe malnutrition are criteria for classifying an HIV-infected child at these stages. Furthermore, 63 % of children presenting acute malnutrition didn't receive any nutritional support during the study. Moreover, 66 % were initiated on ART for more than 6 months and 20 % were not yet receiving ART (Table 4).

In univariate analysis, acute malnutrition was significantly twice as high in boys as in girls, and in children with severe immunodeficiency compared to those not (OR = 2.13, 95% CI = [1.44–3.16] and OR = 2.27, 95% CI = [1.43–3.62] respectively) (Table 5).

In the adjusted analysis for age group, sex, country, immunodeficiency, malnutrition history, duration on ART and orphan status, boys were twice more likely malnourished than girls (aOR = 2.27, 95% CI = [1.52–3.41]), as well severely immunodeficient children compared to non-immunodeficient children (aOR = 2.07, 95% CI = [1.25–3.42]), and non-ART-treated children compared with those on ART for more than 6 months (aOR = 1.70, 95% CI = [1.01–2.84]) (Table 5).

Factors associated with chronic malnutrition

Among children suffering from chronic malnutrition, 47 % were aged >10 years, 55 % were boys, 30 % were moderately or severely immunodeficient and 28 % were reported to be at and advanced clinical stage (III or IV). Among these children, 43 % hadn't received any nutritional support during the 6 months prior to the study, 9 % were recently initiated on ART and 18 % were not receiving ART (Table 4).

In univariate analysis, chronic malnutrition was significantly twice as low in children older than 5 years of age as in younger children ([5–10[vs. [2–5[: OR = 0.51, 95% CI = [0.34–0.75], [10–19[vs. [2–5[: OR = 0.57, 95% CI = [0.39–0.84]), higher in boys compared to girls (OR = 1.50, 95% CI = [1.16–1.94]), in children with missing immunological data (OR = 1.76, 95% CI = [1.17–2.65]), in children ART-initiated for less than 6 months compared to children on ART since more than 6 months (OR = 1.74, 95% CI = [1.06–2.85]), and in those who had an history of malnutrition (OR = 1.73, 95% CI = [1.34–2.23]) (Table 5).

In the adjusted analysis for age group, sex, country, immunodeficiency, malnutrition history, duration on ART and orphan status, the risk of chronic malnutrition was reduced in children aged 5–10 years compared to those aged 2–5 years (aOR = 0.61, 95% CI = [0.38–0.99]). On the other hand, chronic malnutrition was more likely among boys compared to girls (aOR = 1.56, 95% CI = [1.20–2.03]). Children who had received nutritional support within the 6 months prior to the study were

Table 2 Prevalence of malnutrition among the 1350 HIV-infected children of the study population according to age groups

Malnutrition degree†, n, %, (IC95%)	Age group in years (p-value <0.001*)											
	[2–5] (n = 161)			[5–10] (n = 505)			[10–19] (n = 684)			Total (n = 1350)		
Acute malnutrition	10	6	(0;14)	44	9	(4;13)	69	10	(6;14)	123	9	(6;12)
Chronic malnutrition	59	37	(30;43)	122	24	(20;28)	163	24	(20;27)	344	26	(23;28)
Mixed malnutrition	13	8	(0;13)	17	3	(0;8)	70	10	(7;14)	100	7	(5;10)

*Chi-square test for the comparison of malnutrition prevalence according to age groups

†acute malnutrition : Weight-for-Age Z-score (WHZ)/BMI-for-age Z-score (BAZ) < -2 SD and Height-for-Age Z-score (HAZ) ≥ -2 SD, chronic malnutrition: WHZ/BAZ ≥ -2 SD and HAZ < -2 SD, mixed malnutrition: WHZ/BAZ and HAZ < -2 SD

Table 3 Nutritional supplementation practices according to the type of malnutrition and age groups. N = 1350

Children on nutritional support according to malnutrition degree*, n, %	Age group in years						Total (n = 1350)	P-value†	
	[2–5] (n = 161)		[5–10] (n = 505)		[10–19] (n = 684)				
No malnutrition	N = 79		N = 322		N = 382		N = 783		
Nutritional support before the study only‡	9	11	14	4	10	3	33	4	<0.001
Nutritional support during the study only	2	3	10	3	6	2	18	2	
Nutritional support before and during the study	42	53	137	43	123	32	302	39	
Total nutritional support	53	67	161	50	139	36	353	45	<0.001
Acute malnutrition	N = 10		N = 44		N = 69		N = 123		
Nutritional support before the study only	2	20	3	7	4	6	9	7	0,123
Nutritional support during the study only	0	0	1	2	1	1	2	2	
Nutritional support before and during the study	6	60	16	36	20	29	42	34	
Total nutritional support	8	80	20	45	25	36	53	43	0.001
Chronic malnutrition	N = 59		N = 122		N = 163		N = 344		
Nutritional support before the study only	3	5	6	5	7	4	16	5	0.667
Nutritional support during the study only	1	2	1	1	0	0	2	1	
Nutritional support before and during the study	33	56	64	52	81	50	178	52	
Total nutritional support	37	63	71	58	88	54	196	57	0.005
Mixed malnutrition	N = 13		N = 17		N = 70		N = 100		
Nutritional support before the study only	1	8	1	6	5	7	7	7	0.310
Nutritional support during the study only	2	15	0	0	2	3	4	4	
Nutritional support before and during the study	4	31	10	59	27	39	41	41	
Total nutritional support	7	54	11	65	34	49	52	52	0.025

*acute malnutrition : Weight-for-Age Z-score (WHZ)/BMI-for-age Z-score (BAZ) < -2 SD and Height-for-Age Z-score (HAZ) ≥ -2 SD, chronic malnutrition: WHZ/BAZ ≥ -2 SD and HAZ < -2 SD, mixed malnutrition: WHZ/BAZ and HAZ < -2 SD

†Comparison of the nutritional support according to age groups and for each type of malnutrition, distinguishing time to support or not, Chi-square tests and Fisher tests if conditions of application not respected

‡In the last 6 months before the study

more likely malnourished compared to those not receiving any support (aOR = 1.99, 95% CI = [1.43–2.77]) (Table 5).

Factors associated with mixed malnutrition

Among children suffering from mixed malnutrition, 87 % were aged more than 10 years. There were 67 % of boys, 45 % were moderately or severely immunodeficient and 32 % were at an advanced clinical stage. Furthermore, 54 % hadn't received any nutritional support during the study and 51 % hadn't received any during the 6 months prior to the study. Moreover, 12 % were recently initiated on ART and 12 % were not receiving ART (Table 4).

In univariate analysis, mixed malnutrition was significantly twice as low in children aged 5 to 10 years of age as in younger children (OR = 0.32, 95% CI = [0.15–0.69]), higher in boys compared to girls (OR = 2.50, 95% CI = [1.61–3.88]), as well as in children with severe immunodeficiency (OR = 3.22, 95% CI = [2.01–5.51]), and in children ART-initiated for less than 6 months

compared to children on ART for more than 6 months (OR = 2.40, 95% CI = [1.21–4.78]) (Table 5).

In the adjusted analysis for age group, sex, country, immunodeficiency, malnutrition history, duration on ART and orphan status, we observed lower risks of mixed malnutrition in children aged 5–10 years compared to 2–5 years (aOR = 0.34, 95% CI = [0.14–0.84]). Risks of mixed malnutrition were higher among boys compared to girls (aOR = 2.60, 95% CI = [1.64–4.10]) and among severely immunodeficient children compared to non immunodeficient children (aOR = 2.43, 95% CI = [1.40–4.23]) and in those on ART for less than 6 months compared to children on ART for more than 6 months (aOR = 2.54, 95% CI = [1.17–5.55]) (Table 5).

Discussion

In this cross-sectional study conducted in 2011 among 1350 HIV-infected children receiving paediatric care in 12 associations of the *Growing up Programme* in sub-Saharan Africa, we documented a high prevalence of 42 % of malnutrition, with acute, chronic and mixed

Table 4 Baseline characteristics of the study population according to the type of malnutrition. N = 1350

Variables	Acute malnutrition*		Chronic malnutrition		Mixed malnutrition		Study population	
	(N = 123)		(N = 344)		(N = 100)		(N = 1350)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Age group in years								
[2–5]	10	8	59	17	13	13	161	12
[5–10]	44	36	122	35	17	17	505	37
[10–19]	69	56	163	47	70	70	684	51
Gender								
Female	45	37	155	45	33	33	665	49
Male	78	63	189	55	67	67	685	51
Immunodeficiency for age [‡]								
No immunodeficient	70	57	195	57	45	45	802	59
Moderate	13	11	46	13	14	14	196	15
Severe	33	27	57	17	31	31	223	17
Missing	7	6	46	13	10	10	129	10
WHO clinical stage [‡]								
I	50	41	139	40	43	43	673	50
II	34	28	101	29	23	23	342	25
III	16	13	73	21	24	24	212	16
IV	17	14	24	7	8	8	90	7
Missing	6	5	7	2	2	2	33	2
Nutritional support within 6 months prior to the study								
None	69	56	148	43	51	51	704	52
1 support	21	17	100	29	19	19	350	26
2 supports	12	10	29	8	9	9	100	7
3–4 supports	18	15	65	19	20	20	178	13
Missing	3	2	2	1	1	1	18	1
Nutritional support during the study								
None	77	63	161	47	54	54	747	55
1 support	21	17	114	33	22	22	373	28
2 supports	17	14	36	11	12	12	143	11
3 supports	6	5	30	9	11	11	73	5
Missing	2	2	3	1	1	1	14	1
Duration of ART								
<6 Months	11	9	30	9	12	12	94	7
≥6 Months	81	66	245	71	71	71	979	73
No yet started	25	20	63	18	12	12	237	18
Unknown	6	5	6	2	5	5	40	3
Cotrimoxazole prophylaxis								
Yes	101	82	271	79	74	74	1040	77
No	21	17	69	20	26	26	294	22
Unknown	1	1	4	1	0	0	16	1

Table 4 Baseline characteristics of the study population according to the type of malnutrition. N = 1350 (Continued)

Orphan status								
Single (father deceased)	17	14	67	20	23	23	278	21
Single (mother deceased)	21	17	62	18	19	19	213	16
Double orphan	33	27	70	20	26	26	312	23
No orphan	51	42	141	41	29	29	528	39
Missing	1	1	4	1	3	3	19	1
Country								
Benin	5	4	17	5	3	3	48	4
Burundi	34	28	104	30	30	30	456	34
Cameroun	0	0	16	5	0	0	56	4
Côte d'Ivoire	26	21	60	17	29	29	247	18
Mali	24	20	47	14	19	19	173	13
Chad	7	6	41	12	4	4	120	9
Togo	27	22	59	17	15	15	250	19

*acute malnutrition : Weight-for-Age Z-score (WHZ)/BMI-for-age Z-score (BAZ) < -2 SD and Height-for-Age Z-score (HAZ) ≥ -2 SD, chronic malnutrition: WHZ/BAZ ≥ -2 SD and HAZ < -2 SD, mixed malnutrition: WHZ/BAZ and HAZ < -2 SD

†Chi-square test, ‡WHO 2006 guidelines, ††Number of different nutritional supports given (flour, powdered milk, solid or semi-solid foods, RUTF)

malnutrition which were 9 %, 26 % and 7 % respectively. This study provides also a snapshot of the nutritional practices in field conditions. Among the malnourished children in this study, more than half of the children didn't receive any nutritional support during the study or within the 6 months prior to the study. Regarding associated factors, we report higher prevalence of malnutrition, whatever the type, among boys compared to girls. Children between 2 and 5 years had more often chronic or mixed malnutrition compared to children between 5 and 10 years. Furthermore, as a marker of HIV-disease progression, children with severe immunodeficiency or recently initiated on ART were more at risk for acute or mixed malnutrition.

Our findings show overall, a high rate of malnutrition in such a healthcare programme. Comparisons with others studies are difficult because of the differences between study population and definitions of malnutrition. Among children aged 2–5 years in our study, 45 % were stunted (chronic + mixed malnutrition) and 14 % were wasted (acute + mixed malnutrition). Compared to a cross-sectional survey conducted in Tanzania among ART-treated HIV-infected children, we observe similar results for wasting but report higher proportions of stunting [19]. The prevalence of malnutrition, whatever the type, was higher than in our study for children initiating ART in Malawi, with more than half of children malnourished [20]. Among children between 2 and 5 years of age, we also report similar rates of malnutrition than those in the general population of children under five years in West and Central Africa (39 % and 12 % for stunting and wasting respectively) [2]. We observed that among HIV-infected children, chronic malnutrition was more frequent

than other types. Indeed, because of HIV disease, these children could have underlying problems of nutrition and repeated opportunistic infections.

In our study, children aged 5–10 years suffered less from chronic or mixed malnutrition than children aged 2–5 years. We can hypothesise that the younger children were more advanced in the HIV-disease progression, and were enrolled in the programme precisely because they were more ill, causing malnutrition.

Boys were more likely to be malnourished than girls in our study. A meta-analysis of 10 countries in Sub-Saharan Africa has reported the same result among the general population of children less than five years [21]. In a study conducted in Tanzania among children born to HIV-infected mothers, boys were 28 %, 40 %, and 28 % more likely to be stunted, wasted, and underweight, respectively, compared to girls [22]. The reasons of this association between gender and malnutrition remain unclear and need further investigation [23].

We also noticed that children severely immunodeficient were more likely to be malnourished than non-immunodeficient children, supporting the fact that malnutrition and HIV infection are linked in a vicious circle. Despite this association, we saw that overall half of the malnourished children presented no signs of immunodeficiency. For these children, malnutrition could not be explained by HIV-infection, but rather by an insufficient nutritional support. Moreover, only 30 % of malnourished children were classified at WHO clinical stage III or IV, whereas malnutrition is one of the definitions for stage III and IV for the WHO classification of HIV-related diseases [16], suggesting that malnutrition is not well detected in routine.

Table 5 Factors associated with malnutrition (acute, chronic and mixed), univariate and multivariate multinomial logistic regressions. N = 1350

Variable	Acute malnutrition*				Chronic malnutrition				Mixed malnutrition			
	(N = 123)				(N = 344)				(N = 100)			
	OR [†]	95% CI	aOR [†]	95% CI	OR [†]	95% CI	aOR	95% CI	OR [†]	95% CI	aOR	95% CI
Age group in years												
[2–5]	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
[5–10]	1.08	(0.52–2.24)	0.91	(0.39–2.15)	0.51	(0.34–0.75)	0.61	(0.38–0.99)	0.32	(0.15–0.69)	0.34	(0.14–0.84)
[10–19]	1.43	(0.70–2.89)	1.57	(0.66–3.78)	0.57	(0.39–0.84)	0.78	(0.47–1.29)	1.11	(0.59–2.11)	1.32	(0.56–3.09)
Gender (Male/Female)	2.13	(1.44–3.16)	2.27	(1.52–3.41)	1.50	(1.16–1.94)	1.56	(1.20–2.03)	2.50	(1.61–3.88)	2.60	(1.64–4.10)
Immunodeficiency by age [‡]												
No immunodeficient	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
Moderate	0.75	(0.40–1.39)	1.19	(0.47–3.02)	0.94	(0.65–1.38)	0.89	(0.60–1.31)	1.24	(0.66–2.34)	0.99	(0.51–1.91)
Severe	2.27	(1.43–3.62)	2.07	(1.25–3.42)	1.41	(0.98–2.03)	1.40	(0.96–2.06)	3.32	(2.01–5.51)	2.43	(1.40–4.23)
Missing	0.75	(0.33–1.69)	0.61	(0.23–1.63)	1.76	(1.17–2.65)	1.32	(0.78–2.23)	1.66	(0.80–3.44)	1.19	(0.47–3.02)
Duration of ART												
≥6 months	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-	1	-
6 months	1.93	(0.95–3.90)	1.80	(0.84–3.89)	1.74	(1.06–2.85)	1.58	(0.93–2.67)	2.40	(1.21–4.78)	2.54	(1.17–5.55)
No yet started	1.31	(0.81–2.13)	1.70	(1.01–2.84)	1.09	(0.78–1.53)	1.11	(0.78–1.58)	0.72	(0.38–1.36)	1.11	(0.56–2.18)
Missing	1.87	(0.74–4.74)	2.48	(0.92–6.63)	0.62	(0.25–1.54)	0.69	(0.27–1.77)	1.78	(0.66–4.83)	2.34	(0.79–6.91)
Malnutrition history (Yes/No) [§]	0.95	(0.64–1.39)	1.23	(0.75–2.04)	1.73	(1.34–2.23)	1.99	(1.43–2.77)	1.23	(0.81–1.87)	1.67	(0.96–2.89)
Orphan status (Yes/No)	0.91	(0.62–1.34)	0.84	(0.55–1.29)	0.93	(0.72–1.20)	1.03	(0.77–1.37)	1.58	(1.00–2.49)	1.39	(0.83–2.32)
Treatment Cotrimoxazole (✓/No)												
Yes	1.44	(0.88–2.37)	-	-	1.18	(0.86–1.61)	-	-	0.85	(0.53–1.37)	-	-
Missing	0.77	(0.10–6.27)	-	-	0.94	(0.29–3.05)	-	-	<0.001	-	-	-

*acute malnutrition : Weight-for-Age Z-score (WHZ)/BMI-for-age Z-score (BAZ) < -2 SD and Height-for-Age Z-score (HAZ) ≥ -2 SD, chronic malnutrition: WHZ/BAZ ≥ -2 SD and HAZ < -2 SD, mixed malnutrition: WHZ/BAZ and HAZ < -2 SD

[†]OR = Odds Ratio, aOR = adjusted Odds Ratio, analyses adjusted on clinical centres

[‡]WHO 2006 guidelines

[§]Nutritional support 6 months prior the study

^{||}Orphan status including both double and single orphans

We found also an association between recent ART initiation, marker of the HIV-disease progression and mixed malnutrition. We advise caution in interpreting this result since we are unable to access which came first, malnutrition or ART initiation. However, considering previous studies describing the benefits of ART on weight and height gain [24–27]), we hypothesise that these children were probably initiated on ART based on clinical criteria such as malnutrition. Furthermore, we found that non-ART-treated children were more likely to present acute malnutrition compared to ART-treated children.

Similarly, as a marker of malnutrition, children who received a nutritional support six months prior the survey suffered more from chronic malnutrition than those who didn't received any nutritional support. These children have probably been experiencing malnutrition problems for several months, perhaps several years, leading to chronic malnutrition, which is difficult to reverse.

In our study, orphan status was not associated with malnutrition, which is concordant with other results among HIV-infected children in sub-Saharan Africa [28–30], although other results have reported otherwise [31]. In our context, we can explain our observation by the specific healthcare received by orphaned children in participating associations, reducing differences between orphans and non orphans.

We didn't find any association between cotrimoxazole prophylaxis and growth in our study, whereas other studies have reported positive effects of such prophylaxis on growth. A study conducted with the Zambian CHAP trial in HIV-infected children, who had not yet received ART, reported that cotrimoxazole prophylaxis slowed decrease in weight and height [32].

This study presents several limitations. First, children included in this study had access to paediatric HIV healthcare, mostly in urban areas where the standard of care may be higher than that offered in rural areas,

making results difficult to extrapolate to rural areas. Second, we excluded the children < 2 years, because too few respected the inclusion criteria. However, this population is precisely known to be more vulnerable and having more malnutrition problems [33, 34]. Furthermore, since 50 % of HIV-infected children not initiated on ART die before their second birthday [34], the sickest children could not have survived until the survey period, leading to a survivor bias. So, the selection of the study population is not representative of a birth cohort of HIV-infected children in sub-Saharan Africa, leading to an underestimation of the prevalence of malnutrition. Third, there are possible measurement errors in weight and height; we limited this by using a standard measurement protocol for all centres, following the WHO recommendations [14]. However, peripheral oedema, sign of severe malnutrition, was not collected, despite their effect on increasing artificially weight. Furthermore, because of our definition of malnutrition (acute, chronic and mixed), 20 children with a low weight-for-age were not defined as malnourished and were misclassified in the analyses. Finally, the cross-sectional study design didn't allow to establish a causal relationship between malnutrition and explanatory variables.

Nevertheless, the study included nearly all children enrolled in the 12 participating associations of the Growing up Programme representing as best as possible HIV-infected children enrolled in HIV care programmes in West and Central Africa. Data collection was of high quality in this study context, with more than 97 % of anthropometric data available. Most of all, very few studies have reported the nutritional practices in HIV-infected malnourished children, and although practices are not detailed in our study, it highlights this gap and the need to focus on these interventions in such children. Finally, despite the possible biases that could have all underestimated the prevalence, we hypothesize that we provided a conservative estimate of the prevalence of malnutrition in a large sample size of Central and West African children, which can give us an idea of the picture of the burden of malnutrition among HIV-infected children in this region.

As a result, we report that anthropometric measurements are not enough routinely performed in the field conditions, and nutritional supplementation is not optimally used and monitored in this context. Indeed, we have seen that close to half of malnourished children didn't receive any nutritional support, before as well as during the survey, whereas a substantial part of non-malnourished children still had a nutritional support at the moment of the survey. However, taking better into account data on growth in HIV-care programmes could be major to improve long-term paediatric HIV-care.

Conclusion

In conclusion, the prevalence of malnutrition remains high for HIV-infected children in sub-Saharan Africa, even in an HIV care programme supposed to have a high standard of care. A better acknowledgement of this problem is needed, that should lead to a better health-care management of HIV-infected children, with active routine anthropometric measurements easy to perform to allow an earlier detection of malnutrition leading to an appropriate nutritional package. Our study strengthens the World Health Organization recommendation on the need for a nutritional assessment and support that should be an integral part of the care plan of HIV-infected children [35]. Indeed, an early detection of growth impairment could detect, for example, poor treatment response, poor adherence to treatment, and could prevent morbidity and mortality risks. Further studies about associated factors with malnutrition, such as differences in sex need to be examined more closely in prospective designs [23]. Moreover, food supplementation and multivitamin use may improve the nutritional status of the children. Finally, nutritional interventions should be tailored and assessed to improve growth, especially at time of ART initiation that could lead to an optimisation of their clinical response and survival of ART-treated children.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution

JJ, SD and VL contributed to the study design and statistical analyses. JJ was in charge of the statistical analysis of the project, and of the first drafting of the manuscript, which all authors subsequently reviewed, edited and approved. DM, CT and RZ are in charge of the Growing Up Programme. AA, CH, LN, GS, RK, ES, TK, AN, PS, AK, AB, and GG were involved in the conduct of the field HIV programs funded by the Growing Up Programme. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the participating children and their families, all the healthcare workers of the sites involved in the Growing up Programme, Sidaction and ID for their funding.

All the members of the Growing Up Working Group: Arsène Adonon (RACINES, Bénin), Capitoline Habarugira (ANSS, Burundi), Léoncie Nicimpaye (APECOS, Burundi), Goreth Serurakuba (SWAA-Burundi), Rosine Kwayep (SWAA Littoral, Cameroun), Edith Sare (CSAS, Côte d'Ivoire), Tiefing Konate (ARCAD, Mali), Abdoulaye Nimage (AKS, Mali), Philemon Saina (ADN, Tchad), Akossiwa Kpade (AMC, Togo), Andrée Bassuka (EVT, Togo), Gustave Gougouyor (CRIPS, Togo).

Source of funding

This Study was funded by Sidaction-Ensemble contre le SIDA and Initiative Développement in France. Julie Jesson is a fellow of the French Ministry of Higher Education and Research, Bordeaux University, France.

Author details

¹Inserm, Centre Inserm U897 - Epidémiologie - Biostatistiques, Bordeaux, France. ²Centre de Recherche Inserm U897, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université Bordeaux Segalen Case 11, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, Cedex, France. ³Growing Up Programme - Sidaction & Initiative Développement, Paris, France. ⁴RACINES (Recherches Actions Communautaires Initiatives pour un Nouvel Espoir), Cotonou, Bénin. ⁵ANSS (Association Nationale de Soutien aux Séropositifs et

malades du Sida), Bujumbura, Burundi. ⁶APECOS (Association de Prise en Charge des Orphelins du Sida), Bujumbura, Burundi. ⁷SWAA (Society for Women against AIDS in Africa) - Burundi, Bujumbura, Burundi. ⁸SWAA Littoral (Society for Women against AIDS in Africa), Douala, Cameroon. ⁹CSAS (Centre Solidarité Action Sociale), Bouaké, Ivory Coast. ¹⁰ARCAD (Association de Recherche, de Communication et d'Accompagnement à Domicile des personnes vivant avec le VIH et le sida), Bamako, Mali. ¹¹AKS (Association Kenedougou Solidarité), Sikasso, Mali. ¹²ADN (Association Djenandoum Naasson), Moundou, Tchad. ¹³AMC (Aide Médicale et Charité), Lomé, Togo. ¹⁴EVT (Espoir Vie Togo), Lomé, Togo. ¹⁵CRIPS (Centre de Recherche de d'Information Pour la Santé) - Togo, Lomé, Togo.

Received: 29 May 2014 Accepted: 18 May 2015
 Published online: 26 May 2015

References

1. UNAIDS. UNAIDS report on the global AIDS. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2013.
2. United Nations Children's Fund, World Health Organization, and World Bank. UNICEF-WHO-World Bank Joint Child Malnutrition Estimates. New York, USA: UNICEF; Geneva, Switzerland: WHO; and Washington DC, USA: World Bank; 2012
3. WHO. World Health Statistics 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
4. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340–57.
5. Cunningham-Rundles S, McNeely DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1119–28.
6. Romero-Alvira D, Roche E. The keys of oxidative stress in acquired immune deficiency syndrome apoptosis. *Med Hypotheses*. 1998;51(2):169–73.
7. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Tam C, Kovacs CM, Salit IE, et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS*. 1998;12(13):1653–9.
8. Johann-Liang R, O'Neill L, Cervia J, Haller I, Giunta Y, Licholai T, et al. Energy balance, viral burden, insulin-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. *AIDS*. 2000;14(6):683–90.
9. Trehan I, O'Hare BA, Phiri A, Heikens GT. Challenges in the Management of HIV-Infected Malnourished Children in Sub-Saharan Africa. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:790786.
10. Anema A, Vogenthaler N, Frongillo EA, Kadiyala S, Weiser SD. Food insecurity and HIV/AIDS: current knowledge, gaps, and research priorities. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2009;6(4):224–31.
11. Saloojee H, De Maayer T, Garenne ML, Kahn K. What's new? Investigating risk factors for severe childhood malnutrition in a high HIV prevalence South African setting. *Scand J Public Health Suppl*. 2007;69:96–106.
12. Anabwani G, Navario P. Nutrition and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: an overview. *Nutrition*. 2005;21(1):96–9.
13. Chinkhumba J, Tomkins A, Banda T, Mkangama C, Fergusson P. The impact of HIV on mortality during in-patient rehabilitation of severely malnourished children in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(7):639–44.
14. WHO. Training Course on Child Growth Assessment. Module B: Measuring a child's growth. Geneva, Switzerland: WHO. 2008. Available at: [http://www.who.int/childgrowth/training/module_b_measuring_growth.pdf]
15. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access. Recommendations for a public health approach, 2010 revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
16. WHO. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
17. WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
18. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:660–7.
19. Sunguya BF, Poudel KC, Otsuka K, Yasuoka J, Mlunde LB, Urassa DP, et al. Undernutrition among HIV-positive children in Dar es Salaam, Tanzania: antiretroviral therapy alone is not enough. *BMC Public Health*. 2011;11:869.

20. Weigel R, Phiri S, Chiputula F, Gumulira J, Brinkhof M, Gsponer T, et al. Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe, Malawi. *Tropical Med Int Health*. 2010;15(8):934–44.
21. Wamani H, Aström AN, Peterson S, Tumwine JK, Tylleskär T. Boys are more stunted than girls in sub-Saharan Africa: a meta-analysis of 16 demographic and health surveys. *BMC Pediatr*. 2007;7:17.
22. McDonald CM, Kupka R, Manji KP, Okuma J, Bosch RJ, Aboud S, et al. Predictors of stunting, wasting and underweight among Tanzanian children born to HIV-infected women. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(11):1265–76.
23. Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis*. 2014;209 Suppl 3:S120–6.
24. Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell RA, Chintu N, Stringer EM, Chi BH, et al. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. *JAMA*. 2007;298(16):1888–99.
25. Davies M-A, Keiser O, Technau K, Eley B, Rabie H, van Cutsem G, et al. Outcomes of the South African National Antiretroviral Treatment Programme for children: The leDEA Southern Africa collaboration. *S Afr Med J*. 2009;99(10):730–7.
26. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Munsanje B, Hamangaba F, Sinywimaanzi P, Thuma PE, et al. Weight and height z-scores improve after initiating ART among HIV-infected children in rural Zambia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:54.
27. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS*. 2011;25(3):345–55.
28. Magadi MA. Household and community HIV/AIDS status and child malnutrition in sub-Saharan Africa: evidence from the demographic and health surveys. *Soc Sci Med*. 2011;73(3):436–46.
29. Sarker M, Neckermann C, Müller O. Assessing the health status of young AIDS and other orphans in Kampala, Uganda. *Trop Med Int Health*. 2005;10(3):210–5.
30. Zidron AM, Juma E, Ice GH. Does being an orphan decrease the nutritional status of Luo children? *Am J Hum Biol*. 2009;21(6):844–51.
31. Watts H, Gregson S, Saito S, Lopman B, Beasley M, Monasch R. Poorer health and nutritional outcomes in orphans and vulnerable young children not explained by greater exposure to extreme poverty in Zimbabwe. *Trop Med Int Health*. 2007;12(5):584–93.
32. Prendergast A, Walker AS, Mulenga V, Chintu C, Gibb DM. Improved growth and anemia in HIV-infected African children taking cotrimoxazole prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):953–6.
33. Spira R, Lepage P, Msellati P, Van De Perre P, Leroy V, Simonon A, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics*. 1999;104(5), e56.
34. Newell M-L, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004;364(9441):1236–43.
35. WHO. Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years): handbook, chart booklet and guideline for country adaptation. Geneva: World Health Organization; 2009.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



4.1.1.1.2. Retour sur les principaux résultats

La malnutrition est fréquente chez les enfants infectés par le VIH, malgré une prise en charge de qualité dans un contexte associatif, avec le soutien du programme Grandir. Ainsi, 42 % de la population d'étude présentait une forme de malnutrition aiguë ou chronique, voire une combinaison des deux. Le taux de malnutrition aiguë dépassait globalement le seuil d'urgence humanitaire (15 %).

Dans ce travail, l'indicateur Poids pour âge n'a pas été utilisé, car il n'était pas disponible pour les enfants de plus de 10 ans, et ne pouvait donc pas distinguer une forme aiguë d'une forme chronique, les deux formes principales qui nous intéressaient. Parmi les 666 enfants de moins de 10 ans dans cette étude, 26 % d'entre eux souffraient d'insuffisance pondérale au moment de l'enquête, avec des taux similaires selon les classes d'âges.

Les prévalences entre régions d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique Centrale n'avaient pas été comparées dans l'article. La prévalence de la malnutrition aiguë (forme simple et combinée) était supérieure dans les pays d'Afrique de l'Ouest par rapport à celle d'Afrique Centrale : 20,5 % versus 11,9 %, $p\text{-value} < 0,001$ (test de Chi-deux). La prévalence de la malnutrition chronique (forme simple et combinée) n'était pas différente entre les régions : 34,6 % versus 30,9 %, $p\text{-value} = 0,135$.

Nous avons identifié que les garçons, les enfants sévèrement immunodéprimés, les enfants encore non traités ou sous TAR depuis moins de six mois et les plus jeunes enfants (2-5 ans) étaient les plus fréquemment malnutris au moment de l'enquête. En raison du schéma d'étude transversal utilisé, il n'est pas possible d'établir de liens de causes à effets entre ces facteurs et la malnutrition. Ce sont cependant des marqueurs importants à prendre en compte pour améliorer le dépistage par exemple.

Ces prévalences de malnutrition ont été mesurées dans le programme Grandir, programme reconnu pour la qualité de sa prise en charge, et majoritairement en milieu urbain, il est probable que la malnutrition soit un problème encore plus important dans des structures de prise en charge moins développées, ainsi qu'en milieu rural.

4.1.1.2. Dans l'étude Esther Mali

Nous avons pu estimer la prévalence de la malnutrition chez les enfants suivis au CHU Gabriel Touré à Bamako au moment de l'inclusion des enfants malnutris dans l'enquête de supplémentation nutritionnelle. Ces données d'inclusion ont été présentées à la 8^{ème} Conférence de l'IAS (International AIDS Society) « HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention », à Vancouver, en 2015. La version soumise de l'article complet est présentée dans la troisième partie des résultats (section 4.3.1.3).

Brièvement, entre Juillet et Décembre 2014, 348 enfants infectés par le VIH de moins de 15 ans ont été vus dans le centre de prise en charge pédiatrique, la plupart recevant un TAR. Un dépistage systématique de la malnutrition a été réalisé chez 339 enfants (97 %), et 198 (58 %) ont été diagnostiqués comme malnutris (aiguës ou chroniques). La prévalence de la malnutrition aiguë et de la malnutrition chronique était de 35 % chacune, dont près d'un tiers de formes sévères. Comme précédemment, l'indicateur Poids pour âge n'a pas été étudié dans cette étude. Parmi les 194 enfants de moins de 10 ans suivis pendant la période d'étude, 45 % souffraient d'insuffisance pondérale.

Les enfants malnutris au moment de l'étude étaient significativement plus âgés que les enfants non malnutris lors de l'initiation du TAR (médiane 44,1 mois EIQ=[21,8-83,0] versus 29,6 mois EIQ=[17,8-56,3] ; $p=0,002$), et il y avait significativement plus de garçons chez les enfants malnutris (65 % versus 50 %, $p=0,006$). Les enfants avec une malnutrition aiguë étaient plus âgés au moment de l'enquête, et les enfants avec une malnutrition chronique avaient un taux d'hémoglobine plus faible, comparés aux enfants non malnutris. Ces résultats originaux, non retenus pour l'article final soumis, sont présentés dans le tableau 1.

Ainsi, même dans un centre pédiatrique dit d'excellence au CHU de Bamako au Mali, la prévalence de la malnutrition chez les enfants pris en charge est également très élevée. Ces premiers résultats mesurés auprès d'enfants inclus et suivis pour leur infection à VIH donnent une première indication de l'importance de la malnutrition dans cette population.

Tableau 1: Comparaisons des caractéristiques des enfants malnutris et non malnutris, selon la malnutrition aiguë, chronique et globale, Bamako, 2014-2015

Variables	Total (n=348)		Malnutrition aiguë (N=339)				Malnutrition chronique				Malnutrition globale						
			Oui (n=120)		Non (n=219)		Oui (n=120)		Non (n=219)		Oui (=198)		Non (n=141)		p-value		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
Sexe															0,111		
Garçons	145	41,7	77	64,2	121	55,3	74	61,7	124	56,6	128	64,6	70	49,6			
Filles	203	58,3	43	35,8	98	44,7	46	38,3	95	43,4	70	35,4	71	50,4			
Age à la visite d'inclusion (med, EIQ)	339	110,3 (68,4-142,2)	120	120,1 (85,7-145,8)	219	103,2 (59,4-137,6)	0,011	120	103,1 (54,7-147,4)	219	113,3 (74,3-139,3)	0,360	198	114,1 (70,5-147,3)	141	107,0 (64,1-135,0)	0,273
Age à l'initiation du TAR (med, EIQ)	341	35,9 (20,1-71,4)	116	50,2 (24,2-85,3)	216	31,4 (19,0-67,1)	0,012	116	49,5 (21,8-83,0)	216	31,7 (18,5-66,7)	0,012	192	44,1 (21,8-83,0)	140	29,6 (17,8-56,3)	0,002
Immunodéficience à l'initiation du TAR*							0,399					0,579					0,532
Non	35	10,1	14	11,7	19	8,7		11	9,2	22	10,1		19	9,6	14	9,9	
Modérée	30	8,6	8	6,7	22	10,1		8	6,7	22	10,1		14	7,1	16	11,4	
Sévère	194	55,7	63	52,5	126	57,5		66	55,0	123	56,1		111	56,1	78	55,3	
Manquant	89	25,6	35	29,2	52	23,7		35	29,2	52	23,7		54	27,3	33	23,4	
Log de charge virale à l'initiation du TAR (moy, et)	149	5,5 (0,9)	49	5,4 (1,0)	96	5,5 (0,9)	0,553	38	5,5 (0,8)	107	5,5 (0,9)	0,952	72	5,5 (0,9)	73	5,5 (0,9)	0,941
Hémoglobine à l'initiation du TAR, g/dL (med, EIQ)	304	9,2 (8,0-10,1)	101	9,0 (8,1-10,3)	195	9,2 (8,1-10,1)	0,623	101	8,9 (7,5-9,9)	195	9,3 (8,4-10,2)	0,021	167	9,0 (7,8-10,1)	129	9,5 (8,6-10,2)	0,072
Orphelin							0,897					0,187					0,349
Oui	127	36,5	44	36,7	80	36,5		49	40,8	75	34,2		76	38,4	48	34	
Non	213	61,2	72	60	135	61,6		67	55,8	140	63,9		116	58,6	91	64,5	
Manquant	8	2,3															
Immunodéficience à l'inclusion							<0,001					<0,001					<0,001
Non	132	37,9	60	50,0	72	32,9		50	41,7	82	37,4		93	47,0	39	27,7	
Modérée	12	3,4	5	4,2	7	3,2		10	8,3	2	0,9		11	5,6	1	0,7	
Sévère	47	13,5	22	18,3	17	7,8		20	16,7	19	8,7		32	16,2	7	5,0	
Manquant	157	45,1	33	27,5	123	56,2		40	33,3	116	64,6		62	31,3	94	66,7	
Log de charge virale à l'inclusion (moy, et)	190	2,9 (1,6)	75	2,7 (1,6)	111	2,9 (1,5)	0,401	84	3,0 (1,6)	102	2,7 (1,5)	0,260	133	2,8 (1,6)	53	2,9 (1,6)	0,778
Hémoglobine à l'inclusion, g/dL (med, EIQ)	197	10,3 (9,6-11,1)	85	10,4 (9,5-11,2)	104	10,3 (9,7-11,1)	0,909	83	10,1 (9,4-10,8)	106	10,7 (9,8-11,3)	0,003	139	10,3 (9,4-11,0)	50	10,8 (10,0-11,4)	0,014

Med = médiane, EIQ = Etendue InterQuartile, moy = moyenne, ET = écart-type, TAR = traitement antirétroviral

* Modérée: %CD4=[15-25[or CD4/μL=[350-499], Sévère: %CD4<15 ou CD4/μL<350

4.1.2. La malnutrition chez des enfants infectés par le VIH et initiant un traitement antirétroviral en Afrique de l'Ouest

4.1.2.1. Dans la cohorte leDEA pWADA

Dans une étude rétrospective des données de la cohorte pédiatrique de la collaboration leDEA West Africa entre 2001 et 2012 dans les 11 centres pédiatriques, la prévalence de la malnutrition a été estimée chez 2004 enfants de moins de 10 ans à l'initiation du TAR. Ces résultats ont été valorisés à l'oral à la 17ème Conférence ICASA (International conference on AIDS and STIs in Africa), à Cape Town, en 2013, et publiés dans *Pediatric Infectious Disease Journal* en 2015 (présenté de façon complète dans la deuxième partie des résultats, section 4.2.2.1). Les résultats de la prévalence à l'inclusion sont donc les suivants :

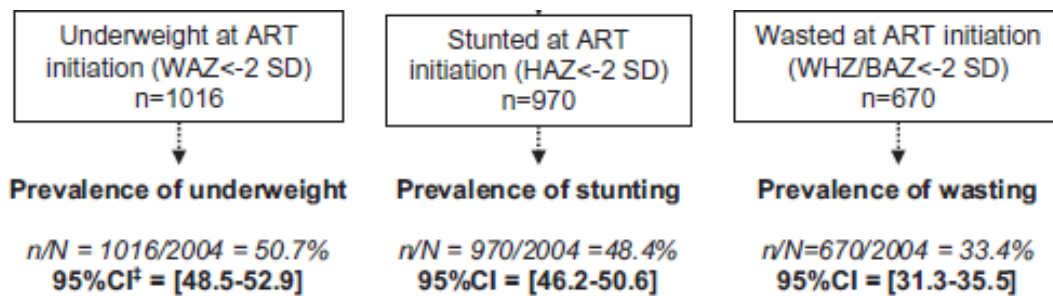


Figure 9 : Prévalence de la malnutrition dans la cohorte leDEA pWADA.

Adaptée de Jesson *et al.* *Ped Inf Dis* 2015.

Ainsi, près de la moitié des enfants inclus dans les cohortes d'Afrique de l'Ouest présentaient déjà une insuffisance pondérale ou une malnutrition chronique avant d'initier le TAR. Près d'un tiers d'entre eux avaient une malnutrition aiguë. Plus de la moitié des enfants malnutris présentaient une forme sévère de malnutrition.

D'après la régression logistique multivariée (Table 2 de l'article), quelque soit la forme de malnutrition considérée, les enfants les plus jeunes (0-2 ans) étaient les plus fréquemment malnutris, deux fois plus par rapport aux enfants de 5-10 ans ($p < 0,001$). Les prévalences de malnutrition chez les 0-2 ans étaient de 66 %, 57 % et 52 % pour l'insuffisance pondérale, la malnutrition chronique et la malnutrition aiguë respectivement. Les enfants sévèrement immunodéprimés pour leur âge étaient également significativement plus souvent malnutris par rapport aux enfants non-immunodéprimés. De plus, on retrouvait une association significative entre le fait d'être un garçon et d'être malnutris chronique (Rapport de Cote ajusté [RCa] = 1,32 ; Intervalle de Confiance à 95 % [IC95%] = 1,10-1,58). Les enfants ayant initié le TAR avant 2008 étaient plus fréquemment malnutris chroniques que ceux ayant initié plus récemment.

Les taux de malnutrition retrouvés avant la mise en route du TAR sont globalement supérieurs à ceux retrouvés chez les enfants recevant un TAR. Les enfants de moins de deux ans sont les plus touchés, et la moitié à deux-tiers d'entre eux présentent une forme de malnutrition. Nous nous sommes intéressés spécifiquement à cette tranche d'âge dans le projet MONOD.

4.1.2.2. Dans la cohorte d'inclusion MONOD

A l'inclusion dans la cohorte initiale de l'essai MONOD, 161 enfants de moins de deux ans ont initié un TAR. Ces résultats ont fait l'objet d'un poster au 7^{ème} Workshop International sur le VIH pédiatrique à Vancouver en 2015. La version en cours de l'article complet est présentée dans la deuxième partie des résultats (section 4.2.1.2.1).

Dans cette population, la prévalence de l'insuffisance pondérale, de la malnutrition chronique et de la malnutrition aiguë était respectivement de 53 %, 52 % et 36 % à l'initiation du TAR. Plus de la moitié des enfants malnutris présentaient une forme sévère. Les enfants du Burkina Faso étaient plus touchés que ceux de Côte d'Ivoire (76 % vs 41 %, 71 % vs 41 % et 55 % vs 25 % respectivement, $p < 0,001$).

Dans la régression logistique multivariée (Table 2 de l'article,), les facteurs significativement associés à la malnutrition à l'initiation du TAR, quelque soit la forme, étaient le pays (Burkina Faso vs Côte d'Ivoire), ainsi que l'âge (les 12-24 mois vs <6 mois). Une charge virale élevée ($>6 \log$ vs $\leq 6 \log$) à l'inclusion était significativement associée à l'insuffisance pondérale et à la malnutrition chronique, tout comme le petit poids de naissance ($< 2500 \text{ g}$ vs $\leq 2500 \text{ g}$). Les enfants n'ayant jamais bénéficié de l'allaitement maternel étaient également plus à risque d'insuffisance pondérale que les enfants ayant été allaités moins de 12 mois.

Une nouvelle fois, à l'initiation du TAR, les taux de malnutrition sont élevés, même s'ils sont inférieurs à ceux estimés dans la cohorte leDEA pWADA pour la même tranche d'âge.

4.1.3. Synthèse des résultats et discussion

Les prévalences de la malnutrition mesurées dans les différentes études sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Récapitulatif des prévalences de la malnutrition estimées dans les différentes plateformes de données en Afrique de l’Ouest et Centrale.

Etudes	N	Tranches d'âges	% recevant un TAR	Période d'étude	% Insuffisance pondérale (< 10 ans)	% Malnutrition chronique	% Malnutrition aiguë
Grandir	1350	2-19 ans	80	2011	26	33	16
Esther	339	<15 ans	98	2014	45	35	35
leDEA	2004	<10 ans	0	2011-2012	51	48	33
MONOD	161	0-2 ans	0	2011-2014	53	52	36

Dans toutes ces études, les prévalences étaient supérieures à celles retrouvées en population générale présentée en introduction (section 1.2.5). La malnutrition chronique concerne près de la moitié des enfants infectés par le VIH lorsqu'ils initient un TAR, et encore un tiers d'entre eux lorsqu'ils sont traités. La malnutrition aiguë, forme associée à un risque élevé de morbidité et de mortalité, est également élevée, même chez des enfants en cours de TAR. Cette forte prévalence de la malnutrition peut s'expliquer de différentes manières.

Pour les enfants naïfs de TAR, la malnutrition peut refléter les effets du cercle vicieux entre VIH et malnutrition. Nous avons vu que les plus malnutris étaient aussi le plus souvent des enfants sévèrement immunodéprimés, ou avec une charge virale élevée avec probablement un stade déjà avancé de l'infection à VIH, qui s'accompagne d'une détérioration sur le plan nutritionnel et motivant leur recours aux soins leur permettant d'accéder au TAR. Une prise en charge plus précoce et plus systématique de l'infection à VIH chez ces enfants, avant que leur état nutritionnel ne soit trop dégradé, serait donc nécessaire.

Pour les enfants suivis dans des centres de prise en charge et pour la plupart recevant un TAR, le fait de retrouver une prévalence élevée de la malnutrition peut traduire une prise en charge nutritionnelle inadaptée ou insuffisante en dépit du TAR. Dans le programme Grandir, les associations impliquées intégraient pour la plupart une prise en charge nutritionnelle pour ces enfants infectés par le VIH. Le fait de retrouver malgré tout des taux élevés de malnutrition peut faire penser que le dépistage de la malnutrition et sa prise en charge chez les enfants suivis n'était pas systématique au moment de l'étude. Beaucoup d'enfants malnutris n'étaient d'ailleurs pas bien classés pour le stade clinique défini par l'OMS, alors que la malnutrition est l'un des critères de classement en stade III ou IV.

De plus, le soutien nutritionnel était documenté surtout pour les enfants de moins de cinq ans. Passé cet âge, il était moins fréquent. Les recommandations nutritionnelles pour les enfants de plus de cinq ans n'étant pas suffisamment développées, on peut comprendre la difficulté des programmes, que ce soit les associations partenaires de Grandir ou le CHU de Bamako, à prendre en charge leurs grands enfants malnutris.

Ces différentes études ont permis d'estimer la prévalence de la malnutrition chez l'enfant infecté par le VIH en Afrique de l'Ouest. Les populations étudiées ne sont cependant pas représentatives de l'ensemble de la population cible, car ces études ont été réalisées principalement dans un contexte urbain, dans des centres de prise en charge soit hospitaliers de référence, soit associatifs. La malnutrition, probablement à l'origine du recours aux soins, est possiblement plus importante dans un contexte où l'accès au TAR est insuffisant et tardif.

Cette première partie démontre donc l'importance de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH à l'inclusion dans les soins VIH. Cette malnutrition, qui représente un risque vital, est le marqueur probable d'un diagnostic et d'une prise en charge tardive par les antirétroviraux qui doit être plus précoce. Se posent alors les questions de la récupération nutritionnelle chez les enfants à partir de l'initiation de leur TAR et celle du besoin d'un soutien nutritionnel additionnel spécifique en plus du TAR selon les différentes formes de malnutrition observées chez les enfants pris en charge.

4.2. La réponse nutritionnelle : croissance et métabolisme des enfants infectés par le VIH après initiation du traitement antirétroviral

4.2.1. Evolution de la croissance durant les deux premières années de traitement antirétroviral

Nous avons vu précédemment que la prévalence de la malnutrition était élevée chez les enfants infectés par le VIH à l'initiation du TAR. Nous allons nous intéresser dans cette partie à l'évolution des données nutritionnelles suite à la mise sous TAR. Peu d'études sur ce sujet ont été réalisées en Afrique de l'Ouest à ce jour.

L'objectif de cette partie est donc de décrire l'évolution des indicateurs de croissance dans les deux premières années de TAR chez l'enfant infecté par le VIH en Afrique de l'Ouest, et de déterminer les facteurs associés à une récupération de la croissance.

Nous avons étudié cette question dans deux contextes différents présentés dans la section 3.2 : celui de la cohorte pédiatrique leDEA West Africa accédant au TAR en médiane à l'âge de cinq ans, et dans celui de la cohorte MONOD accédant plus précocement au TAR à un âge médian de 13 mois. En revanche, nous avons utilisé les mêmes méthodes d'analyses. Tous les enfants inclus dans ces analyses étaient naïfs de tout TAR avant initiation, excepté une intervention de PTME en périnatal.

Pour les analyses statistiques, un modèle linéaire mixte a été utilisé, à intercept et pente aléatoires. En choisissant d'introduire des effets aléatoires sur ces deux paramètres, nous considérons donc qu'il existe une variation interindividuelle du niveau initial de l'indicateur étudié, au temps t_0 , mais aussi une variation interindividuelle de l'évolution de l'indicateur au cours du temps, donc sur la pente. De plus, une interaction avec le temps a été ajoutée pour chaque variable d'ajustement, car nous considérons que ces variables peuvent avoir un effet sur l'évolution de l'indicateur au cours du temps. La matrice de variance-covariance était non structurée, pour prendre en compte la covariance entre l'intercept et la pente aléatoire. Selon l'évolution des indicateurs, un changement de pente à 3 mois (leDEA) ou 6 mois (MONOD) pouvait être ajouté au modèle. L'adéquation du modèle a été vérifiée avec une analyse des résidus, et par observation des courbes de prédiction.

Tous les enfants ayant au moins une donnée de poids ou de taille dans les deux premières années de TAR étaient éligibles pour l'analyse. Le modèle linéaire mixte est dit en effet robuste aux données manquantes, et permet de n'utiliser qu'un point par enfant pour modéliser l'évolution de l'indicateur (227). Les variables significatives dans l'analyse univariée avec une p -value < 0,25 étaient sélectionnées pour l'analyse multivariée et étaient soit conservées dans un modèle plein (leDEA), soit sélectionnées selon la procédure pas-à-pas descendante (MONOD). Certains facteurs étaient dans tous les cas inclus dans le modèle : le sexe, l'âge, l'immunodéficience pour âge et la sévérité de la

malnutrition à l'initiation. Les pratiques d'allaitement et la charge virale, disponible seulement dans la cohorte MONOD, ont été également forcées dans le modèle multivarié.

4.2.1.1. Dans la cohorte pédiatrique leDEA West Africa

Les résultats intermédiaires de l'analyse ci-dessous ont été présentés au 18^{ème} et 19^{ème} Workshop IWHOD (International Workshop on HIV Observational Databases) en 2014 et 2015, ainsi qu'à la 20^{ème} International AIDS Conference en 2014. Les données de ce travail seront publiées ultérieurement, après actualisation de la base de données pédiatrique prévue en octobre.

Population d'étude : Tous les enfants infectés par le VIH suivis dans les 11 centres pédiatriques partenaires de la cohorte leDEA dans sept pays d'Afrique de l'Ouest (Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Mali, Sénégal, Togo), de 2000 à 2012, âgés de moins de 16 ans à l'initiation du traitement antirétroviral étaient éligibles. L'analyse de l'évolution du Poids pour âge était restreinte aux enfants de 10 ans ou moins.

Variables collectées : Les enfants étaient suivis tous les trois mois dans les centres pédiatriques, avec théoriquement le poids et la taille mesurée à chaque visite. Toutes les données de poids et de taille disponibles dans les 24 premiers mois de traitement ont été utilisées pour les analyses.

L'inclusion était la mise en route du TAR. Les variables d'ajustement de la croissance étaient le sexe, l'âge en classes, l'immunodépression pour âge et la sévérité de la malnutrition à l'initiation du TAR, ainsi que le régime de TAR initié (basé sous IP ou non), la période d'initiation (avant/après 2004), et les centres cliniques. Le centre du CePReF à Abidjan a été choisi comme référence, pour son expérience dans la prise en charge pédiatrique du VIH. Nous avons catégorisé les enfants sans immunodépression déterminée à l'initiation du TAR ainsi que les enfants n'ayant pas eu de mesure de poids et de taille à l'initiation. Le groupe de référence pour le modèle linéaire mixte correspondait aux garçons, de moins de 2 ans, non immunodéprimés, non malnutris à l'initiation, sous régime à base d'INNRTs, initié entre 2005 et 2012, suivis au CePReF, à Abidjan.

Résultats :

Descriptif de la population

Parmi les 4899 enfants de moins de 16 ans ayant initié un TAR suivis dans la cohorte pWADA en 2012, respectivement 3508, 3879 et 3820 ont été inclus pour l'analyse de l'évolution du Poids pour âge, du Taille pour âge et du Poids pour Taille/IMC pour âge dans les deux premières années de TAR. Entre 6 et 15 % des enfants ont été exclus car ils n'avaient aucune donnée de poids ou de taille documentée (figure 10). Par rapport aux enfants inclus, quel que soit l'indicateur anthropométrique considéré, ces enfants étaient plus souvent décédés ou perdus de vue dans les deux premières années de traitement, et les CD4 étaient moins souvent documentés.

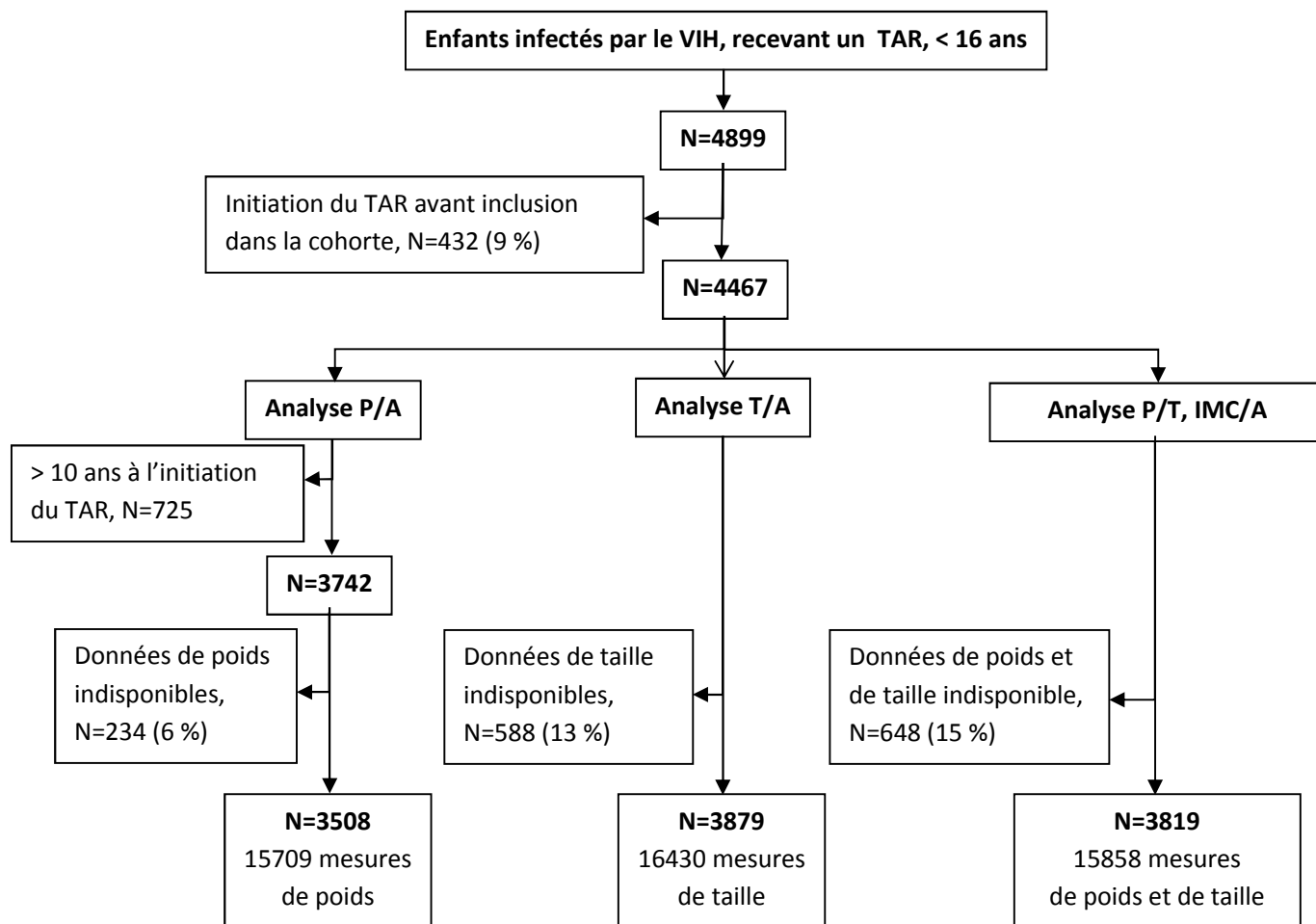


Figure 10 : Sélection de la population d'étude, étude de l'évolution de la croissance dans leDEA pWADA, 2000-2012

P/A = Poids pour âge, T/A = Taille pour âge, P/T = Poids pour Taille, IMC/A = IMC pour âge, TAR = traitement antirétroviral

A l'initiation du TAR, 54 % avaient une insuffisance pondérale (dont 63 % avec une forme sévère), 52 % un retard de croissance (dont 52 % une forme sévère), et 40 % une malnutrition aiguë (dont 61 % une forme sévère).

Selon les trois groupes considérés, l'âge médian à l'initiation du TAR était compris entre 4,1 et 5,3 ans, près de 54 % d'entre eux étaient des garçons. Dans les deux premières années de TAR, 16 % étaient perdus de vue, et 7 à 8 % sont décédés. Plus d'un tiers avaient une immunodépression sévère à l'initiation. Egalement, près d'un tiers n'avait pas de données disponibles pour cette variable. Entre 17 et 19 % initiaient un traitement à base d'IP. Près de 90 % des enfants avaient initié leur TAR en 2005 ou après (Tableau 3).

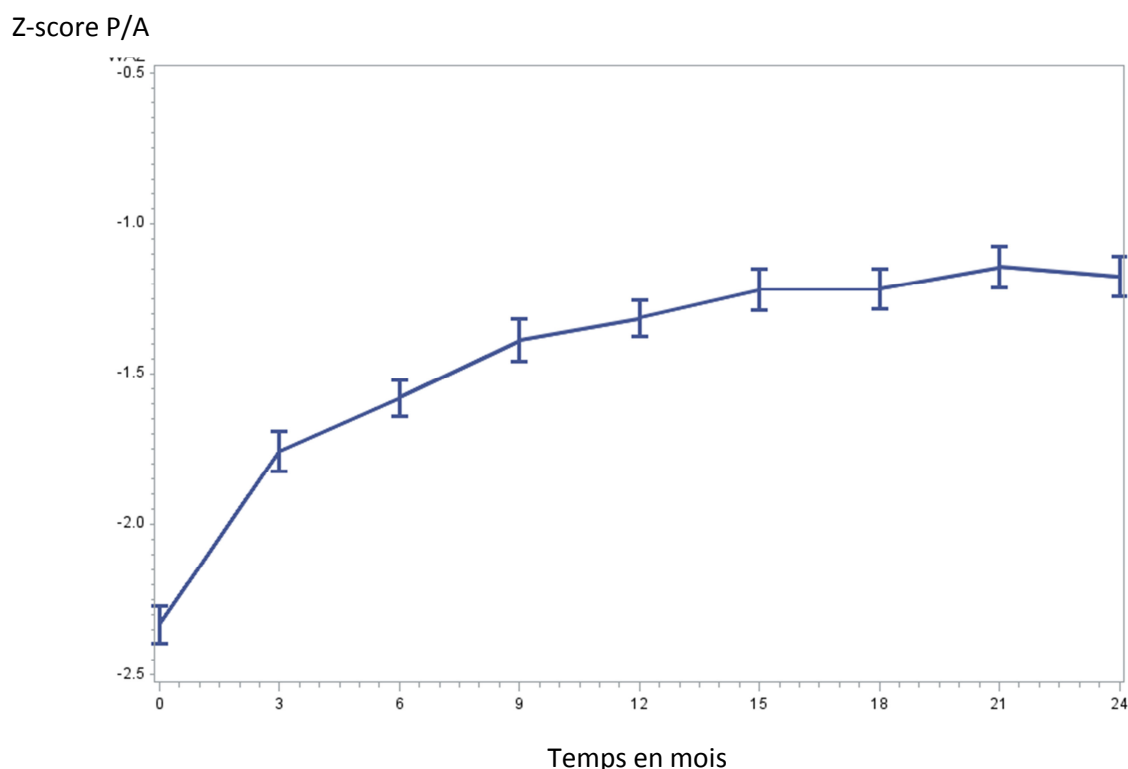
Tableau 3 : Description des trois populations d'étude, caractéristiques à l'initiation du traitement antirétroviral et devenir à 24 mois, cohorte leDEA pWADA, 2000-2012

	Analyse P/A (N=3508)		Analyse T/A (N=3879)		Analyse P/T, IMC/A (N=3819)	
Age à l'initiation du TAR, années, médiane (EIQ)	4,1	(2,0;6,9)	5,3	(2,3;8,7)	5,2	(2,3;8,7)
Garçons, n %	1896	54,0	2077	53,5	2047	53,6
Devenir à 24 mois, n %						
Vivant	2673	76,2	2971	76,6	2938	76,9
PDV (pas de contact depuis + de 6 mois)	563	16,0	621	16,0	613	16,1
Décédé	272	7,8	287	7,4	268	7,0
Immunodépression pour âge à l'initiation du TAR *						
Non	495	14,1	540	13,9	538	14,1
Modérée	514	14,7	544	14,0	537	14,1
Sévère	1242	35,4	1576	40,6	1559	40,8
DM	1257	35,8	1219	31,4	1185	31,0
Malnutris à l'initiation du TAR †						
No	1512	43,1	1576	40,6	1877	49,1
Modéré (Z-score = [-3;-2[SD)	666	19,0	837	21,6	494	12,9
Sévère (Z-score < -3 SD)	1142	32,6	891	23,0	777	20,4
DM	188	5,4	575	14,8	671	17,6
Régime TAR (basé sur IP)	649	18,5	647	16,7	640	16,8
Année d'initiation du TAR						
2000-2004	348	9,9	387	10,0	385	10,1
2005-2012	3160	90,1	3492	90,0	3434	89,9

P/A = Poids pour âge, T/A = Taille pour âge, P/T = Poids pour Taille, IMC/A = IMC pour âge, TAR = traitement antirétroviral, PDV = perdus de vue, DM = données manquantes, IP = Inhibiteurs de Protéase.
 * Modérée: %CD4=[15-25[or CD4/μL=[350-499[, Sévère: %CD4<15 ou CD4/μL<350, † Selon l'indicateur considéré pour chacune des 3 populations.

Evolution de l'indicateur Poids pour âge et facteurs associés

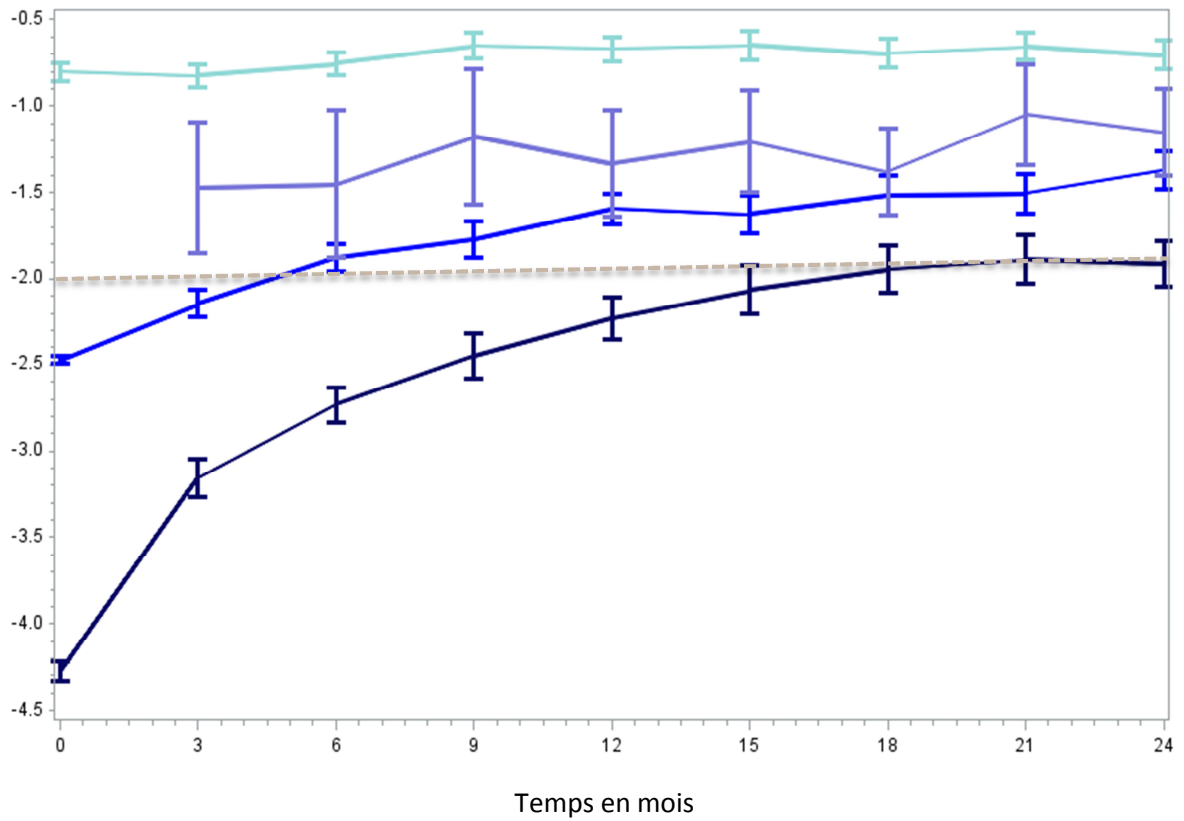
Globalement, le Z-score moyen du Poids pour âge a augmenté de 0,88 ET en 2 ans, avec une forte augmentation dans les trois premiers mois (0,34 ET), suivi d'une augmentation plus modérée (figure 11). Ce changement de pente a été pris en compte dans le modèle linéaire mixte. Le modèle multivarié a montré que, dans les 2 ans de TAR, les enfants les plus jeunes (0-2 ans) avaient une meilleure évolution que les enfants plus âgés (2-5 ans et 5-10 ans) ($p < 0,001$). Les enfants avec une insuffisance pondérale sévère à l'initiation du TAR avaient également la meilleure évolution de Z-score de poids pour âge sur cette période, +0,28 ET dans les trois premiers mois par rapport aux enfants non-malnutris à l'inclusion. Les enfants malnutris modérés avaient également une évolution significativement meilleure par rapport aux non-malnutris ($p < 0,001$). Cependant, après 24 mois de TAR, le Z-score moyen des enfants malnutris à l'initiation atteignait à peine -2 ET. De plus, les enfants mis sous TAR à base d'IP avaient une plus faible évolution de leur croissance dans les trois premiers mois par rapport aux enfants traités par INRTs et INNRTs ($p = 0,01$) (figure 12, tableau 4).



Malnutris à l'initiation du TAR	M0 (N= 3320)	M3 (N=1991)	M6 (N=2188)	M12 (N=1834)	M18 (N=1272)	M24 (N=1218)
Moyenne	-2,33	-1,76	-1,58	-1,32	-1,22	-1,18
IC95%	(-2,40 ; -2,27)	(-1,82 ; -1,69)	(-1,64 ; -1,52)	(-1,37 ; -1,26)	(-1,28 ; -1,15)	(-1,24 ; -1,11)
% <-2ET	54	41	36	27	24	22

Figure 11 : Evolution du Z-score de Poids pour âge dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral, Z-score moyen et prévalences de l'insuffisance pondérale, leDEA pWADA 2000-2012

Z-score P/A



Malnutris à l'initiation du TAR (N)	M0	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24
Non	1512	916	1026	766	866	644	624	560	570
Modéré	666	386	445	320	385	244	246	213	253
Sévère	1142	524	631	431	494	321	331	274	302
Non déterminé	-	85	86	67	89	63	71	63	93

Figure 12 : Evolution du Z-score Poids pour âge en fonction de la sévérité de la malnutrition à l'initiation du traitement antirétroviral, leDEA pWADA 2000-2012

Tableau 4 : Facteurs associés à une meilleure évolution de l'indicateur Poids pour âge : différences de Z-score moyen à l'initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 3 mois puis entre 3 et 24 mois. Cohorte leDEA pWADA, 2000-2012, N=3508

Variables	Evolution Poids pour âge (2 pentes)						Test des pentes global, p-value
	A l'initiation du TAR		Période 0-3 mois		Période 3-24 mois		
	Différence moyenne estimée du Z-score	P-value	Différence d'augmentation moyenne par mois du Z-score	P-value	Différence d'augmentation moyenne par mois du Z-score	P-value	
Groupe de référence* (estimations)	-0,74	<0,001	0,06	<0,001	0,01	0,22	
Classes d'âge		0,04		<0,001		<0,001	<0,001
2-5 vs 0-2 ans	0,04	(0,30)	-0,05	(<0,001)	-0,01	(0,01)	
5-10 vs 0-2 ans	-0,06	(0,18)	-0,10	(<0,001)	-0,01	(<0,001)	
Sexe (Filles vs Garçons)	0,02	0,48	0,01	0,46	0,00	0,97	0,74
Immunodépression pour âge †		0,01		0,64		0,93	0,53
Modérée vs Non	-0,17	(0,01)	0,01	(0,49)	0,00	(0,66)	
Sévère vs Non	-0,15	(0,01)	0,02	(0,08)	0,00	(0,55)	
Indéterminée vs Non	-0,18	(0,01)	0,02	(0,16)	0,00	(0,85)	
Malnutris à l'initiation		<0,001		<0,001		<0,001	<0,001
Modéré vs Non	-1,64	(<0,001)	0,11	(<0,001)	0,02	(<0,001)	
Sévère vs Non	-3,39	(<0,001)	0,28	(<0,001)	0,04	(<0,001)	
Indéterminé vs Non	-0,75	(<0,001)	-0,01	(0,88)	0,01	(0,05)	
Régime TAR (basé sur IPs vs INRTs)	-0,06	0,16	-0,03	0,01	0,00	0,32	0,05
Période d'initiation (2000-2004 vs 2005-2012)	0,13	0,02	0,00	0,77	0,00	0,41	0,64

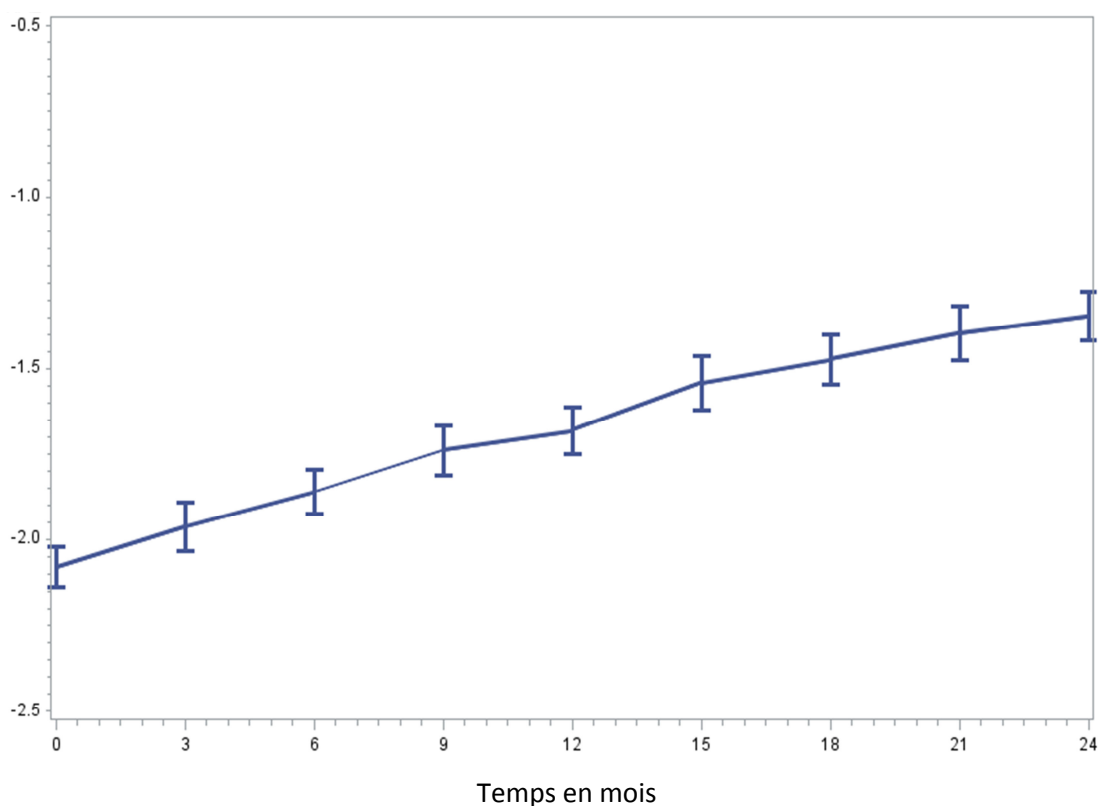
* Ajusté sur les centres cliniques, estimations du Z-score moyen à l'initiation et des pentes moyennes dans le groupe de référence. Les autres estimations du tableau correspondent à la différence de Z-score par rapport à la catégorie de référence.

† Modérée: %CD4=[15-25[ou CD4/μL=[350-499[, Sévère: %CD4<15 ou CD4/μL<350.

Evolution de l'indicateur Taille pour âge et facteurs associés

Le Z-score moyen de Taille pour âge a augmenté linéairement de 0,61 ET en 2 ans (figure 13). Le modèle multivarié a montré que, dans les 2 ans de traitement antirétroviral, les enfants les plus jeunes (0-2 ans) avaient une meilleure évolution que les enfants plus âgés (5-10 ans et 10-16 ans) ($p < 0,001$). Les enfants avec un retard de croissance modéré ou sévère à l'initiation avaient également une plus forte évolution de Z-score de Taille pour âge par rapport aux enfants non-malnutris (+0,03 et +0,06 ET respectivement, $p < 0,001$). Cependant, le Z-score moyen après 24 mois de TAR était encore sous le seuil de -2 ET chez les enfants avec un sévère retard de croissance à l'initiation (figure 14, tableau 5).

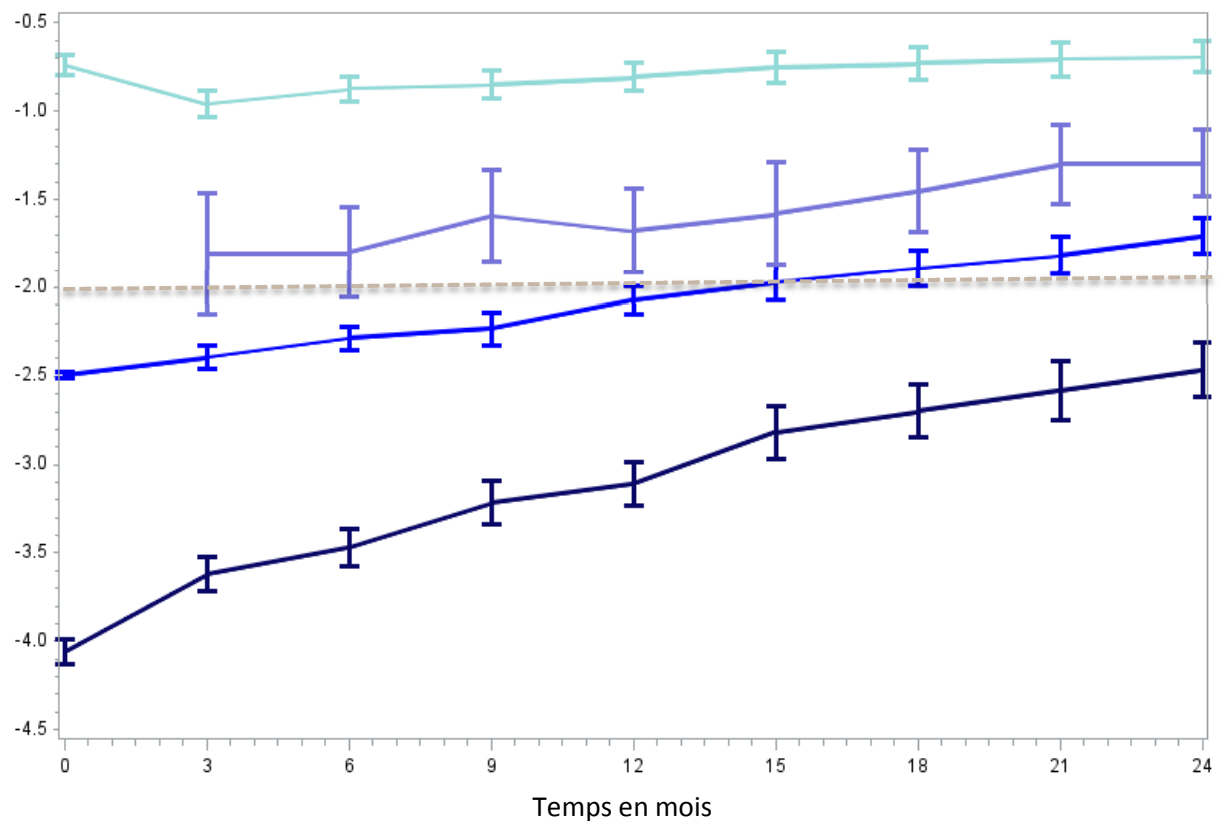
Z-score T/A



Malnutris à l'initiation du TAR	M0 (N= 3304)	M3 (N=1847)	M6 (N=2188)	M12 (N=1948)	M18 (N=1392)	M24 (N=1499)
Moyenne	-2,08	-1,96	-1,86	-1,68	-1,47	-1,35
IC95%	(-2,14 ; -2,02)	(-2,03 ; -1,89)	(-1,93 ; -1,80)	(-1,75 ; -1,62)	(-1,55 ; -1,40)	(-1,41 ; -1,28)
% <-2ET	52	48	47	40	33	29

Figure 13 : Evolution du Z-score de Taille pour âge dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral, Z-score moyen et prévalences de la malnutrition chronique, leDEA pWADA 2000-2012

Z-score T/A



Malnutris à l'initiation du TAR (N)	M0	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24
Non	1576	850	982	726	856	616	615	543	620
Modéré	837	440	498	376	450	311	323	286	321
Sévère	891	413	481	331	404	272	268	234	274
Non déterminé	-	144	227	176	238	175	186	203	284

Figure 14 : Evolution du Z-score Taille pour âge en fonction de la sévérité de la malnutrition à l'initiation du traitement antirétroviral, leDEA pWADA 2000-2012

Tableau 5: Facteurs associés à une meilleure évolution de l'indicateur Taille pour âge : différences de Z-score moyen à l'initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 24 mois. Cohorte leDEA pWADA, 2000-2012, N=3879.

Variables	Evolution du Taille pour âge			
	A l'initiation du TAR		Période 0-24 mois	
	Différence moyenne estimée du Z-score	P-value	Différence d'augmentation moyenne par mois du Z-score	P-value
Groupe de référence* (estimations)	-0,84	<0,001	0,00	0,83
Classes d'âge		0,02		<0,001
2-5 vs 0-2 ans	0,08	(0,12)	0,00	(0,10)
5-10 vs 0-2 ans	0,07	(0,17)	-0,02	(<0,001)
10-16 vs 0-2 ans	-0,06	(0,31)	-0,03	(0,001)
Sexe (Filles vs Garçons)	0,02	0,67	0,00	0,52
Immunodépression selon l'âge†		0,68		0,30
Modérée vs Non	-0,06	(0,35)	-0,01	(0,13)
Sévère vs Non	-0,03	(0,62)	-0,01	(0,10)
Indéterminée vs Non	-0,07	(0,29)	-0,01	(0,08)
Malnutris à l'initiation		<0,001		<0,001
Modéré vs Non	-1,65	(<0,001)	0,03	(<0,001)
Sévère vs Non	-3,13	(<0,001)	0,06	(<0,001)
Indéterminé vs Non	-1,12	(<0,001)	0,02	(<0,001)
Régime TAR (basé sur IPs vs INRTs)	-0,10	0,05	0,00	0,16
Période d'initiation (2000-2004 vs 2005-2012)	-0,05	0,40	0,00	0,87

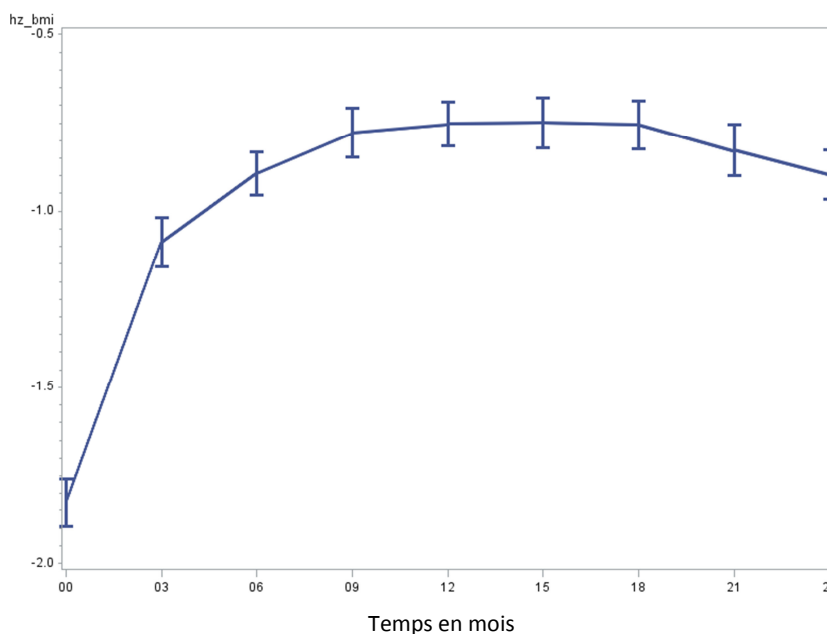
* Ajusté sur les centres cliniques, estimations du Z-score moyen à l'initiation et des pentes moyennes dans le groupe de référence. Les autres estimations du tableau correspondent à la différence de Z-score par rapport à la catégorie de référence.

† Modérée: %CD4=[15-25[ou CD4/μL=[350-499[, Sévère: %CD4<15 ou CD4/μL<350.

Evolution de l'indicateur Poids pour Taille/IMC pour âge et facteurs associés

Le Z-score moyen a augmenté globalement de 0,69 ET en 2 ans. Comme pour le Poids pour âge, on observait une évolution plus importante dans les 3 premiers mois de l'initiation du TAR que par la suite (0,46 ET) (figure 15). Un changement de pente à 3 mois a donc également été ajouté au modèle. Le modèle multivarié a montré que, durant les 2 ans de TAR, les enfants les plus jeunes (0-2 ans) avaient une meilleure évolution que les enfants plus âgés (5-10 ans et 10-16 ans dans les 3 premiers mois, et également plus que les 2-5 ans par la suite) ($p < 0,001$). Les enfants avec une malnutrition aiguë modérée et sévère à l'initiation du TAR avaient une forte évolution du Z-score dans les 3 premiers mois de TAR (+0,30 et +0,68 ET par mois en moyenne respectivement) ($p < 0,001$). Le Z-score continuait d'augmenter de façon significative par rapport aux non-malnutris entre 3 et 24 mois. Le Z-score moyen des enfants malnutris atteignait rapidement le seuil de -2 ET, contrairement au Z-score de Poids pour âge. A 24 mois, les enfants malnutris sévère à l'initiation avaient récupérés jusqu'à atteindre un Z-score similaire aux enfants malnutris modérés, légèrement inférieur à celui des enfants non-malnutris. De plus, dans les trois premiers mois de traitement, on note également une meilleure évolution du Z-score chez les enfants sévèrement immunodéprimés à l'initiation, par rapport aux enfants non-immunodéprimés ($p = 0,002$) (figure 16, tableau 6).

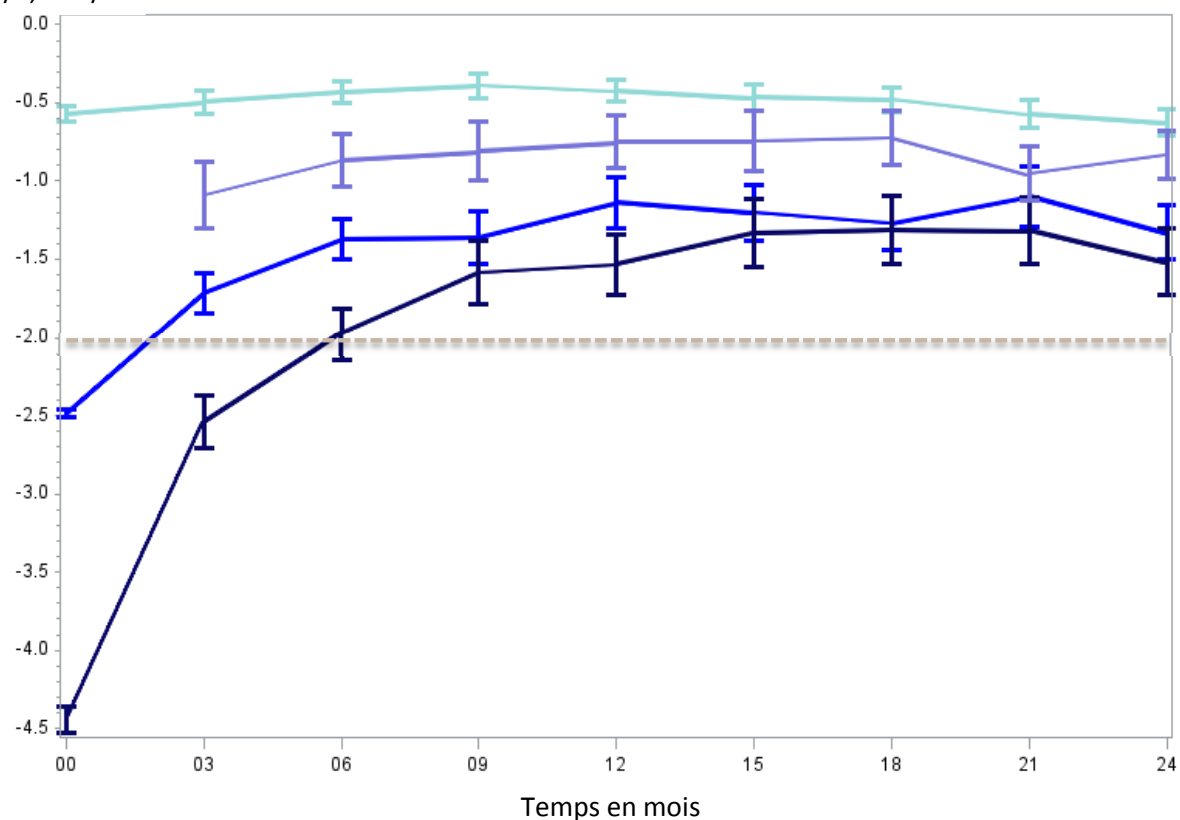
Z-score P/T, IMC/A



Malnutris à l'initiation du TAR	M0 (N=3148)	M3 (N=1777)	M6 (N=2146)	M12 (N=1916)	M18 (N=1387)	M24 (N=1290)
Moyenne	-1,82	-1,09	-0,89	-0,75	-0,75	-0,90
IC95%	(-1,89 ; -1,76)	(-1,16 ; -1,02)	(-0,95 ; -0,83)	(-0,81 ; -0,69)	(-0,82 ; -0,69)	(-0,96 ; -0,83)
%<-2 ET	40	24	19	16	15	17

Figure 15 : Evolution du Z-score de Poids pour Taille/IMC pour âge dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral, Z-score moyen et prévalences de la malnutrition aiguë, leDEA pWADA 2000-2012

Z-score P/T, IMC/A



Malnutris à l'initiation du TAR (N)	M0	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24
Non	1877	1004	1171	880	1045	745	763	652	652
Modéré	494	262	301	209	260	196	196	168	177
Sévère	777	297	370	265	316	214	209	192	192
Non déterminé	-	214	304	227	295	205	219	241	269

Figure 16 : Evolution du Z-score Poids pour Taille/ IMC pour âge en fonction de la sévérité de la malnutrition à l'initiation du traitement antirétroviral, leDEA pWADA 2000-2012

Tableau 6 : Facteurs associés à une meilleure évolution de l'indicateur Poids pour Taille/IMC pour âge : différences de Z-score moyen à l'initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 3 mois puis 3 et 24 mois. Cohorte leDEA pWADA, 2000-2012, N=3819

Variables	Evolution Poids pour Taille / IMC pour âge (2 pentes)						Test des pentes global, p-value
	A l'initiation du TAR		Période 0-3 mois		Période 3-24 mois		
	Différence moyenne estimée du Z-score	P-value	Différence d'augmentation moyenne du Z-score estimée	P-value	Différence d'augmentation moyenne du Z-score estimée	P-value	
Groupe de référence* (estimations)	-0,50	<0,001	0,06	0,10	0,02	0,02	
Classes d'âge		<0,001		<0,001		<0,001	<0,001
2-5 vs 0-2 ans	0,26	(<0,001)	0,00	(0,70)	-0,02	(<0,001)	
5-10 vs 0-2 ans	0,10	(0,08)	-0,10	(<0,001)	-0,02	(<0,001)	
10-16 vs 0-2 ans	-0,02	(0,73)	-0,18	(<0,001)	-0,02	(<0,001)	
Sexe (Filles vs Garçons)	0,00	0,98	0,02	0,15	0,00	0,25	0,21
Immunodépression pour âge †		0,01		0,01		0,19	0,29
Modérée vs Non	-0,15	(0,03)	0,04	(0,14)	0,00	(0,89)	
Sévère vs Non	-0,20	(<0,001)	0,08	(0,01)	0,00	(0,45)	
Indéterminée vs Non	-0,16	(0,01)	0,07	(0,02)	-0,01	(0,08)	
Malnutris à l'initiation		<0,001		<0,001		<0,001	<0,001
Modéré vs Non	-1,79	(<0,001)	0,30	(<0,001)	0,02	(<0,001)	
Sévère vs Non	-3,67	(<0,001)	0,68	(<0,001)	0,04	(<0,001)	
Indéterminé vs Non	-0,57	(0,14)	0,06	(0,63)	0,00	(0,32)	
Régime TAR (basé sur IPs vs INRTs)	0,09	0,07	-0,04	0,05	0,00	0,91	0,32
Période d'initiation (2000-2004 vs 2005-2012)	0,02	0,80	0,03	0,24	0,00	0,52	0,69

* Ajusté sur les centres cliniques, estimations du Z-score moyen à l'initiation et des pentes moyennes dans le groupe de référence. Les autres estimations du tableau correspondent à la différence de Z-score par rapport à la catégorie de référence.

† Modérée: %CD4=[15-25[ou CD4/μL=[350-499[, Sévère: %CD4<15 ou CD4/μL<350.

Ainsi, l'initiation du TAR s'accompagne d'une évolution significative de la croissance dans les deux premières années. Les formes de malnutrition associées à un déficit en poids (insuffisance pondérale et malnutrition aigüe) étaient corrigées plus facilement que le déficit en taille. Même après 2 ans de traitement, de nombreux enfants infectés par le VIH demeurent malnutris, notamment ceux avec un retard de croissance à l'inclusion. Parmi les facteurs associés, une initiation à un âge plus précoce du traitement antirétroviral permettait un meilleur gain en poids et en taille. De même, les enfants les plus sévèrement malnutris à l'inclusion avaient la plus forte évolution mais ne rattrapaient pas forcément une croissance normale pour leur âge après deux ans de TAR. Dans les 3 premiers mois de traitement, les enfants initiant un TAR à base d'IP avaient une plus faible évolution du Poids pour âge que les enfants recevant un TAR à base d'INRTs. Sur cette même période, les enfants sévèrement immunodéprimés avaient une meilleure évolution du Poids pour Taille/IMC pour âge. On peut supposer que cette forme de malnutrition est associée à un déficit immunitaire chez l'enfant. Corrigée grâce au TAR, il s'accompagne alors d'une meilleure récupération sur le plan nutritionnel.

Quels que soient l'indicateur anthropométrique et la durée de TAR étudiés, on retrouve toujours un effet de l'âge sur la récupération nutritionnelle, avec de meilleurs résultats pour les enfants de 0-2 ans à l'initiation du traitement. Ces travaux sont en cours de valorisation. Dans le cadre du projet MONOD, nous avons pu étudier spécifiquement l'évolution de la croissance dans cette tranche d'âge, en étudiant l'association avec plus de facteurs potentiels chez des enfants débutant leur TAR avant l'âge de deux ans.

4.2.1.2. Dans la cohorte thérapeutique du projet MONOD

Les résultats préliminaires ont été valorisés lors du 7^{ème} Workshop International sur le VIH pédiatrique à Vancouver, Canada, en 2015, ainsi qu'à la 8^{ème} conférence AFRAVIH à Bruxelles, Belgique, en 2016. L'article sur les données nutritionnelles et métaboliques dans la cohorte MONOD est actuellement en soumission à Clinical Infectious Diseases. La version de cet article est proposée ci-dessous.

4.2.1.2.1. Article nutrition MONOD en cours de soumission

Malnutrition, growth response and metabolic disorders within the first 24 months of ART initiation in HIV-infected children treated before the age of two years in West Africa

Julie Jesson¹, Désiré L. Dahourou^{1,2}, Madeleine Amorissani Folquet³, Karen Malateste¹, Caroline Yonaba⁴, Marie-Sylvie N’Gbeche⁵, Sylvie Ouégraogo⁶, Véronique Mea-Assande⁴, Clarisse Amani-Bossé⁷, Stéphane Blanche⁸, Marguerite Timité-Konan⁹, Valériane Leroy¹⁰; for the MONOD ANRS 12206 Study Group.

¹Inserm U1219, University of Bordeaux, Institut de Santé Publique, d’Epidémiologie et Développement (ISPED), Bordeaux, France.

² MONOD Project, ANRS 12206, Centre de Recherche Internationale pour la Santé, Ouagadougou, Burkina Faso.

³ Paediatric Department, Centre Hospitalier Universitaire of Cocody, Abidjan, Côte d’Ivoire.

⁴ Paediatric Department, Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo, Burkina Faso

⁵ Centre de Prise en charge de Recherche et de Formation (CePreF-enfants), Abidjan, Côte d'Ivoire

⁶ Paediatric Department, Centre Hospitalier Universitaire Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso

⁷ PACCI Programme, Site ANRS, Projet Monod, Abidjan, Côte d’Ivoire.

⁸ EA 8, Université-Paris Descartes ; Immunology, Hematology, rhumatologie Unit, Hopital Necker Enfants Malades-Assistance Publique Hopitaux de Paris.

⁹ Paediatric Department, Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, Abidjan, Côte d’Ivoire.

¹⁰ Inserm U1027, University Paul Sabatier Toulouse 3, Toulouse, France

Keywords: children; HIV infection; growth; antiretroviral therapy; West Africa

Running title: Growth and metabolic disorders on ART (38 char/40)

Corresponding author: Julie Jesson

Institution: Inserm U1219 – Bordeaux Population Health, Research Team IDLIC – Infectious Diseases in Low-Income Countries.

Mailing address: ISPED - University of Bordeaux, 146 rue Léo Saignat - CS61292, 33076 Bordeaux Cedex, France

Tel: +33(0)5 57 57 56 57 / +33(0)6 83 61 92 27

e-mail : Julie.Jesson@isped.u-bordeaux2.fr

Summary (40/40 words)

Among young West-African HIV-infected children initiating a lopinavir-based antiretroviral therapy (ART), high rates of malnutrition were found, but were mainly reversed within the first two years of ART. In the same time, ART was associated with an increase of hypercholesterolemia.

Abstract (250/250 words)

Background: We described baseline malnutrition, growth evolution and metabolic disorders within the first 24 months of lopinavir-based antiretroviral therapy among children early initiated on ART in Burkina Faso (BF) and Côte d'Ivoire (CI).

Methods: HIV-1-infected children <2 years were initiated on ART, as part of the MONOD ANRS 12206 project. Weight-for-age, Height-for-age and Weight-for-height Z-scores (WAZ, HAZ, WHZ) defined malnutrition (Z-score <-2 Standard Deviations [SD]), using WHO growth references. Malnutrition at baseline was studied using a multivariate logistic regression and growth evolution within the 24 first months of ART using linear mixed models. Biological data were collected every 6 months

Results: Between 2011 and 2013, 161 children were enrolled: 64% were from Abidjan, 54% were girls. At ART initiation, median age was 13.6 months [IQR 7.7; 18.4], 53% were underweight (WAZ), 51% were stunted (HAZ), and 36% were wasted (WHZ). Overall, malnutrition at baseline was more likely for children living in BF vs CI, those never breastfed, the oldest (12-24 months), and with a low birth weight. Growth improvement occurred mainly within the first 6 months on ART and was greater for the most severely malnourished children at baseline, with 8% to 32% remaining malnourished after 24 months. ART initiation was associated with an increase of hypercholesterolemia and a decrease of anemia and hypoalbuminemia in the first 24 months.

Conclusions: Prevalence of malnutrition was high before ART initiation. Even if growth improved, a part of children remained malnourished even after 2 years of ART, highlighting the need of nutritional interventions.

Main text (3000/3000)

Introduction

Healthcare of HIV-infected children in resource-limited settings faces several challenges. One of them is malnutrition (1,2). In 2014, 3.2 million children were infected by HIV, with 91% of them living in sub-Saharan Africa, and only 24% of them on antiretroviral therapy (ART) (3). Malnutrition is an additional burden for these children, affecting 15%, with 99 million of children <5 years worldwide (4), and is responsible of nearly half of under-five deaths globally, resulting in 3.1 million deaths each year (5,6). Malnutrition can also lead to poor development, with cognitive and psychomotor retardation (7). Nutrition care in the first two years of life is especially important to reduce further detrimental consequences on adult health (8). Malnutrition is also a frequent co-morbidity among HIV-infected children and is associated with a high risk of morbidity and mortality (9,10). More than 50% of children was underweight or stunted at ART initiation in studies conducted in several settings in sub-Saharan Africa (11-17). Among HIV-infected children, early pediatric HIV care, including ART initiation, is needed to reduce morbidity and mortality risk (18).

However, despite the WHO guidelines promoting early ART in resource-limited settings, ART initiation is still delayed, occurring at a median age of five years in the field reality (19). So, malnutrition and HIV infection are both major issues in children living in resource-limited settings, and need to be treated as soon as possible, even more that there are linked together in a vicious circle (1). Even among ART-treated children, malnutrition rates remained still high, reaching 42% in a multi-center study conducted in West and Central Africa (20). ART initiation can help to resolve malnutrition, but we hypothesize that a better improvement is obtained for children early initiated on ART compared with those initiated at older ages (11,15,17,21-24).

So, early ART initiation, associated with a greater survival and clinical evolution (18,25), is also associated with a greater growth reconstitution. However, still few studies have focused on nutrition among children early initiated on ART (16), and, as our knowledge, no study has been conducted in West Africa, whereas the context of HIV epidemic and malnutrition differs from the other sub-regions (3,26). In Burkina Faso (BF) and Côte d'Ivoire (CI), respectively 13 000 and 42 000 children < 15 years were estimated to be HIV-infected in 2014 according to UNAIDS estimates (3). Prevalence of underweight, stunting and wasting among children <5 years in 2012 were respectively 24%, 33% and 11% in BF, and 16%, 30% and 8% in CI (27).

Furthermore, metabolic disorders are common among HIV-infected children, depending on ART initiation, switching, and ART regimen with important changes in lipid profiles for example, and increasing risk of long-term morbidity (28-30). In West-Africa, it is important to document the metabolic profile in children early initiated on ART.

The objective of this study was to analyze malnutrition at ART initiation, growth evolution and the metabolic disorders over the first two years of ART among HIV-infected children initiated on ART before the age of two in West Africa.

Methods

Study design and study population

This study was part of the MONOD-ANRS-12026 study aimed i/ to evaluate the implementation of an early antiretroviral treatment based on lopinavir before the age of two, and ii/ to conduct a phase-3 non-inferiority open-label randomised clinical trial in Abidjan (CI) and Ouagadougou (BF) (ClinicalTrial.gov registry: NCT01127204). Between 2011 and 2013, all eligible children diagnosed with confirmed HIV-infection (DNA-PCR) before the age of two, ART-naïve except for Prevention of Mother-to-Child Transmission (PMTCT), with both parents' consent were included and followed in the University Hospital Centers (CHU) Charles de Gaulle and Yalgado Ouedraogo in Ougadougou, , and CEPREF and FSU Abobo Avocatier in Abidjan. All participants were initiated on a twice-daily LPV/r-based-ART combined with cotrimoxazole prophylaxis and therapeutic education for 12

months, except for those with tuberculosis at inclusion who received an EFV-based therapy. Those on LPV/r in virological success (HIV-1-RNA viral load [VL]<500 copies/mL, confirmed) after 12-15 months were randomised in two arms: once-daily ABC-3TC-EFV (EFV) versus continuation of the twice-daily AZT or ABC-3TC-LPV/r (LPV) for another 12 months, while those in failure remained on LVP/r. Details on the main outcomes of the trial are published elsewhere (31).

For this sub-study, all children initiated on ART in the above project, with available data on weight and height at ART initiation, were included. There was no additional nutritional support at the time of the trial in any participating center, except for children with severe malnutrition who were hospitalized in nutrition rehabilitation units according to the national guidelines.

The trial was approved by ethical review boards of BF and CI, and the caregivers of participating children signed an informed-consent form before the start of the study.

Variables and data management

Each participant was followed monthly, with measurement of weight and height at each visit. Data collected at inclusion were socio-demographic data, such as age, sex, main caregiver, orphanhood, access to electricity, safe water and fridge, current and history of breastfeeding practices, clinical data such as WHO stage, biological data such as hemoglobin, CD4 percentage, viral load, lipase, cholesterol, triglyceride, albumin, and glycaemia. Viral load was measured every 3 months and other biological data every 6 months. Immunodeficiency for age was defined as severe if CD4%<15 and as moderate if CD4% = [15–25] (32). Malnutrition was defined by anthropometric indicators, expressed in Z-scores, and constructed with the 2006 WHO growth charts (33): Weight-for-age (WAZ) for underweight, Height-for-age (HAZ) for stunting and Weight-for-Height (WHZ) for wasting. Head circumference-for-age (HCZ) and Mid-Upper arm circumference for age (MUACZ) were also assessed. A Z-score <-2 Standard Deviations (SD) correspond to malnutrition, with severe form at a Z-score<-3 SD. Z-scores were calculated using WHO Anthro Software (version 3.2.2, January 2011). For the metabolic data, abnormal rates were defined as grades, from I to IV, using the AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events (34).

Statistical analyses

Baseline characteristics at ART initiation were compared by country using the Pearson χ^2 test for categorical variables and the Kruskal–Wallis test for continuous variables.

Prevalence of malnutrition at ART initiation was determined for each anthropometric indicator, and factors associated with malnutrition were investigated with logistic regression models. Variables were selected with a p-value<0.25 in univariate analysis then a step-down procedure in multivariate analysis. All results were adjusted for age, sex, country, immunodeficiency by age and viral load at ART initiation.

Growth evolution within the first 24 months was assessed running linear mixed models, with random intercept, slope for time and unstructured variance-covariance matrix. For WAZ and WHZ evolution, a spline term was added at six months to take into account the change of slope at this period. Variables were selected as for the logistic regression models. Analyses were adjusted on sex, age, country, immunodeficiency for age, viral load, breastfeeding practices and severity of malnutrition at ART initiation. Metabolic parameters were measured each six months and compared to the value at ART initiation using McNemar test for categorical variables and Student test for paired samples for continuous variables. All analyses were conducted using SAS[®] V 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)

Results

Characteristics at ART initiation, prevalence of malnutrition and associated factors

From May 2011 to January 2013, in the context of low early infant diagnosis coverage, 226 children screened for HIV-infection met the inclusion criteria. Among them, 161 (71%) children were enrolled in the initial cohort and in this sub-analysis. Five children had a diagnosis of tuberculosis and initiated on EFV. Main reasons for not being enrolled were refusal (12%), death (10%) and false positive (4%). Among these 161 children, 103 (64%) were from CI, sex-ratio was 0.85. At ART initiation, median age was 13.7 months (Interquartile Range [IQR]=7.7-18.4), 30% were severely immunodeficient and 62% were at an advance WHO clinical stage (3 or 4). Mean log viral load was 6.1/mL (Standard Deviation SD 1.1). Some characteristics differed by country: children from BF were more severely ill, they were more often severely immunodeficient ($p=0.008$), with higher viral load and at advanced WHO clinical stage ($p<0.001$) compared with CI. They had also less access to electricity, tap water and fridge at home ($p<0.001$) (Table 1).

At ART initiation, 53% were underweight (Confidence Interval 95%=46-61), with severe form for 67% of them; 52% were stunted (CI95%=44-59), with severe form for 59% of them; and 36% were wasted (CI95%=29-43), with severe form for 48% of them. Rates of malnutrition were much higher in BF than in CI ($p<0.001$), with up to three-quarter of underweight children in BF vs 40% in CI (Table 1).

At ART initiation, children from BF had about three-time higher odds to be malnourished compared to children from CI, adjusted on co-variables. Overall, children aged 12-24 months were at higher odds of being malnourished compared with children aged less than 6 months at ART initiation. A high viral load at ART initiation ($>6\log$) and low birth weight ($<2500\text{g}$) were associated with a higher odd to be underweight or stunted. Children who have not been breastfed were at higher odds to be underweight compared with children breastfed less than 12 months (adjusted Odds Ratio aOR=6.76, CI95%=1.71-26.77). Sex and immunodeficiency by age were not associated to any type of malnutrition. (Table2)

24-month evolution of growth and associated factors

Weight-for-Age evolution

WAZ improved during the first two years of ART, resulting in a reduction of the prevalence of underweight from 53.4% at ART initiation to 20.2% at 24 months (fig1). Improvement was higher in the first 6 months of ART, with an estimated monthly mean increase of 0.12 SD, than for the 6-24 months period with an estimated monthly mean increase of 0.02 SD (Table 3a). Adjusted on co-variables, evolution of WAZ within the first 6 months differed by country and severity of malnutrition, with significantly better increase for children from BF (+0.06 SD, p-value=0.029) and for those severely underweight at ART initiation (Severely vs non-underweight: +0.24 SD by month, p<0.001, Moderately vs non-underweight: +0.13 SD by month, p<0.001). After 6 months of ART, evolution of WAZ was greater only for severely underweight children compared to non-underweight children at ART initiation (+0.03 SD, p-value<0.001) (Table 3a).

Height-for-Age evolution

HAZ improved linearly during the first two years of ART, with an estimated monthly mean increase of 0.03 SD (p<0.001) (Table 3b). After 24 months on ART, 31.8% of children were still stunted (fig1). Adjusted on co-variables, evolution of HAZ differed according to the severity of malnutrition, with, as previously, greater increase for children stunted at ART initiation (Severely vs non-stunted: +0.07 SD by month, p<0.001, Moderately vs non-stunted: +0.02 SD by month, p=0.013) (Table 3b).

Weight-for-Height evolution

WHZ improved during the first two years of ART, with a high reduction on the prevalence of wasting, from 36.0% at ART initiation to 7.8% at 24 months (fig1). Improvement was greater in the first 6 months of ART, with an estimated monthly mean increase of 0.12 SD, than for the 6-24 months period with an estimated monthly mean increase of 0.02 SD (Table 3a). Adjusted on co-variables, evolution of HAZ in the first 6 months of ART differed by age and severity of malnutrition, with lower improvement for children aged <6 months at ART initiation compared with children aged 12-24 months (-0.13 SD, p-value=0.006), and greater increase for children wasted at ART initiation (Severely vs non-wasted: +0.33 SD by month, p<0.001, Moderately vs non-wasted: +0.19 SD by month, p<0.001). After 6 months of ART, evolution of WHZ was better for severely wasted children compared to non-wasted children at ART initiation (+0.04 SD, p-value=0.008) (Table 3c).

Biological abnormalities

At ART initiation, 7.7% of children had hypercholesterolemia. This rate increased significantly in the 24 months (p<0.001), reaching 37.6% at M24. By contrast, other rates of biological adverse events decreased significantly in the first 24 months on ART: from 49.5% to 0% for hypoalbuminemia; and from 80.7% to 21.1% for anemia (hemoglobin<10 g/mL) (p<0.001). Only 3% of children had an abnormal high rate of lipase at ART initiation. Mean triglycerides level was normal at ART initiation for 98% of children and decreased during follow-up. Hypoglycemia decreased from 8.6% at M0 to

3.6% at M12 ($p=0.046$). Hyperglycaemia was stable throughout the follow-up, between 2.6% to 5.8% (table 4). There was no difference for the evolution biological markers according to the group of randomization. At ART initiation, children stunted had more often hypoglycaemia than those non-stunted (7.3% vs 1.3%, $p=0.010$), and none of wasted children had hypercholesterolemia ($p=0.004$). There was no difference for biological data at M24 between malnourished and non-malnourished children.

Conclusion

Malnutrition was highly prevalent among these West-African HIV-infected children initiated on ART before two years of age, from one third to half of them depending on the type of malnutrition. Malnutrition was more frequent for older children (12-24 vs <6 months), those from BF, with a high viral load and low birth weight. Growth evolved positively, mainly within the first 6 months on ART, with greater improvement for those severely malnourished at baseline, and regardless of the HIV disease severity and ART regimen and switching. Chronic malnutrition was however the most difficult type of malnutrition to reverse, with still more than 30% of children stunted even after two years of ART. In addition, ART initiation was accompanied by impairment on lipid profiles, with high rate of hypercholesterolemia after two years of ART, but with improvement of hemoglobin and albumin normal values. This evolution was not different according to ART regimen or nutritional deficiency at ART initiation.

Malnutrition is indeed an important burden for HIV-infected children, with two- to three-time higher rates of malnutrition in our study population than in the general population of children <5 years in the same countries. These high prevalences of malnutrition at ART initiation were already seen in other studies (11,15-20), such as in South-African children from the same age group (16) and in Nigeria (35). Underweight and stunting at ART initiation were related to an advanced HIV infection, with high viral load, not breastfed and low birth weight. Indeed, chronic malnutrition can result from repeated infections and early nutritional deficiency in the first months of life. Wasting, corresponding to acute malnutrition, was higher in Burkina Faso, where children were in a worse socio-economical context in our study, and was not related to the HIV status or characteristics at birth. Growth evolved after ART initiation independently of the HIV disease advancement, and breastfeeding practices. Severely malnourished children had the greater gains. Those who were severely wasted reached the same mean values at 24 months than moderately and non-wasted children at ART initiation, on the contrary of severely underweight and stunted children who had more difficulties to reach normal values and to be at similar levels at 24 months than moderately and non-malnourished children at ART initiation. Similar evolutions were found in the study cited above in South Africa (16) for WAZ and HAZ and in a recent systematic review (36). On these studies and another one (11), younger age was associated with greater growth improvements, whereas in our study, may be due to the lack of

age variability, age was not associated with WAZ and HAZ evolution, and older children had better WHZ improvements in the first 6 months of ART.

ART initiation was accompanied by changes in metabolic profiles, especially with an increase of cholesterol levels, commonly seen among HIV-infected children on ART. Triglycerid levels did not increase a lot in our study at the contrary of what is reported elsewhere (37-39). No differences on the evolution of lipid profiles have been observed depending on ART regimen in this trial, whereas PI-based regimen was associated with worse lipid profiles, compared to regimen based on efavirenz or nevirapine on other studies (37, 40-43). Prevalence of anemia was high at ART initiation. It is indeed a common complication of HIV infection (44), which can be reversed with ART. A study conducted in Nigeria among young children found similar rates of anemia and hypoalbuminemia among non-treated HIV-infected children (35). Hypoalbuminemia, marker of renal impairment, associated with a higher risk of cardiovascular disease and mortality, was high before ART initiation but was reversed entirely in two years of ART in our study. No hypoalbuminemia among ART-treated HIV-infected children was also found in Nigeria (46), whereas persistent hypoalbuminemia was measured in Tanzania (47) Few patients had abnormal glucose levels, as reported in elsewhere (42,43).

As part of a clinical trial, this sub-study provided original data on metabolic markers usually not collected routinely. Also, there was a regular monitoring with repeated measurements of viral load, weight and height, which are not fully available and often incomplete in pediatric HIV care in resource-limited settings.

Our work contains also some limitations. Indeed, children involved in this study lived all in urban areas, where food is more available and the standard of care maybe higher than in rural areas. These could have led to an underestimation of the prevalence of malnutrition among HIV-infected children in West Africa. Moreover, even if no routine nutritional support was provided during the study, a sustained follow-up could have help to a better evolution of anthropometric indicators on ART, compared to children enrolled in standard pediatric HIV care in these settings. Finally, the study sample was quite small, and specific nutritional data could have been valuable, such as data on dietary of the children and food insecurity on their household. Data on insulin resistance would also bring more information.

To conclude, growth on ART improve whatever the HIV disease advancement, suggesting that management of malnutrition could be easy to implement with a regular assessment of anthropometric indicators and an adapted nutritional support if necessary. Furthermore, ART treatment can also lead to an alteration of the metabolism, with high lipid profiles especially. These modifications are concerning, because it could lead to a higher cardiovascular risk in the long-term, and needs to be further investigated, above all among children treated early and with a lifelong ART treatment. Growth and metabolism have to be managed regularly among ART-treated children to avoid ART adverse events and improve their quality of life.

Table 1: Characteristics at ART initiation of children included in the MONOD project, according to the country. N=161

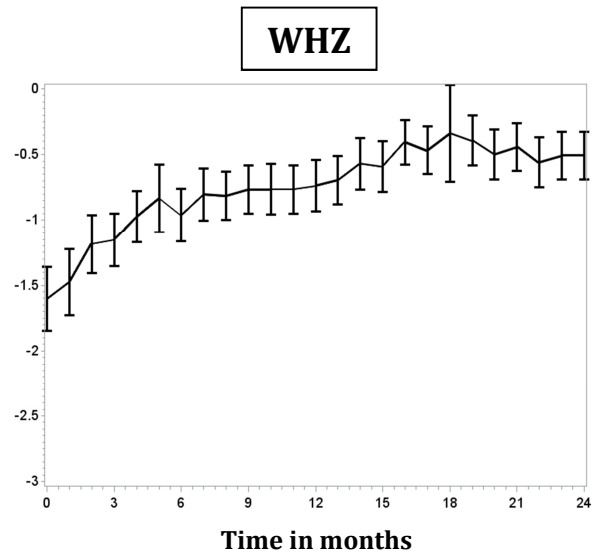
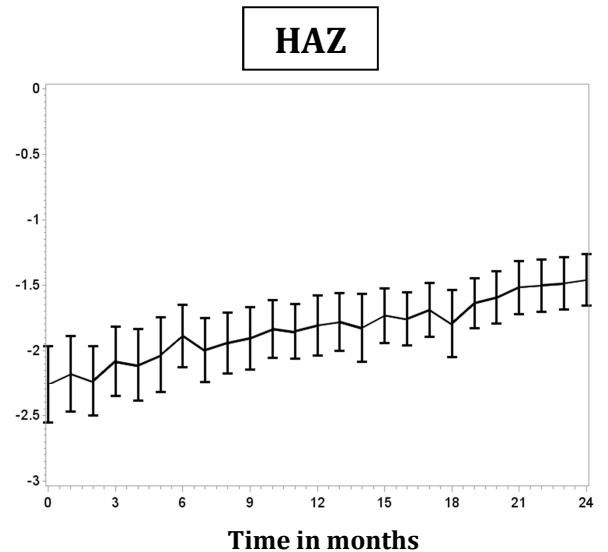
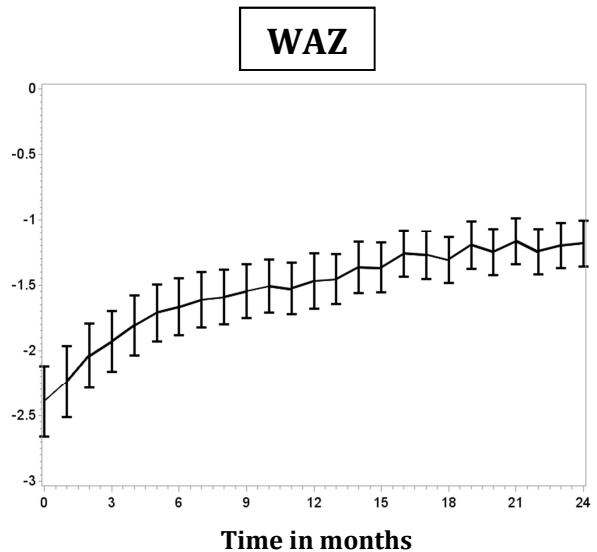
Variables at baseline	Total (N=161)		Burkina Faso (N=58)		Côte d'Ivoire (N=103)		p-value*
	N	%	N	%	N	%	
Age groups (months)							0.227
< 6	25	15.5	5	8.6	20	19.4	
[6-12[45	28.0	15	25.9	30	29.1	
[12-18[45	28.0	18	31.0	27	26.2	
[18-24[46	28.6	20	34.5	26	25.2	
Girls	87	54.0	34	58.6	53	51.5	0.381
Immunodeficiency for age							0.008
No	50	31.1	12	20.7	38	36.9	
Moderate (CD4% = [15–25[)	61	37.9	19	32.8	42	40.8	
Severe (CD4% < 15)	49	30.4	26	44.8	23	22.3	
Missing	1	0.6	1	1.7	0	0.0	
Viral load > 6 log cp/mL (n=160/58/102)	102	63.7	45	77.6	57	55.8	<0.001
WHO clinical stage 3-4	100	62.1	51	87.9	49	47.6	<0.001
Mother main caregiver	132	82.0	39	67.2	93	90.3	<0.001
Orphan	14	8.7	2	3.4	12	11.7	0.076
PMTCT prophylaxis (maternal)	95	59.0	33	56.9	62	60.2	0.683
PMTCT prophylaxis (neonatal)	95	59.0	35	60.3	60	58.3	0.796
Breastfeeding							<0.001
No breastfed	22	13.7	5	8.6	17	16.5	
< 12 months	53	32.9	10	17.2	43	41.7	
≥ 12 months	86	53.4	43	74.1	43	41.7	
Low birth weight (<2500 g) (n=151/54/97)	35	23.2	12	22.2	23	23.7	0.835
Electricity at home	120	74.5	22	37.9	98	95.1	<0.001
Tap water at home	108	67.1	21	36.2	87	84.5	<0.001
Fridge at home	36	22.4	7	12.1	29	28.2	<0.001
Malnutrition							
WAZ <-2 SD	86	53.4	44	75.9	42	40.8	<0.001
HAZ <-2 SD	83	51.6	41	70.7	42	40.8	<0.001
WHZ <-2 SD	58	36.0	32	55.2	26	25.2	<0.001
MUACZ <-2 SD (n=159/ 57/102)	71	44.7	33	57.9	38	37.2	0.012
HCZ <-2 SD (n=158/56/102)	50	31.6	20	35.7	30	29.4	0.415

* Chi-squared test; PMTCT= Prevention for Mother-To-Child Transmission, WAZ= Weight for Age Z-score, HAZ = Height for Age Z-score, WHZ = Weight for Height Z-score, MUACZ= Mid-Upper Arm Circumference Z-score, HCZ=Head Circumference Z-score, SD= Standard Deviations.

Table 2: Associated factors to malnutrition (Z-score<-2 SD) at ART initiation (adjusted logistic regression model), MONOD project, N=161

Variables at M0	WAZ			HAZ			WHZ		
	aOR	CI95%	p-value	aOR	CI95%	p-value	aOR	CI95%	p-value
Girls/Boys	0.68	[0.30-1.52]	0.344	1.14	[0.49-2.62]	0.762	0.78	[0.38-1.59]	0.491
Age groups (months) (<6)			0.012			<0.001			0.061
[6-12[1.80	[0.48-6.78]		2.80	[0.65-12.11]		1.66	[0.45-6.17]	
[12-24[5.09	[1.48-17.43]		13.11	[3.30-52.05]		3.41	[1.01-11.5]	
Country (BF vs CI)	4.36	[1.79-10.65]	0.001	2.71	[1.11-6.64]	0.029	3.08	[1.46-6.53]	0.003
Immunodeficiency for age (/no)			0.106			0.333			
Moderate (CD4% = [15–25[)	0.40	[0.15-1.08]		0.64	[0.23-1.77]		0.66	[0.28-1.57]	
Severe (CD4% < 15)	0.98	[0.35-2.70]		1.38	[0.45-4.20]		0.72	[0.29-1.80]	
Viral load (>6 log vs ≤ 6 log)	2.92	[1.25-6.81]	0.013	4.89	[1.88-12.72]	0.001	2.17	[1.00-4.74]	0.051
Low birth weight (<2500g vs ≥2500g)	4.40	[1.58-12.30]	0.005	6.39	[2.01-20.33]	0.002			
Breastfeeding (<12 months)			0.024						
Non breastfed	6.76	[1.71-26.77]		-	-		-	-	
≥ 12 months	1.49	[0.60-3.70]		-	-		-	-	

WAZ= Weight-for-Age Z-score, HAZ= Height-for-Age Z-score, WHZ= Weight-for-Height Z-score, aOR= adjusted Odds Ratio, CI95%= Confidence Interval at 95%, BF= Burkina Faso, CI= Côte d'Ivoire



	M0	M6	M12	M24
N	161	148	142	129
Median	-2.35	-1.71	-1.37	-1.04
(IQR)	(-3.53 ; -1.10)	(-2.32 ; -0.85)	(-2.09 ; -0.74)	(-1.82 ; -0.53)
% malnutrition	53.4	37.2	25.4	20.2

	M0	M6	M12	M24
N	161	148	141	129
Median	-2.07	-1.74	-1.86	-1.50
(IQR)	(-3.37 ; -1.29)	(-2.82 ; -1.11)	(-2.46 ; -0.96)	(-2.23 ; -0.74)
% malnutrition	51.6	42.6	42.6	31.8

	M0	M6	M12	M24
N	161	148	141	129
Median	-1.44	-0.86	-0.69	-0.58
(IQR)	(-2.52 ; -0.57)	(-1.64 ; -0.14)	(-1.34 ; -0.07)	(-1.17 ; 0.20)
% malnutrition	36.0	20.3	11.3	7.8

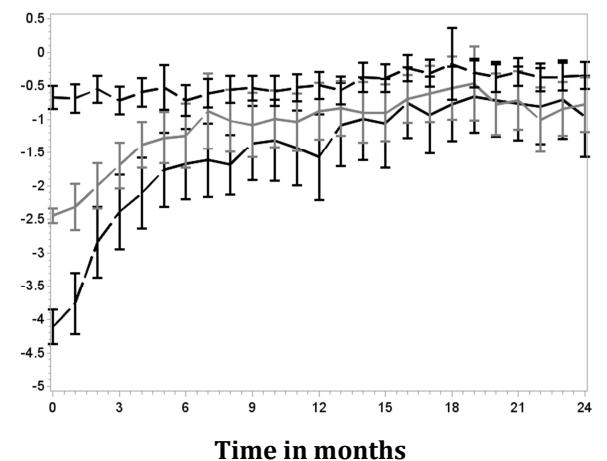
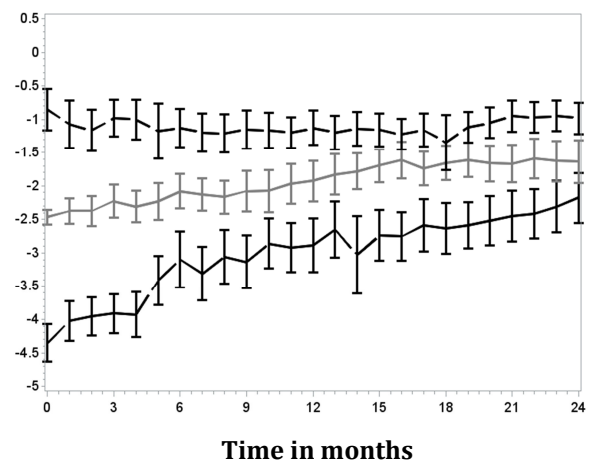
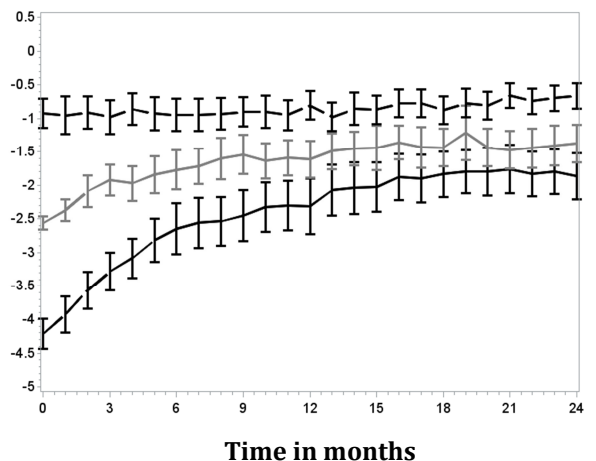


Figure 1: Evolution of anthropometric indicators in the first 24 months of ART, expressed in Z-scores: mean evolution, median Z-scores and prevalence of malnutrition at M0, M6, M12 and M24, and mean evolution according to the severity of malnutrition at ART initiation (below). From left to right: Weight-for-Age (WAZ), Height-for-Age (HAZ), and Weight-for-Height (WHZ).

Table 3a: Differences in adjusted estimates of mean slopes in Z-score unit by month, after ART initiation, for WAZ (n=161).

Variables	WAZ					
	Mean difference at M0	p-value	Mean change by month, 0-6 months	p-value	Mean change by month, 6-24 months	p-value
Ref group (estimates, SE)	-0,53 (0,19)	0,007	0,01 (0,04)	0,781	0,01 (0,01)	0,364
Sex (Girls vs Boys)	-0,22 (0,13)	0,076	-0,04 (0,02)	0,089	0 (0,01)	0,049
Age groups (months)		0,513		0,758		0,569
<6 vs 12-24	0,18 (0,2)	0,365	-0,01 (0,04)	0,885	-0,01 (0,01)	0,452
6-12 vs 12-24	-0,06 (0,15)	0,674	0,02 (0,03)	0,511	-0,01 (0,01)	0,354
Country (BF vs CI)	-0,16 (0,15)	0,276	0,06 (0,03)	0,029	0,01 (0,01)	0,377
Immunodeficiency for age		0,510		0,832		0,876
Moderate vs No	-0,18 (0,15)	0,249	0,01 (0,03)	0,726	0 (0,01)	0,635
Severe vs No	-0,12 (0,16)	0,490	-0,01 (0,03)	0,805	0 (0,01)	0,944
Viral load (>6 log vs <= 6 log)	-0,32 (0,13)	0,018	0,01 (0,03)	0,702	0,01 (0,01)	0,052
Breastfeeding		0,773		0,689		0,973
Non breastfed vs <12 months	-0,15 (0,22)	0,493	-0,01 (0,04)	0,864	0 (0,01)	0,820
≥ 12 months vs <12 months	-0,07 (0,15)	0,638	-0,02 (0,03)	0,402	0 (0,01)	0,957
Malnutrition		<0,001		<0,001		<0,001
Moderate vs No	-1,35 (0,19)	<0,001	0,13 (0,04)	<0,001	0 (0,01)	0,739
Severe vs No	-3,06 (0,15)	<0,001	0,24 (0,03)	<0,001	0,03 (0,01)	<0,001

Table 3b: Differences in adjusted estimates of mean slopes in Z-score unit by month, after ART initiation, for HAZ (n=161).

Variables	HAZ			
	Mean difference at M0	p-value	Mean change by month, 0-24 months	p-value
Ref group (estimates, SE)	-0,86 (0,22)	<0,001	0 (0,01)	0,815
Sex (Girls vs Boys)	-0,1 (0,14)	0,485	-0,01 (0,01)	0,227
Age groups (months)		0,089		0,190
<6 vs 12-24	0,5 (0,23)	0,029	-0,01 (0,01)	0,480
6-12 vs 12-24	0,09 (0,17)	0,599	-0,01 (0,01)	0,069
Country (BF vs CI)	-0,06 (0,16)	0,700	0 (0,01)	0,829
Immunodeficiency for age		0,275		0,697
Moderate vs No	-0,09 (0,17)	0,613	0,01 (0,01)	0,425
Severe vs No	-0,28 (0,18)	0,118	0,01 (0,01)	0,511
Viral load (>6 log vs <= 6 log)	-0,29 (0,15)	0,057	0,01 (0,01)	0,106
Breastfeeding		0,175		0,995
Non breastfed vs <12 months	-0,21 (0,24)	0,388	0 (0,01)	0,936
≥ 12 months vs <12 months	-0,31 (0,17)	0,063	0 (0,01)	0,925
Malnutrition		<0,001		<0,001
Moderate vs No	-0,86 (0,2)	<0,001	0,02 (0,01)	0,013
Severe vs No	-2,53 (0,17)	<0,001	0,07 (0,01)	<0,001

Table 3c: Differences in adjusted estimates of mean slopes in Z-score unit by month, after ART initiation, for WHZ (n=161).

Variables	WHZ					
	Mean difference at M0	p-value	Mean change by month, 0-6 months	p-value	Mean change by month, 6-24 months	p-value
Ref group (estimates, SE)	-0,16 (0,2)	0,442	0,01 (0,05)	0,784	0,02 (0,01)	0,213
Sex (Girls vs Boys)	-0,36 (0,13)	0,008	-0,06 (0,03)	0,606	0,01 (0,01)	0,293
Age groups (months)		0,005		0,007		0,985
<6 vs 12-24	0,53 (0,21)	0,013	-0,13 (0,05)	0,006	0 (0,01)	0,880
6-12 vs 12-24	-0,22 (0,16)	0,174	0,02 (0,04)	0,508	0 (0,01)	0,969
Country (BF vs CI)	-0,06 (0,14)	0,691	0,07 (0,04)	0,057	-0,02 (0,01)	0,065
Immunodeficiency for age		0,346		0,663		0,566
Moderate vs No	-0,22 (0,16)	0,178	0,03 (0,04)	0,365	-0,01 (0,01)	0,300
Severe vs No	-0,21 (0,18)	0,236	0,02 (0,04)	0,620	0 (0,01)	0,741
Viral load (>6 log vs <= 6 log)	-0,06 (0,14)	0,699	0 (0,03)	0,892	0 (0,01)	0,792
Breastfeeding		0,076		0,649		0,687
Non breastfed vs <12 months	-0,52 (0,23)	0,023	0,03 (0,05)	0,605	0 (0,02)	0,821
≥ 12 months vs <12 months	-0,15 (0,16)	0,354	-0,02 (0,04)	0,625	0,01 (0,01)	0,499
Malnutrition		<0,001		<0,001		0,029
Moderate vs No	-1,68 (0,18)	<0,001	0,19 (0,04)	<0,001	0,01 (0,01)	0,574
Severe vs No	-3,24 (0,2)	<0,001	0,33 (0,05)	<0,001	0,04 (0,01)	0,008

Table 4: Biological marker at ART initiation and evolution every 6 months until 24 months of ART

Biological data	M0 (N=161)	M6 (N=149)	M12 (N=144)	M24 (N=142)	P-value paired tests*		
					M0 vs M6	M0 vs M12	M0 vs M24
Lipase (IU/L), n	101	91	92	81			
Mean±SD	34.2 (61.0)	20 (17.1)	21.7 (20.0)	22 (22.8)	0.052	0.070	0.072
Normal (<200), n(%)	98 (97.0)	91 (100)	92 (100)	81 (100)	NA	NA	NA
Grade 1-2 (1.1 - 3.0 x ULN), n(%)	3 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Cholesterol (mg/dL), n	156	139	139	117			
Mean±SD	99.4 (47.6)	126 (58.4)	131.9 (63.0)	143.5 (60.7)	<0.001	<0.001	<0.001
Normal (<170), n(%)	144 (92.3)	109 (78.4)	97 (69.8)	72 (61.5)	<0.001	<0.001	<0.001
Grade 1-2 (170-300), n(%)	12 (7.7)	29 (20.9)	39 (28.1)	44 (37.6)			
Grade 3 (>300), n(%)	0 (0)	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.9)			
Triglycerides (mg/dL), n	155	139	139	119			
Mean±SD	177.5 (102.6)	128.2 (62.1)	128.7 (63.1)	112.7 (56.2)	<0.001	<0.001	<0.001
Normal (<500), n(%)	153 (98.7)	139 (100)	139 (100)	119 (100)	NA	NA	NA
Grade 2 (500-750), n(%)	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Albumin (g/dL), n	101	94	91	80			
Mean±SD	36.9 (6.0)	42.2 (4.2)	42.1 (4.8)	44.9 (3.0)	<0.001	<0.001	<0.001
Normal (>3.0), n(%)	51 (50.5)	83 (88.3)	76 (83.5)	80 (100)	<0.001	<0.001	NA
Grade 1-2 (2.0 - 3.0), n(%)	50 (49.5)	11 (11.7)	15 (16.5)	0 (0)			
Haemoglobin (g/dL), n	160	149	143	142			
Mean±SD	9.2 (1.3)	10.3 (1.0)	10.4 (1)	10.8 (1.0)	<0.001	<0.001	<0.001
Normal (>10.0), n(%)	31 (19.4)	91 (61.1)	97 (67.8)	112 (78.9)	<0.001	<0.001	<0.001
Grade 1-2 (7.5 - 10.0), n(%)	118 (73.8)	57 (38.3)	45 (31.5)	30 (21.1)			
Grade 3-4 (<7.5), n(%)	11 (6.9)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0)			
Glycaemia (mmol/L), n	151	137	139	120			
Mean±SD	4.6 (1.4)	4.6 (1.2)	4.8 (0.8)	5 (2.1)	0.483	0.095	0.010
Normal (3.56 - 6.43), n(%)	133 (88.1)	114 (83.2)	131 (94.2)	110 (91.7)			
Hypoglycaemia							
Grade 1-2 (2.22 - 3.55), n(%)	12 (7.9)	14 (10.2)	5 (3.6)	5 (4.2)	0.549	0.046	0.166
Grade 3-4 (<2.22), n(%)	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)			
Hyperglycaemia							
Grade 1-2 (6.44 - 13.88), n(%)	4 (2.6)	8 (5.8)	3 (2.2)	4 (3.3)	0.405	0.480	0.480
Grade 3 (13.89 - 27.75), n(%)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)			

* MacNemar and Student test for paired samples

References

1. Jesson J, Leroy V. Challenges of malnutrition care among HIV-infected children on antiretroviral treatment in Africa. *Med Mal Infect.* 2015;
2. Sint TT, Lovich R, Hammond W, Kim M, Melillo S, Lu L, et al. Challenges in infant and young child nutrition in the context of HIV. *AIDS Lond Engl.* 2013;27 Suppl 2:S169-177.
3. UNAIDS. UNAIDS Gap Report 2014. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2014.
4. United Nations. UN. The Millennium Development Goals Report 2014 . New York, USA; 2014.
5. UNICEF, WHO, World Bank, UN-DESA Population Division. Levels and trends in child mortality Report 2014 . New York, USA: UNICEF; Geneva, Switzerland: WHO; and Washington DC, USA: World Bank; 2014.
6. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013;382(9890):427-51.
7. McDonald CM, Manji KP, Kupka R, Bellinger DC, Spiegelman D, Kisenge R, et al. Stunting and wasting are associated with poorer psychomotor and mental development in HIV-exposed Tanzanian infants. *J Nutr.* 2013;143(2):204-14.
8. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet.* 2008;371(9609):340-57.
9. Chinkhumba J, Tomkins A, Banda T, Mkangama C, Fergusson P. The impact of HIV on mortality during in-patient rehabilitation of severely malnourished children in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(7):639-44.
10. Prendergast A, Bwakura-Dangarembizi MF, Cook AD, Bakeera-Kitaka S, Natukunda E, Nahiry Ntege P, et al. Hospitalization for severe malnutrition among HIV-infected children starting antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl.* 2011;25(7):951-6.
11. Jesson J, Koumakpaï S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Kouéta F, Aka A, et al. Effect of Age at Anti-Retroviral Therapy Initiation on Catch-Up Growth within the First 24 Months among HIV-Infected Children in the leDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;
12. Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell RA, Chintu N, Stringer EM, Chi BH, et al. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. *JAMA J Am Med Assoc.* 2007;298(16):1888-99.
13. Anaky M-F, Duvignac J, Wemin L, Kouakoussui A, Karcher S, Touré S, et al. Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Côte d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme. *Bull World Health Organ.* 2010;88(7):490-9.
14. Weigel R, Phiri S, Chiputula F, Gumulira J, Brinkhof M, Gsponer T, et al. Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health.* 2010;15(8):934-44.
15. Gsponer T, Weigel R, Davies M-A, Bolton C, Moultrie H, Vaz P, et al. Variability of growth in children starting antiretroviral treatment in southern Africa. *Pediatrics.* 2012;130(4):e966-977.
16. Shiao S, Arpadi S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Initiation of antiretroviral therapy before 6 months of age is associated with faster growth recovery in South African children perinatally infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr.* 2013;162(6):1138-45, 1145-2.
17. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS.* 2011;25(3):345-55.
18. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2233-44.
19. Leroy V, Malateste K, Rabie H, Lumbiganon P, Ayaya S, Dicko F, et al. Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and Africa: a comparative analysis of the leDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(2):208-19.
20. Jesson J, Masson D, Adonon A, Tran C, Habarugira C, Zio R, et al. Prevalence of malnutrition among HIV-infected children in Central and West-African HIV-care programmes supported by the Growing Up Programme in 2011: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:216.
21. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Munsanje B, Hamangaba F, Sinywimaanzi P, Thuma PE, et al. Weight and height z-scores improve after initiating ART among HIV-infected children in rural Zambia: a cohort study. *BMC Infect Dis.* 2011;11:54.
22. Musoke PM, Mudiope P, Barlow-Mosha LN, Ajuna P, Bagenda D, Mubiru MM, et al. Growth, immune and viral responses in HIV infected African children receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2010;10:56.
23. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Meyers T. Six-month gains in weight, height, and CD4 predict subsequent antiretroviral treatment responses in HIV-infected South African children. *AIDS Lond Engl.* 2010;24(1):139-46.
24. Parchure RS, Kulkarni VV, Darak TS, Mhaskar R, Miladinovic B, Emmanuel PJ. Growth Patterns of HIV Infected Indian Children in Response to ART: A Clinic Based Cohort Study. *Indian J Pediatr.* 2015;82(6):519-24.
25. Desmonde S, Dicko F, Koueta F, Eboua T, Balestre E, Amani-Bosse C, et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in HIV-infected children in West Africa. *AIDS Lond Engl.* 2014;

26. UNICEF, WHO, World Bank. Levels and Trends in Child Malnutrition: Overview 2014 New York, USA: UNICEF; Geneva, Switzerland: WHO; and Washington DC, USA: World Bank; 2014. [cited 5 June 2015]. Available at: <http://data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-malnutrition-overview-2014>
27. UNICEF-WHO-World Bank. Joint child malnutrition estimates- Levels and trends (2015 edition). Global child malnutrition trends (1990-2014). New York, USA: UNICEF; Geneva, Switzerland: WHO; and Washington DC, USA: World Bank; 2015. WHO.
28. Fortuny C, Deyà-Martínez Á, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Noguera-Julian A. Metabolic and renal adverse effects of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5 Suppl 1):S36-43.
29. Musoke PM, Fergusson P. Severe malnutrition and metabolic complications of HIV-infected children in the antiretroviral era: clinical care and management in resource-limited settings. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1716S-1720S.
30. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, Musoke PM. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18600.
31. Dahourou DL, Amorissani-Folquet M, Malateste K, Amani-Bosse C, Coulibaly M, Seguin-Devaux C, et al. Efavirenz-based simplification after successful early LPV/r-based therapy in HIV-infected children in Burkina Faso and Côte d'Ivoire: The MONOD ANRS 12206 non inferiority randomised trial. Submitted *Lancet Inf Dis*.
32. WHO. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a Public Health Approach. Geneva, Switzerland: WHO; 2006.
33. WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
34. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. 2004 [cited 20 Oct 2016]. Available at: http://rcc.tech-res.com/docs/default-source/safety/table_for_grading_severity_of_adult_pediatric_adverse_events.pdf?sfvrsn=6
35. Anyabolu HC, Adejuyigbe EA, Adeodu OO. Undernutrition and anaemia among HAART-naïve HIV infected children in Ife, Nigeria: a case-controlled, hospital based study. *Pan Afr Med J*. 2014;18:77.
36. McGrath CJ, Diener L, Richardson BA, Peacock-Chambers E, John-Stewart GC. Growth reconstitution following antiretroviral therapy and nutritional supplementation: systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2015;29(15):2009-23.
37. Strehlau R, Coovadia A, Abrams EJ, Martens L, Arpadi S, Meyers T, et al. Lipid profiles in young HIV-infected children initiating and changing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012;60(4):369-76.
38. Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Cervia JS, Meyer WA, Hodge J, et al. Lipid and glucose alterations in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2008;122(1):e129-138.
39. Innes S, Abdullah KL, Haubrich R, Cotton MF, Browne SH. High Prevalence of Dyslipidemia and Insulin Resistance in HIV-infected Prepubertal African Children on Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):e1-7.
40. Arpadi S, Shiao S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy. *Arch Dis Child*. 2013;98(4):258-64.
41. Viganò A, Aldrovandi GM, Giacomet V, Merlo M, Martelli L, Beretta S, et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther*. 2005;10(8):917-24.
42. Hazra R, Hance LF, Monteiro JP, Ruz NP, Machado DM, Saavedra M, et al. Insulin resistance and glucose and lipid concentrations in a cohort of perinatally HIV-infected Latin American children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):757-9.
43. Blázquez D, Ramos-Amador JT, Saíñz T, Mellado MJ, García-Ascaso M, De José MI, et al. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. *BMC Infect Dis*. 2015;15:119.
44. Calis JCJ, van Hensbroek MB, de Haan RJ, Moons P, Brabin BJ, Bates I. HIV-associated anemia in children: a systematic review from a global perspective. *AIDS Lond Engl*. 2008;22(10):1099-112.
45. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der Horst C, Sidney S, et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS Lond Engl*. 2007;21(8):1003-9.
46. Bertilla Uzoma E, Henrietta Uchenna O, Anthony Nnaemeka I, Tagbo O. Screening for Microalbuminuria in HIV-Positive Children in Enugu. *Int J Nephrol*. 2012;2012:805834.
47. Mosten IK, Hamel BC, Kinabo GD. Prevalence of persistent microalbuminuria and associated factors among HIV infected children attending a Tertiary Hospital in Northern Tanzania: a cross sectional, analytical study. *Pan Afr Med J*. 2015;20:251.

4.2.1.2.2. Résumé des résultats MONOD sur l'évolution de la croissance

On trouve dans la cohorte des jeunes enfants inclus dans MONOD, une évolution des indicateurs anthropométriques similaire à celle observée dans la cohorte leDEA pédiatrique. Ainsi, tandis que les enfants malnutris aigus corrigent leur déficit jusqu'à atteindre un état nutritionnel proche des non malnutris, et que les enfants en insuffisance pondérale corrigent une majeure partie de leur déficit dans les six premiers mois, les enfants malnutris chroniques ont également des difficultés à récupérer leur déficit en taille, même après deux ans de traitement, et ce malgré une initiation précoce avant l'âge de deux ans. Le principal facteur associé à une meilleure évolution de la croissance était également la sévérité de la malnutrition à l'initiation.

4.2.1.2.3. Changement métabolique: retour sur les résultats du projet MONOD.

Dans le cadre de l'essai clinique MONOD, des données biologiques des enfants sous traitement ont pu être documentées. L'initiation du TAR s'accompagnait d'une forte augmentation de l'hypercholestérolémie (passage de 8 % à 38 % en 24 mois). Le TAR avait des effets bénéfiques sur l'hypoalbuminémie, près de la moitié des enfants étaient atteints à l'initiation, aucun à 24 mois. De même, l'anémie était fortement réduite (passage de 81 % à 21 %). Certaines données métaboliques différaient suivant l'état nutritionnel de l'enfant au moment de l'initiation du TAR : les enfants malnutris chroniques étaient plus souvent en hypoglycémie que les non-malnutris, les enfants malnutris aigus ne présentaient pas d'hypercholestérolémie. En-dehors de ces différences à l'initiation, l'évolution des données métaboliques et les taux estimés à 24 mois ne différaient pas en fonction de l'état nutritionnel de départ. Ainsi, le développement de l'hypercholestérolémie concernait tous les enfants sous traitement, même ceux malnutris aigus à l'initiation.

4.2.1.3. Conclusions sur l'évolution de la croissance chez les enfants traités par TAR

A travers ces deux études menées en Afrique de l'Ouest chez des enfants initiant un TAR, nous avons observé une évolution positive de la croissance, particulièrement en termes de gain en poids, le gain en taille étant moins important. La malnutrition est donc un état réversible, notamment chez les enfants les plus sévèrement atteints, qui ont les meilleurs gains en poids et en taille. Cependant, ceux-ci sont rarement suffisants pour arriver au même niveau que les enfants modérément malnutris et les enfants non-malnutris. En moyenne, ces derniers maintiennent leur croissance, sans effets délétères du traitement observés sur le plan nutritionnel. L'âge à l'initiation du TAR constitue un facteur majeur, les enfants de moins de deux ans ont une évolution de la croissance significativement plus importante que les enfants plus âgés, notamment les 2-5 ans. Néanmoins, même après deux ans de TAR, la prévalence de la malnutrition reste élevée.

Après avoir étudié la croissance sous traitement chez tous les enfants infectés par le VIH, quel que soit leur état nutritionnel, dans la prochaine étude nous nous intéresserons spécifiquement aux enfants malnutris à l'initiation.

4.2.2. Rattrapage de la croissance dans les deux premières années de traitement antirétroviral chez les enfants infectés par le VIH et malnutris à l'initiation.

Les résultats de cette partie ont été valorisés à l'oral lors de la 17^{ème} Conférence ICASA (International conference on AIDS and STIs in Africa), à Cape Town, en 2014, et publiés dans *Pediatric Infectious Disease Journal* en 2015.

Les objectifs de ces travaux étaient de déterminer la prévalence de la malnutrition dans la cohorte leDEA West Africa, et étudier les facteurs associés (présentés précédemment), ainsi que d'estimer la probabilité de rattrapage de la croissance dans les 2 ans de TAR chez les enfants malnutris à l'initiation, et de déterminer les facteurs associés à un meilleur rattrapage.

4.2.2.1. Article *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2015.

Effect of Age at Antiretroviral Therapy Initiation on Catch-up Growth Within the First 24 Months Among HIV-infected Children in the IeDEA West African Pediatric Cohort

Julie Jesson, MPH,*† Sikiratou Koumakpaï, MD,‡ Ndeye R. Diagne, MD,§ Madeleine Amorissani-Folquet, MD,¶
Fla Kouéta, MD,|| Addi Aka, MD,** Koko Lawson-Evi, MD,†† Fatoumata Dicko, MD,‡‡
Kouadio Kouakou, MD,§§ Touré Pety, MD,¶¶ Lorna Renner, MD,||| Tanoh Eboua, MD,***
Patrick A. Coffie, MD, PhD,††† Sophie Desmonde, PhD,*† and Valériane Leroy, MD, PhD,*†,
for the Paediatric WADA IeDEA Collaboration

Background: We described malnutrition and the effect of age at antiretroviral therapy (ART) initiation on catch-up growth over 24 months among HIV-infected children enrolled in the International epidemiologic Databases to Evaluate Aids West African paediatric cohort.

Methods: Malnutrition was defined at ART initiation (baseline) by a Z score < -2 standard deviations, according to 3 anthropometric indicators: weight-for-age (WAZ) for underweight, height-for-age (HAZ) for stunting and weight-for-height/BMI-for-age (WHZ/BAZ) for wasting. Kaplan–Meier estimates for catch-up growth (Z score ≥ -2 standard deviations) on ART, adjusted for gender, immunodeficiency and malnutrition at ART initiation, ART regimen, time period and country, were compared by age at ART initiation. Cox proportional hazards regression models determined predictors of catch-up growth on ART over 24 months.

Results: Between 2001 and 2012, 2004 HIV-infected children < 10 years of age were included. At ART initiation, 51% were underweight, 48% were stunted and 33% were wasted. The 24-month adjusted estimates for catch-up growth were 69% [95% confidence interval (CI): 57–80], 61% (95% CI: 47–70) and 90% (95% CI: 76–95) for WAZ, HAZ and WHZ/BAZ, respectively. Adjusted catch-up growth was more likely for children < 5 years of age at ART initiation compared with children ≥ 5 years for WAZ, HAZ ($P < 0.001$) and WHZ/BAZ ($P = 0.026$).

Conclusions: Malnutrition among these children is an additional burden that has to be urgently managed. Despite a significant growth improvement after 24 months on ART, especially in children < 5 years, a substantial proportion of children still never achieved catch-up growth. Nutritional care should be part of the global healthcare of HIV-infected children in sub-Saharan Africa.

Key Words: HIV, children, antiretroviral therapy, growth, malnutrition, Africa

(*Pediatr Infect Dis J* 2015;34:e159–e168)

In 2011, 3.3 million children aged < 15 years were living with HIV worldwide, with more than 90% living in sub-Saharan Africa.¹ Growth faltering has been reported in up to 50% of untreated HIV-infected children in resource-limited settings,^{2–4} and several studies have shown that HIV-related growth faltering can be reversed with antiretroviral therapy (ART).^{3–11} ART reduces the risk of HIV-infection progression and reduces mortality in children.^{12,13} ART also has an impact on the child's nutritional status, by reducing proinflammatory cytokine concentration and improving immune system functions.¹⁴ Improvements in growth may in turn help toward a slower HIV disease progression and reduce pediatric HIV-related morbidity and mortality.^{15,16} Several factors at ART initiation could influence treatment response and therefore growth reconstitution. Data suggest that children starting ART at an early age have a greater chance for catch-up growth and reaching the reference growth standards for their age and gender.^{17,18} Although a better growth response is found among younger children at ART initiation compared with older ones in some studies,^{5,6,17,19} others report that growth response after ART initiation is not associated with age.^{4,20} In addition, despite an improvement of weight and height after ART initiation, restoration to a normal nutritional status is often not reached for a high proportion of children, even after 2 years of follow-up.^{3–5,18} Most of these studies have been conducted in Eastern and Southern Africa. Few data are available on malnutrition in West-African HIV-infected children,²¹ and none have been described in the post-ART era.

We hypothesized that children who start ART at a younger age will have a better growth recovery than children who start ART at a later age. Our main objective was to describe malnutrition at ART initiation and study the association between age at ART initiation and time to catch-up growth within 24 months post-ART initiation among HIV-infected children enrolled in the International epidemiologic Databases to Evaluate Aids (IeDEA) West African pediatric cohort.

Accepted for publication December 15, 2014.

From the *Inserm, Centre Inserm U897–Épidémiologie–Biostatistiques, Bordeaux, France; † ISPED, Centre Inserm U897–Épidémiologie–Biostatistiques, University of Bordeaux, Bordeaux, France; ‡Centre National Hospitalier Universitaire Hubert K. Maga, Cotonou, Bénin; §Hôpital des Enfants Albert Royer, Dakar, Sénégal; ¶Service Pédiatrie, Centre Hospitalo-Universitaire de Cocody, Abidjan, Côte d'Ivoire; ||Hôpital pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso; **Centre de Prise en charge, de Recherche et de Formation (CePreF), Abidjan, Côte d'Ivoire; ††Centre Hospitalier Universitaire de Tokoin, Lomé, Togo; ‡‡Hôpital Gabriel Toure, Bamako, Mali; §§CIRBA, Abidjan, Côte d'Ivoire; ¶¶Programme MTCT+, Abidjan, Côte d'Ivoire; |||Korle Bu Hospital, Accra, Ghana; ***Service Pédiatrie, Centre Hospitalo-Universitaire de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire; and †††Regional IeDEA Coordination, PACCI, Abidjan, Côte d'Ivoire.

The authors do not have a commercial or other association that might pose conflict of interest. The National Cancer Institute (NCI), the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health & Human Development (NICHD) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) of the U.S. National Institutes of Health (NIH), as part of the International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) [U01AI069919], support this study. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health. S.D. was a fellow of the Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP), Rennes, France.

Address for correspondence: Julie Jesson, MPH, Centre de Recherche Inserm U897, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement (ISPED), Université de Bordeaux—CS61292, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France. E-mail: Julie.Jesson@isped.u-bordeaux2.fr

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0891-3668/15/3407-e159

DOI: 10.1097/INF.0000000000000734

METHODS

Study Population

The IeDEA network is an international consortium collecting data on HIV infection and AIDS. The West African Database on Antiretroviral therapy (WADA) collaboration is in charge of the IeDEA program in West Africa. The pediatric WADA (pWADA) cohort is a multicenter observational prospective cohort including children from 11 pediatric clinical centers from 7 countries (Benin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Ghana, Mali, Senegal and Togo) of the WADA collaboration.^{22,23} Eligible criteria for the pWADA cohort are the following: all HIV-infected children <16 years with a confirmed HIV-infection (positive serology in children >18 months, or positive polymerase chain reaction, whatever the age), receiving ART or not and all HIV-exposed children born to HIV-infected mothers until their definite HIV diagnosis.

Children included in this study were those in the pWADA cohort, HIV-infected, naïve of any ART before inclusion other than prevention of mother to child transmission, with a documented date of birth and ART regimen, who initiated ART during follow-up in pWADA, and aged <10 years, with at least 2 anthropometric measurements during follow-up, including 1 in the first 3 months of ART and 1 after 6 months of ART. We excluded children who were enrolled in centers with a very small sample size (<50 children).

Variables and Data Management

Malnutrition is defined by several anthropometric indicators according to the Waterlow definition used by the World Health Organization (WHO).²⁴ In this study, we defined standardized malnutrition using Z scores, which quantify how many standard deviations (SD) child's weight and height are from the median value of a child of the same age and gender, in a reference population. Malnutrition is defined by a Z score <-2 SD, with moderate malnutrition between -3 and -2 SD and severe malnutrition <-3 SD. The 2006 WHO growth charts were used for children <5 years,²⁵ and the 2007 WHO growth charts for children ≥5 years.²⁶ We defined 3 anthropometric indicators: weight-for-age (WAZ) for underweight, height-for-age (HAZ) for stunting and weight-for-height/BMI-for-Age (WHZ/BAZ) for wasting. The latter indicator was combined using weight-for-height for children until 5 years of age and BMI-for-age for older children.

The Z scores were calculated with WHO Anthro Software (version 3.2.2, January 2011) and WHO AnthroPlus. Z scores <-10 and Z scores >+10 SD were viewed as outliers and were not included in the catch-up growth analysis, as representing less than 2% of data.

The principal covariables were age at ART initiation (in classes: 0-2, 2-3, 3-4, 4-5 and 5-10 years), gender, ART regimen, cotrimoxazole prophylaxis, clinical centers and immunodeficiency for age according to the 2006 WHO guidelines.²⁷ CD4 was expressed in percentage for children <5 years and in cells per microliter for children ≥5 years. Severe immunodeficiency was defined as CD4% <15% or CD4 count <350 cells/μL, and moderate immunodeficiency as CD4% between 15% and 25% or CD4 count between 350 and 499 cells/μL.

All children on ART were seen monthly and had unrestricted free access to antiretroviral drugs. Weight and height were measured at each visit, using standardized procedures.²⁸ Absolute CD4 cell count and CD4% were measured every 6 months. Nutritional supplementation was not part of the standard HIV healthcare. Children detected with severe wasting were hospitalized.

Data from each center were collected prospectively from 1998 to 2012 with the formal approval of each participating clinic of pWADA, with local Institutional Review Board and U.S. National Institutes of Health approval.

Statistical Analysis

We first measured the prevalence of malnutrition at ART initiation (baseline) according to the 3 anthropometric indicators above. Baseline characteristics at ART initiation were compared according to malnutrition using the Pearson χ^2 test for categorical variables and the Kruskal-Wallis test for continuous variables. To investigate the factors associated with malnutrition at ART initiation, we ran logistic regression models for each indicator. The variables with a *P* value <0.25 in univariate analysis were selected for multivariate analysis and then kept in a full model. Results were adjusted for age, immunodeficiency, gender, countries and time period of ART initiation.

The database closing date was October 30, 2012. Children were lost to follow-up (LTFU) when the last clinical contact was more than 6 months. Catch-up growth was defined by transition from a Z score <-2 SD to a Z score ≥-2 SD. A sensitivity analysis was then conducted defining catch-up growth by transition to a Z score ≥-1 SD. Among children malnourished at ART initiation, the probability for catch-up growth, for each growth outcome separately, within the first 24 months on ART, was described using an adjusted Kaplan-Meier estimator. Children were followed up from ART initiation to time of first growth recovery, or death, date of last clinical contact, transfer out or the database closing date, whichever came first. Additionally, because wasting is defined only until 10 years, children were censored on their 10th birthday. A Cox proportional hazards regression model was used to study predictors associated with time to catch-up growth. Analyses were adjusted for age, gender, immunodeficiency status at ART initiation, ART regimen, time period of ART initiation, countries and severity of baseline malnutrition (moderate vs. severe).

RESULTS

Baseline and Follow-up Characteristics of the Study Population

Among the 4804 HIV-infected children on ART included in the pWADA cohort, 3610 initiated ART <10 years between 2001 and 2012 (Fig. 1). Among them, 2004 (56%) fitted the inclusion criteria. At ART initiation, the median age was 4.1 years [interquartile range (IQR): 2.1-6.7], and 46% were girls. Median baseline WAZ, HAZ and WHZ/BAZ were -2.05 (IQR: -3.27 to -1.08), -1.98 (IQR: -2.98 to -0.97) and -1.31 (IQR: -2.58 to -0.32), respectively. The first-line ART regimen was based on protease inhibitors (PI) for 17% of children. Data on cotrimoxazole use were missing for most children, slightly more for malnourished children. Forty-one percent were classified at WHO clinical stage III or IV, and 37% were severely immunodeficient for age. Fifty-three percent of children initiated ART between 2005 and 2008 (Table 1). Overall, 50.7% were underweight [95% confidence interval (95% CI): 48.5-52.9], 48.4% were stunted (95% CI: 46.2-50.6) and 33.4% were wasted (95% CI: 31.3-35.5) (Fig. 1). Among malnourished children, according to each type of malnutrition, 58.8% were severely underweight, 50.1% were severely stunted and 57.0% were severely wasted.

The median follow-up time on ART for the 2004 children was 25 months (IQR: 12-47). Thirteen percent of children were LTFU, and 3% were deceased before 24 months of ART.

The 2004 children contributed 14,766 available anthropometric measurements during the first 24 months of treatment, which represents >75% of the overall available anthropometric data during the entire follow-up. The median number of observations was 4 per child (IQR: 3-7).

Compared with the selected population, children excluded for missing anthropometric data did not differ in age

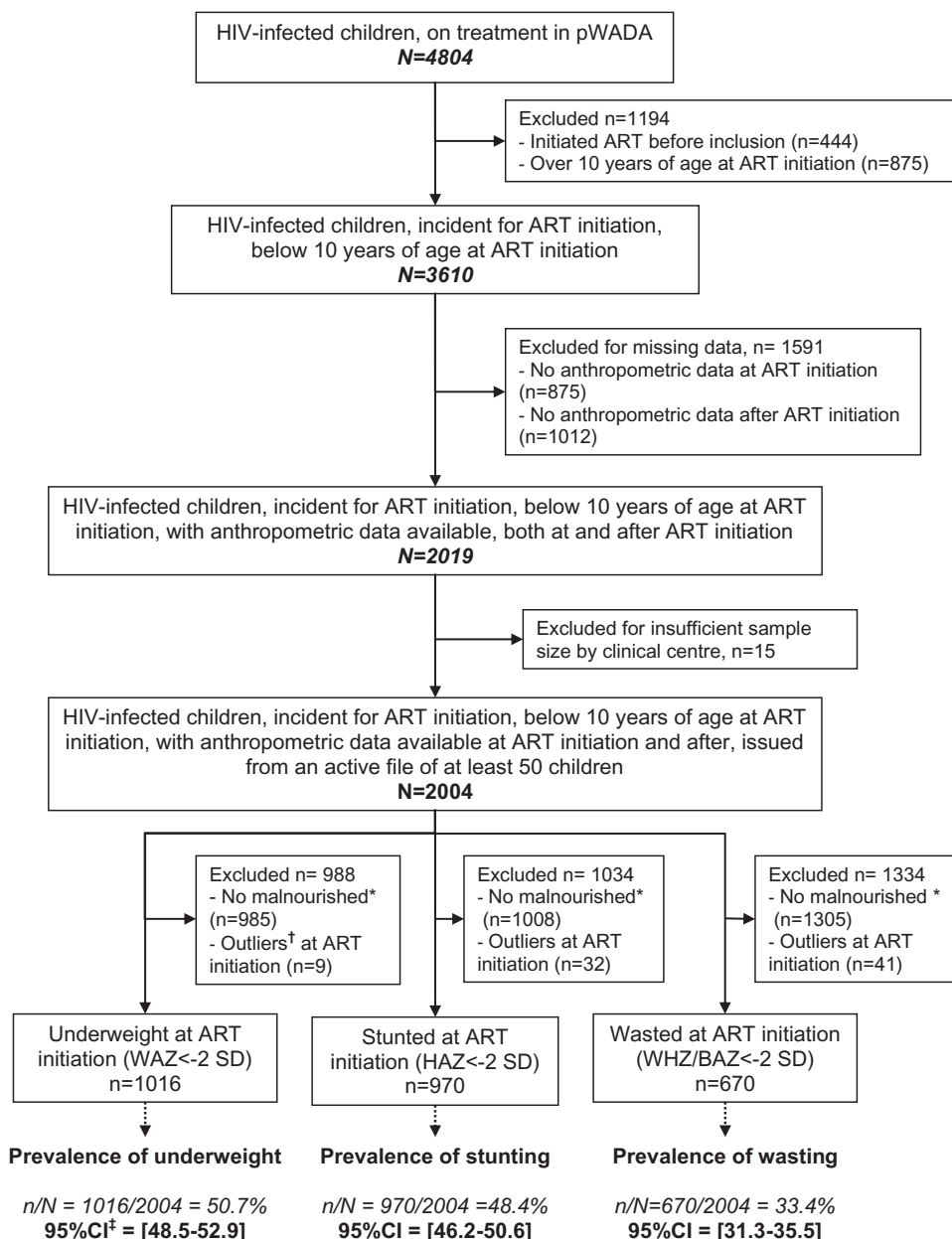


FIGURE 1. Cohort profile of the study sample selection and prevalence of malnutrition with their 95% CI according to WAZ, HAZ and WHZ/BMI. *, Z score ≥ -2 SD; †, Z score < -10 or > 10 SD. leDEA West African paediatric cohort.

or gender but differed in terms of follow-up quality. Clinical variables were more often missing ($P < 0.001$), and the proportion of death and LTFU during the entire follow-up was highest in excluded children: 11% versus 2% and 34% versus 24%, respectively ($P < 0.001$).

Factors Associated at ART Initiation, Probabilities and Predictors of Catch-Up Growth at 24-Month Underweight (Weight-for-Age Z score)

In multivariate analyses, children < 2 years had significantly higher odds of being underweight at ART initiation compared with children > 5 years [adjusted odds ratio (aOR): 2.09; 95% CI: 1.62–2.71]. Furthermore, severely immunodeficient children had higher odds of being underweight at ART initiation compared with

nonimmunodeficient children (aOR: 1.81; 95% CI: 1.36–2.40) (Table 2).

For the 1016 children underweight at baseline, the median time to catch-up growth was 11.7 months (95% CI: 9.8–12.2). Their crude 24-month cumulative probability for catch-up growth was 70% (95% CI: 67–74), whereas the adjusted rate was 69% (95% CI: 57–80) (Fig. 2). Children aged 0–2 and 2–3 years at ART initiation had the highest probability for catch-up growth before 24 months: the adjusted cumulative probabilities by 24 months were both 81% (95% CI: 69–88 and 67–89, respectively), whereas it was 53% (95% CI: 40–63) for children ≥ 5 years ($P < 0.001$) (Fig. 2). In Cox analysis, catch-up growth was more likely in all children < 5 years compared with older children. Boys were more likely to catch up growth for WAZ than girls [adjusted hazard ratio (aHR): 0.80;

TABLE 1. Socio-demographic and Clinical Characteristics at ART Initiation According to the Prevalence of Malnutrition (Z score <-2 SD) for Each Anthropometric Indicator in HIV-infected Children

Variables	Underweight: WAZ<-2 SD				P Value*	Yes (N = 970)	
	Yes (N = 1016)		No (N = 988)			Median	IQR
	Median	IQR	Median	IQR			
Age (yrs)	3.5	1.7–6.5	4.5	2.6–6.8	<0.001	3.4	1.9–5.9
CD4 % for children under 5 yrs (n = 623)	14	8.4–19.1	14.2	11.0–20.0	0.033	13.7	9.0–18.0
CD4 cell count/mL for children upper 5 yrs (n = 721)	233	37–456	383	203–652	<0.001	255	64–466
	N	%	N	%		N	%
Age groups (yrs)					<0.001		
0–2	306	30.1	158	16		264	27.2
2–3	152	15	133	13.5		175	18
3–4	89	8.8	128	13		115	11.9
4–5	86	8.5	126	12.8		98	10.1
5–10	383	37.7	443	44.8		318	32.8
Gender					0.049		
Boy	570	56.1	511	51.7		560	57.7
Girl	446	43.9	477	48.3		410	42.3
WHO clinical stage					<0.001		
I	80	7.9	170	17.2		75	7.7
II	131	12.9	230	23.3		137	14.1
III	318	31.3	209	21.2		283	29.2
IV	233	22.9	54	5.5		195	20.1
Missing	254	25	325	32.9		280	28.9
Immunodeficiency status†					<0.001		
No immunodeficient	122	12	185	18.7		110	11.3
Moderate	131	12.9	166	16.8		133	13.7
Severe	414	40.7	324	32.8		388	40
Missing	349	34.4	313	31.7		339	34.9
First line regimen					0.002		
2 NRTIs + 1 NNRTI	789	77.7	824	83.4		745	76.8
2 NRTIs + 1 PI	199	19.6	151	15.3		202	20.8
3 NRTIs	28	2.8	13	1.3		23	2.4
Cotrimoxazole prophylaxis					<0.001		
Yes	184	18.1	208	21		179	18.5
No	170	16.7	217	22		170	17.5
Missing	662	65.2	563	57		621	64
Time period of ART initiation					0.041		
2001–2004	114	11.2	88	8.9		114	11.8
2005–2008	551	54.2	511	51.7		538	55.5
2009–2012	351	34.5	389	39.4		318	32.8
Countries and centers					<0.001		
Benin	68	6.7	32	3.2		67	6.9
Burkina Faso	70	6.9	59	6		58	6
Côte d'Ivoire	289	28.4	396	40.1		316	32.6
Site 1	125	12.3	177	17.9		154	15.9
Site 2	20	2	39	3.9		19	2
Site 3	84	8.3	96	9.7		92	9.5
Site 4	38	3.7	49	5		35	3.6
Site 5	22	2.2	35	3.5		16	1.6
Ghana	140	13.8	196	19.8		153	15.8
Mali	369	36.3	241	24.4		303	31.2
Senegal	80	7.9	64	6.5		73	7.5

IeDEA West African paediatric cohort (n = 2004)

*The χ^2 test for qualitative variables; Kruskal–Wallis test for quantitative variables.

†Defined by age according to WHO 2006 guidelines.

NRTI indicates nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

95% CI: 0.68–0.95), as well as children with severe malnutrition at baseline (aHR: 0.42, 95% CI: 0.36–0.50) compared with moderate malnutrition (Table 3).

Stunting (Height-for-Age Z score)

Adjusted for all covariables, children <5 years suffered more from stunting at ART initiation than children ≥5 years (P < 0.001).

Boys had higher odds of being stunted at ART initiation than girls (aOR: 1.32; 95% CI: 1.10–1.58), as well as severely immunodeficient children compared with those not (aOR: 1.71; 95% CI: 1.28–2.27), and children initiating ART in the 2001–2004 and the 2005–2008 periods, compared with children initiating ART between 2009 and 2012 (aOR: 1.67; 95% CI: 1.19–2.36 and aOR: 1.30; 95% CI: 1.07–1.59, respectively) (Table 2).

Stunting: HAZ<-2 SD			Wasting: WHZ/BAZ<-2 SD					Total Study Population	
No (N = 1034)			Yes (N = 670)		No (N = 1334)				
Median	IQR	P Value*	Median	IQR	Median	IQR	P Value*	Median	IQR
4.9	2.5–7.2	<0.001	3.1	1.6–6.6	4.4	2.5–6.7	<0.001	4.1	2.1–6.7
15	10.0–21.0	0.011	14	8.0–20.0	14	10.0–19.0	0.397	14	9.2–19.9
357	139–620	<0.001	200	26–468	335	175–595	<0.001	309	113–561
N	%		N	%	N	%		N	%
		<0.001					<0.001		
200	19.3		241	36	223	16.7		464	23.2
110	10.6		90	13.4	195	14.6		285	14.2
102	9.9		48	7.2	169	12.7		217	10.8
114	11		48	7.2	164	12.3		212	10.6
508	49.1		243	36.3	583	43.7		826	41.2
		0.001					0.115		
521	50.4		378	56.4	703	52.7		1081	53.9
513	49.6		292	43.6	631	47.3		923	46.1
		<0.001					<0.001		
175	16.9		56	8.4	194	14.5		250	12.5
224	21.7		88	13.1	273	20.5		361	18
244	23.6		207	30.9	320	24		527	26.3
92	8.9		173	25.8	114	8.5		287	14.3
299	28.9		146	21.8	433	32.5		579	28.9
		<0.001					0.117		
197	19.1		87	13	220	16.5		307	15.3
164	15.9		98	14.6	199	14.9		297	14.8
350	33.8		266	39.7	472	35.4		738	36.8
323	31.2		219	32.7	443	33.2		662	33
		<0.001					0.082		
868	83.9		524	78.2	1089	81.6		1613	80.5
148	14.3		127	19	223	16.7		350	17.5
18	1.7		19	2.8	22	1.6		41	2
		0.033					<0.001		
213	20.6		124	18.5	268	20.1		392	19.6
217	21		100	14.9	287	21.5		387	19.3
604	58.4		446	66.6	779	58.4		1225	61.1
		<0.001					0.924		
88	8.5		69	10.3	133	10		202	10
524	50.7		351	52.4	711	53.3		1062	53
422	40.8		250	37.3	490	36.7		740	37
		<0.001					<0.001		
33	3.2		30	4.5	70	5.2		100	5
71	6.9		52	7.8	77	5.8		129	6.4
369	35.7		171	25.5	514	38.5		685	34.2
148	14.3		58	8.7	244	18.3		302	15.1
40	3.9		17	2.5	42	3.1		59	2.9
88	8.5		50	7.5	130	9.7		180	9
52	5		30	4.5	57	4.3		87	4.3
41	4		16	2.4	41	3.1		57	2.8
183	17.7		76	11.3	260	19.5		336	16.8
307	29.7		285	42.5	325	24.4		610	30.4
71	6.9		56	8.4	88	6.6		144	7.2

For the 970 children stunted at baseline, the median time to catch-up growth was 17.7 months (95% CI: 15.4–19.3). Their crude 24-month cumulative probability for catch-up was 61% (95% CI: 58–65), whereas the adjusted rate was 61% (95% CI: 47–70) (Fig. 2). Children aged ≥5 years had a significantly lower 24-month probability for catch-up growth [40% (95% CI: 28–49)] compared with younger children, where this probability reached 58% (95% CI: 44–68; $P < 0.001$) (Fig. 2). In Cox analysis, catch-up growth was more likely in children <5 years and less likely in children with severe compared with moderate malnutrition at ART initiation

(0.33, 95% CI: 0.27–0.39). The time period of ART initiation did not have an effect on catch-up growth for HAZ (Table 3).

Wasting (Weight-for-Height/BMI-for-Age Z score)

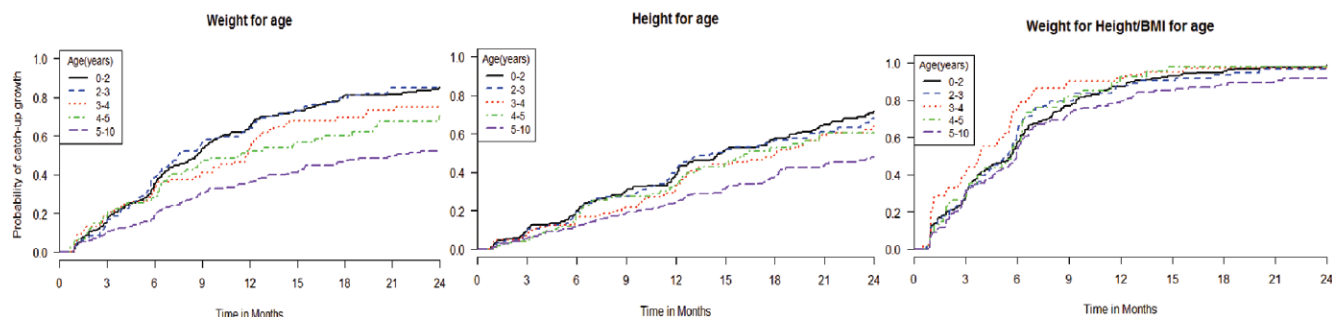
Compared with children ≥5 years, children <2 years had higher odds of being wasted at ART initiation (aOR: 2.45; 95% CI: 1.89–3.17), whereas we observed an opposite trend in children aged 3–4 years (aOR: 0.64; 95% CI: 0.44–0.93). For other age groups, there was no significant difference, although there was trend toward lower risks in 4–5 years as well (Table 1).

TABLE 2. Factors Associated with Malnutrition (Z score < -2 SD) at ART initiation, for Each Anthropometric Indicator, Adjusted Logistic Regression Analysis (n = 2004)

Baseline Variables	Malnutrition at ART Initiation (Z Score < -2 SD), Adjusted Analysis								
	Underweight: WAZ			Stunting: HAZ			Wasting: WHZ/BAZ		
	aOR	95% CI	P Value	aOR	95% CI	P Value	aOR	95% CI	P Value
Age groups (yrs)			<0.001			<0.001			<0.001
5-10	1	—		1	—		1	—	
0-2	2.09	1.62-2.71		2.32	1.80-3.00		2.45	1.89-3.17	
2-3	1.19	0.89-1.59		2.68	1.99-3.60		0.99	0.73-1.36	
3-4	0.72	0.52-1.00		1.87	1.35-2.58		0.64	0.44-0.93	
4-5	0.75	0.54-1.03		1.44	1.05-1.99		0.70	0.48-1.02	
Gender			0.122			0.003			0.320
Girl	1	—		1	—		1	—	
Boy	1.16	0.96-1.39		1.32	1.10-1.58		1.11	0.91-1.35	
Immunodeficiency status*			<0.001			<0.001			0.142
No immunodeficiency	1	—		1	—		1	—	
Moderate	1.02	0.73-1.45		1.11	0.79-1.56		1.06	0.73-1.53	
Severe	1.81	1.36-2.40		1.71	1.28-2.27		1.35	0.99-1.83	
Missing	1.38	0.99-1.91		1.10	0.80-1.53		1.09	0.77-1.55	
Time period of ART initiation			0.484			0.033			
2009-2012	1	—		1	—		—	—	
2001-2004	1.03	0.73-1.45		1.67	1.19-2.36		—	—	
2005-2008	1.13	0.92-1.37		1.30	1.07-1.59		—	—	
Countries			<0.001			0.012			<0.001
Côte d'Ivoire	1	—		1	—		1	—	
Benin	2.85	1.77-4.59		2.20	1.37-3.53		1.30	0.79-2.14	
Burkina Faso	1.59	1.08-2.35		0.89	0.60-1.32		2.05	1.37-3.06	
Ghana	0.99	0.74-1.33		1.06	0.79-1.43		0.95	0.68-1.34	
Mali	1.94	1.53-2.47		0.93	0.73-1.18		2.55	1.99-3.27	
Senegal	1.85	1.27-2.69		1.22	0.83-1.77		2.12	1.43-3.14	

leDEA West African paediatric cohort.

*Defined by age according to WHO 2006 guidelines.



Age groups	Number at risk, probability% (95%CI)														
	M0	M6	M12	M18	M24	M0	M6	M12	M18	M24	M0	M6	M12	M18	M24
0-2	306	189 37 (26-46)	86 64 (51-73)	45 78 (66-85)	29 81 (69-88)	264	192 22 (14-30)	119 41 (29-51)	71 58 (44-68)	39 70 (55-78)	241	100 57 (43-67)	30 84 (71-90)	15 92 (82-96)	7 96 (87-98)
2-3	152	87 40 (27-50)	41 63 (49-73)	23 77 (62-85)	15 81 (67-89)	175	131 22 (13-30)	73 43 (29-53)	46 58 (43-67)	30 67 (51-76)	90	33 62 (44-73)	11 84 (69-91)	6 90 (75-95)	3 94 (81-98)
3-4	89	57 35 (21-45)	31 54 (38-66)	18 68 (51-79)	15 73 (55-83)	115	91 19 (10-26)	60 35 (22-46)	39 51 (35-62)	27 63 (47-74)	48	13 75 (53-85)	4 88 (71-95)	1 95 (77-98)	1 95 (77-98)
4-5	89	56 31 (18-41)	29 53 (37-64)	19 60 (43-71)	10 69 (50-80)	98	74 22 (11-30)	52 37 (23-48)	31 54 (37-66)	22 61 (43-72)	48	16 58 (37-71)	3 90 (67-96)	1 95 (73-99)	1 95 (73-99)
5-10	383	270 20 (14-27)	146 38 (27-46)	85 48 (36-57)	51 53 (40-63)	318	243 14 (9-19)	163 27 (18-35)	110 40 (28-49)	70 49 (36-59)	243	104 55 (38-62)	40 77 (64-85)	19 85 (73-92)	8 90 (78-95)

FIGURE 2. Estimated probabilities of catch-up growth (Z score ≥ -2 SD) based on adjusted Kaplan-Meier estimates within the first 24 months on ART in HIV-infected children suffering at baseline from underweight (n = 1016), stunting (n = 970) and wasting (n = 670), according to age at ART initiation. leDEA West African paediatric cohort.

TABLE 3. Factors Associated with Catch-up Growth (Z score ≥ -2 SD) after ART Initiation, According to Weight-for-Age, Height-for-Age, Weight-for-Height/BMI-for-Age Indicators Among Malnourished HIV-infected Children (Z score < -2 SD), adjusted Cox Model Analysis

Baseline Variables	Adjusted Model WAZ			Adjusted Model HAZ			Adjusted Model WHZ/BAZ		
	aHR	95% CI	P Value	aHR	95% CI	P Value	aHR	95% CI	P Value
Age groups (yrs)			<0.001			<0.001			0.026
5–10	1	—		1	—		1	—	
0–2	2.34	1.87–2.94		2.03	1.58–2.60		1.21	0.96–1.51	
2–3	2.35	1.82–3.03		1.98	1.52–2.56		1.25	0.95–1.65	
3–4	1.80	1.33–2.44		1.71	1.29–2.28		1.69	1.21–2.36	
4–5	1.60	1.18–2.18		1.53	1.12–2.09		1.37	0.98–1.91	
Gender			0.008			0.497			0.016
Girl	1	—		1	—		1	—	
Boy	0.80	0.68–0.95		0.94	0.79–1.12		0.81	0.68–0.96	
Immunodeficiency status*			0.005			0.118			0.233
No immunodeficiency	1	—		1	—		1	—	
Moderate	1.18	0.85–1.63		1.00	0.75–1.34		0.97	0.70–1.34	
Severe	1.31	0.99–1.72		1.04	0.75–1.46		1.21	0.92–1.59	
Missing	0.90	0.66–1.23		0.78	0.56–1.08		1.04	0.75–1.43	
Time period of ART initiation			0.940						0.031
2009–2012	1	—		—	—		1	—	
2001–2004	0.95	0.70–1.29		—	—		0.66	0.48–0.91	
2005–2008	1.00	0.83–1.19		—	—		0.87	0.73–1.04	
Malnutrition			<0.001			<0.001			<0.001
Moderate ($-3 \leq Z$ score < -2)	1	—		1	—		1	—	
Severe (Z score < -3)	0.42	0.36–0.50		0.33	0.27–0.39		0.52	0.44–0.62	
First line regimen			0.851			0.222			
2 NRTIs + 1 NNRTI or 3 NRTIs	1	—		1	—		1	—	0.846
2 NRTIs + 1 PI	1.02	0.83–1.26		0.87	0.70–1.09		1.02	0.81–1.29	
Countries			<0.001			<0.001			<0.001
Côte d'Ivoire	1	—		1	—		1	—	
Benin	0.98	0.65–1.47		0.92	0.53–1.61		0.92	0.59–1.42	
Burkina Faso	1.16	0.82–1.64		1.80	1.26–2.57		0.46	0.32–0.67	
Ghana	1.98	0.96–1.49		1.84	1.36–2.49		2.10	1.51–2.91	
Mali	1.20	0.96–1.49		1.64	1.31–2.06		1.16	0.93–1.46	
Senegal	2.16	1.58–2.97		1.83	1.31–2.06		1.28	0.93–1.78	

IeDEA West African paediatric cohort.

*Defined by age according to WHO 2006 guidelines.

NRTI indicates nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor.

For the 670 children wasted at baseline, the median time to catch-up growth was 5.5 months (95% CI: 4.8–5.7). The overall crude cumulative probability for catch-up growth by 24 months was 94% (95% CI: 91–96), whereas the adjusted rate was 90% (95% CI: 76–95) (Fig. 2). The probability for catch-up growth for WHZ/BAZ differed according to age at ART initiation ($P = 0.026$). In Cox analysis, there was a significant association between age at ART initiation and catch-up growth; children aged 3–4 years had higher odds compared with children ≥ 5 years (aOR: 1.69; 95% CI: 1.21–2.36). As in previous analyses, children with severe malnutrition at baseline were less likely to catch up growth (aHR: 0.52; 95% CI: 0.44–0.62), as were boys (aHR: 0.81; 95% CI: 0.68–0.96). Catch-up growth tended to be more likely in children initiating ART between 2001 and 2004 than in children initiating ART after 2009 (aOR: 0.66; 95% CI: 0.48–0.91) (Table 3).

Sensitivity Analyses: Catch-up Growth at a Z Score ≥ -1 SD

Using a higher threshold for the definition of catch-up growth, the adjusted 24-month cumulative probabilities for catch-up growth were much lower than the previous: 28% (95% CI: 16–38), 31% (95% CI: 14–44) and 61% (95% CI: 43–73) for WAZ, HAZ

and WHZ/BAZ, respectively, with significant differences by age group ($P < 0.001$). In Cox analyses, the association with age at ART initiation was more pronounced, and for each anthropometric indicator, younger children were more likely to catch up growth.

DISCUSSION

This large sample-sized prospective cohort study of 2004 HIV-infected children allows providing an original estimation of the prevalence of malnutrition among children at ART initiation in West Africa and assessing their rates and predictors to catch-up of normal growth for age during the first 24 months on ART. ART was initiated at a late age (median: 4.1 years), and the prevalence of malnutrition at that time was already high according to all 3 indicators (51% underweight, 48% stunted and 33% wasted, with a higher prevalence in the younger children and those severely immunodeficient). After 24 months on ART, malnourished children had a substantial probability of reaching their population age norms, varying from 61% for HAZ, 70% for WAZ, to 94% for WHZ/BAZ. In adjusted analysis, the rates for catch-up growth differed by age at ART initiation for weight-for-age and height-for-age indicators: children < 5 years were more likely to catch up growth compared with older children. Furthermore, children aged 3–4 years were

more likely to catch-up growth according to weight-for-height/BMI-for-age compared with children ≥ 5 years.

Growth reconstitution on ART was more effective and occurred sooner in wasted children compared with those underweight or stunted: it is easier to recover from acute malnutrition than from chronic malnutrition, where damages can be irreversible. Similar results were observed in a Kenyan study where catch-up growth was defined by a Z score ≥ 0 SD.¹⁷ In a study in Southern Africa, the percentage of children with a Z score >-2 SD at different times after ART initiation was similar for weight-for-age and weight-for-height, and higher than for height-for-age.¹⁸

Children <5 years at ART initiation presented a better growth reconstitution than older children. This is consistent with other studies^{5,6,17,29} but not all.⁴ This could be explained by metabolic and nutritional disorders occurring before ART initiation that obviously would not last as long in the youngest children compared with the older ones, if we assume that all these children were perinatally infected. Indeed, HIV-infected children suffer from opportunistic infections, such as persistent diarrhea, malabsorption and have pro-inflammatory effects, which can cause intestinal dysfunction³⁰ and affect height and weight. Early ART initiation could prevent these disorders, but its beneficial effects may be too late for older children.

Overall, the population selection process could have led to an underestimation of the prevalence of malnutrition among HIV-infected children initiating ART. Indeed, the children excluded for missing anthropometric data represented 45% of the targeted population and were more often LTFU or deceased, possibly because they suffered from malnutrition. Multiple imputation could be a solution; however, we felt we had 2 very different populations here and chose not to impute for these reasons. More efforts are needed to improve the quality of the follow-up and data collection. In addition, our study is not representative of all children on ART in these regions as most of the data were gathered from urban sites, in which the standard of care may be higher than in rural areas.

Our prospective cohort design allowed controlling the temporality of the events, observing the development of malnutrition in children after ART initiation over 24 months. Unfortunately, we could only include few explanatory variables to study associated factors to malnutrition and catch-up growth for data availability issues. Data on viral load were not collected routinely, neither were data on nutritional supplementation practices during the follow-up period, which could be critical to further explore this question.

All the results observed at and after ART initiation should be interpreted with caution keeping in mind that children were not issued from a representative birth-cohort, with a high risk of death in children before the age of 2 years.^{31,32} In this context of difficult access to HIV-care, the younger children are also the more symptomatic, which is what brings them to care, leading to an indication bias. However, this study offers a unique opportunity to describe the problem of malnutrition in this pediatric population in its context and its evolution under ART given the current healthcare practices.

In our study, children started ART late, at an advanced stage of the disease, reflecting the difficulties for early detection of HIV-infected children in resource-limited settings.³³ The prevalence of malnutrition in HIV-infected children at ART initiation in our study was higher than that in the general child population in West Africa (22% of underweight, 36% of stunting and 10% of wasting),³⁴ underlining the increasing effect of HIV-infection on malnutrition among children in this region.

There was no association between baseline immunodeficiency and growth recovery, as reported in previous studies.³⁵ However, it has been previously reported that height is correlated with CD4% at baseline in children on ART.⁹ For wasted and underweight

children, some studies also observed an association with immunodeficiency at ART initiation.^{18,29} Among malnourished children at ART initiation, those who were severely immunodeficient could have nutritional problems directly because of HIV infection. Thus, after ART initiation, immune system disorders can be reversed and associated nutritional problems can be reduced. We report elsewhere in the same population that the initiation of ART at the earliest age before 5 years and before any severe immunodeficiency occurred is needed to optimize the 24-month immune recovery on ART.³⁶

Our cohort represents a decade of pediatric HIV care, but we observed little differences in the prevalence of malnutrition and the probabilities of catch-up growth according to the time period of ART initiation. Despite a better access to ART and HIV care, nutritional care does not seem to have evolved. Few studies have investigated nutritional supplementation among HIV-infected children. Despite a trend to beneficial effects of these supplements for the development of HIV-infected children, the level of proof remains low.^{37,38}

In conclusion, malnutrition among HIV-infected children in West Africa is highly prevalent at ART initiation, representing an additional burden that needs to be urgently managed. In resource-limited settings, pediatric HIV infection is still detected too late, and ART initiation is delayed.^{31,33} Initiation of ART before children develop growth failure, especially stunting, should be encouraged. This study highlights age at ART initiation as a predictor of better catch-up growth, with significantly improved chances for catch-up growth among those starting ART before the age of 5 years. These findings support ART initiation at the earliest convenience before the age of 5 years and the presence of growth failure, independently of baseline immunodeficiency. This is in line with the revised WHO guidelines recommending ART initiation in all children aged <5 years.³⁹ Despite a significant growth improvement after ART initiation, a substantial proportion of children still did not achieve catch-up growth after 2 years on ART, even in the age groups with the better growth responses, and when defining catch-up growth with the lowest possible threshold. Further research is needed to better understand the growth reconstitution in ART treated children and to investigate nutritional interventions to improve growth on ART. This will lead to the optimization of the ART response of HIV-infected children in West Africa, improving their survival and quality of life.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the participating children and their families, as well as all the members of the hospital teams of the sites involved in the IeDEA West Africa paediatric cohort.

*The IeDEA West Africa Collaboration Study Group (as of April 29, 2013): Participating sites (*members of the Steering Committee, §members of the Executive Committee): Cotonou, Benin—Adults: Djimon Marcel Zannou,* Carin Ahouada, Jocelyn Akakpo, Christelle Ahomadegbé, Jules Bashi, Alice Gougoun-Houéto, Angèle Azon-Kouanou, Fabien Hounghé and Jean Sehonou (CNHU Hubert Maga) and Pediatrics: Sikiratou Koumakpaï,*§ Florence Alihonou, Marcelline d'Almeida, Irvine Hodonou, Ghislaine Hounhoui, Gracien Sagbo, Leïla Tossa-Bagnan and Herman Adjide (CNHU Hubert Maga); Burkina Faso—Adults: Joseph Drabo,* René Bognounou, Arnaud Dienderé, Eliezer Traore, Lassane Zoungrana, Béatrice Zerbo (CHU Yalgado, Ouagadougou), Adrien Bruno Sawadogo,*§ Jacques Zoungrana, Arsène Héma, Ibrahim Soré, Guillaume Bado and Achille Tapsoba (CHU Souro-Sanou, Bobo-Dioulasso) and Pediatrics: Diarra Yé,* Fla Kouéta, Sylvie Ouedraogo, Rasmata Ouedraogo, William Hiembo and Mady Gansonré (CH Charles de Gaulle, Ouagadougou); Côte d'Ivoire,*

Abidjan—Adults: Eugène Messou,* Joachim Charles Gnokoro, Mamadou Koné, Guillaume Martial Kouakou (ACONDA-CePREf), Clarisse Amani Bosse,* Kouakou Brou, Achi Isidore Assi (ACONDA-MTCT-Plus), Henri Chenal,* Denise Hawerlander, Franck Soppi (CIRBA), Albert Minga,* Yao Abo, Jean-Michel Yoboue (CMSDS/CNTS), Serge Paul Eholié,*§ Mensah Deborah Noelly Amego, Viviane Andavi, Zelica Diallo, Frédéric Ello, Aristophane Koffi Tanon (SMIT, CHU de Treichville), Serge Olivier Koule,* Koffi Charles Anzan and Calixte Guehi (USAC, CHU de Treichville) and Pediatrics: Edmond Addi Aka,* Koffi Ladji Issouf, Jean-Claude Kouakou, Marie-Sylvie N'Gbeche (ACONDA-CePREf), Touré Pety,* Divine Avit-Edi (ACONDA-MTCT-Plus), Kouadio Kouakou,* Magloire Moh, Valérie Andoblé Yao (CIRBA), Madeleine Amorissani Folquet,* Marie-Evelyne Dainguy, Cyrille Kouakou, Véronique Tanoh Méa-Assande, Gladys Oka-Berete, Nathalie Zobo, Patrick Acquah, Marie-Berthe Kokora (CHU Cocody), Tanoh François Eboua,* Marguerite Timité-Konan, Lucrèce Diecket Ahoussou, Julie Kébé Assouan, Mabéa Flora Sami and Clémence Kouadio (CHU Yopougon); Ghana, Accra—Pediatrics: Lorna Renner,*§ Bamenla Goka, Jennifer Welbeck, Adziri Sackey and Seth Ntiri Owiafe (Korle Bu TH); Guinea-Bissau—Adults: Christian Wejse,*§ Zacarias José Da Silva,* Joao Paulo (Bandim Health Project), The Bissau HIV cohort study group: Amabelia Rodrigues (Bandim Health Project), David da Silva (National HIV program Bissau), Candida Medina (Hospital National Simao Mendes, Bissau), Ines Olivera-Souto (Bandim Health Project), Lars Østergaard (Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital), Alex Laursen (Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital), Morten Sodemann (Department of Infectious Diseases, Odense University Hospital), Peter Aaby (Bandim Health Project), Anders Fomsgaard (Department of Virology, Statens Serum Institut, Copenhagen), Christian Erikstrup (Department of Clinical Immunology) and Jesper Eugen-Olsen (Department of Infectious Diseases, Hvidovre Hospital, Copenhagen); Mali, Bamako—Adults: Moussa Y Maïga,*§ Fatoumata Fofana Diakité, Abdoulaye Kalle, Drissa Katile (CH Gabriel Toure), Hamar Alassane Traore,* Daouda Minta,* Tidiani Cissé, Mamadou Dembelé, Mohammed Doumbia, Mahamadou Fomba, Assétou Soukho Kaya, Abdoulaye M Traoré, Hamady Traoré and Amadou Abathina Toure (CH Point G) and Pediatrics: Fatoumata Dicko,* Mariam Sylla, Alima Berthé, Hadizatou Coulibaly Traoré, Anta Koïta, Niaboula Koné, Clémentine N'Diaye, Safiatou Touré Coulibaly, Mamadou Traoré and Naïchata Traoré (CH Gabriel Toure); Nigeria—Adults: Man Charurat* (UMB/IHV), Samuel Ajayi,* Georgina Alim, Stephen Dapiap, Otu (UATH, Abuja), Festus Igbino (National Hospital Abuja), Okwara Benson,* Clément Adebamowo,* Jesse James, Obaseki, Philip Osakede (UBTH, Benin City) and John Olasode (OATH, Ile-Ife); Senegal, Dakar—Adults: Moussa Seydi,* Papa Salif Sow, Bernard Diop, Noël Magloire Manga, Judicael Malick Tine,*§ Coumba Cissé Bassabi (SMIT, CHU Fann) and Pediatrics: Haby Signate Sy,* Abou Ba, Aida Diagne, Hélène Dior, Malick Faye, Ramatoulaye Diagne Gueye and Aminata Diack Mbaye (CH Albert Royer); Togo, Lomé—Adults: Akessiwe Patassi,* Awèrou Kotosso, Benjamin Goulibe Kariyare, Gafarou Gbadamassi, Agbo Komi, Kanko Edem Mensah-Zukong and Pinuwe Pakpame (CHU Tokoin/Sylvanus Olympio) and Pediatrics: Koko Lawson-Evi,*§ Yawo Atakouma, Elom Takassi, Améyo Djeha, Ayoko Ephoévi-gah and Sherifa El-Hadj Djibril (CHU Tokoin/Sylvanus Olympio). Executive Committee—François Dabis (Principal Investigator, Bordeaux, France), Emmanuel Bissagnene (Co-Principal Investigator, Abidjan, Côte d'Ivoire), Elise Arrivé (Bordeaux, France), Patrick Coffie (Abidjan, Côte d'Ivoire), Didier Ekouevi (Abidjan, Côte d'Ivoire), Antoine Jaquet (Bordeaux, France), Valériane Leroy (Bordeaux, France), Charlotte Lewden (Bordeaux, France) and Annie J Sasco (Bordeaux, France). Operational and Statistical

Team—Dieudonné Amani (Abidjan, Côte d'Ivoire), Jean-Claude Azani (Abidjan, Côte d'Ivoire), Eric Balestre (Bordeaux, France), Serge Bessekon (Abidjan, Côte d'Ivoire), Franck Bohossou (Abidjan, Côte d'Ivoire), Camille Gilbert (Bordeaux, France), Sophie Karcher (Bordeaux, France), Jules Mahan Gonsan (Abidjan, Côte d'Ivoire), Jérôme Le Carrou (Bordeaux, France), Séverin Lenaud (Abidjan, Côte d'Ivoire), Célestin Nchot (Abidjan, Côte d'Ivoire), Karen Malateste (Bordeaux, France), Amon Roseamonde Yao (Abidjan, Côte d'Ivoire) and Bertine Siloué (Abidjan, Côte d'Ivoire). Administrative Team—Gwenaëlle Clouet (Bordeaux, France), Madikona Dosso (Abidjan, Côte d'Ivoire), Alexandra Doring§ (Bordeaux, France), Adrienne Kouakou (Abidjan, Côte d'Ivoire), Elodie Rabourdin (Bordeaux, France) and Jean Rivenc (Pessac, France). Consultants/working groups—Xavier Anglaret (Bordeaux, France), Boubacar Ba (Bamako, Mali), Renaud Becquet (Bordeaux, France), Jean Bosco Essanin (Abidjan), Andrea Ciaranello (Boston, MA), Sébastien Datté (Abidjan, Côte d'Ivoire), Sophie Desmonde (Bordeaux, France), Jean-Serge Elvis Diby (Abidjan, Côte d'Ivoire), Geoffrey S. Gottlieb* (Seattle, WA), Apollinaire Gninlgninrin Horo (Abidjan, Côte d'Ivoire), Serge N'zoré Kangah (Abidjan, Côte d'Ivoire), Denis Malvy (Bordeaux, France), David Meless (Abidjan, Côte d'Ivoire), Aida Mounkaila-Harouna (Bordeaux, France), Camille Ndongoki (Bordeaux, France), Caroline Shiboski (San Francisco, CA), Boris Tchounga (Abidjan, Côte d'Ivoire), Rodolphe Thiébaud (Bordeaux, France) and Gilles Wandeler (Dakar, Senegal). Coordinating Centre—ISPED, Univ Bordeaux Segalen, Bordeaux, France. Regional Office—PAC-CI, Abidjan, Côte d'Ivoire. Methodologic Support—MEREVA, Bordeaux, France. Web site: <http://www.mereva.net/iedea>

REFERENCES

- UNAIDS. *UNAIDS Report on the Global AIDS*. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2012.
- Anabwani G, Navario P. Nutrition and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: an overview. *Nutrition*. 2005;21:96–99.
- Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell RA, et al. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. *JAMA*. 2007;298:1888–1899.
- Weigel R, Phiri S, Chiputula F, et al. Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health*. 2010;15:934–944.
- Sutcliffe CG, van Dijk JH, Munsanje B, et al. Weight and height z-scores improve after initiating ART among HIV-infected children in rural Zambia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:54.
- Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, et al. Six-month gains in weight, height, and CD4 predict subsequent antiretroviral treatment responses in HIV-infected South African children. *AIDS*. 2010;24:139–146.
- Aurpibul L, Puthanakit T, Taechanokul S, et al. Reversal of growth failure in HIV-infected Thai children treated with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *AIDS Patient Care STDS*. 2009;23:1067–1071.
- Reddi A, Leeper SC, Grobler AC, et al. Preliminary outcomes of a paediatric highly active antiretroviral therapy cohort from KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Pediatr*. 2007;7:13.
- Chantry CJ, Cervia JS, Hughes MD, et al; PACTG 1010 Team. Predictors of growth and body composition in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2010;11:573–583.
- Davies MA, Keiser O, Technau K, et al; International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS Southern Africa (IeDEA-SA) Collaboration. Outcomes of the South African National Antiretroviral Treatment Programme for children: the IeDEA Southern Africa collaboration. *S Afr Med J*. 2009;99:730–737.
- Verweel G, van Rossum AM, Hartwig NG, et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*. 2002;109:E25.
- WHO. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in Infants and Children: Towards Universal Access, Recommendations for a Public Health Approach, 2010 Revision*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.

13. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al; Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219 Team. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2001;345:1522–1528.
14. Cervia JS, Chantry CJ, Hughes MD, et al; PACTG 1010 Team. Associations of proinflammatory cytokine levels with lipid profiles, growth, and body composition in HIV-infected children initiating or changing antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1118–1122.
15. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1119–1128; quiz 1129.
16. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS*. 1998;12:1653–1659.
17. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, et al. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS*. 2011;25:345–355.
18. Gsponer T, Weigel R, Davies MA, et al; IeDEA Southern Africa. Variability of growth in children starting antiretroviral treatment in southern Africa. *Pediatrics*. 2012;130:e966–e977.
19. Musoke PM, Mudiopie P, Barlow-Mosha LN, et al. Growth, immune and viral responses in HIV infected African children receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2010;10:56.
20. Buchacz K, Cervia JS, Lindsey JC, et al. Impact of protease inhibitor-containing combination antiretroviral therapies on height and weight growth in HIV-infected children. *Pediatrics*. 2001;108:E72.
21. Madec Y, Germanaud D, Moya-Alvarez V, et al. HIV prevalence and impact on renutrition in children hospitalised for severe malnutrition in Niger: an argument for more systematic screening. *PLoS One*. 2011;6:e22787.
22. Arrivé E, Dicko F, Amghar H, et al; Pediatric IeDEA West Africa Working Group. HIV status disclosure and retention in care in HIV-infected adolescents on antiretroviral therapy (ART) in West Africa. *PLoS One*. 2012;7:e33690.
23. Ekouevi DK, Azondekon A, Dicko F, et al. 12-month mortality and loss-to-program in antiretroviral-treated children: the IeDEA pediatric West African database to evaluate AIDS (pWADA), 2000–2008. *BMC Public Health*. 2011;11:519.
24. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J*. 1972;3:566–569.
25. WHO. *Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-age, Weight-for-age, Weight-for-length, Weight-for-height and Body Mass Index-for-age: Methods and Development*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
26. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:660–667.
27. WHO. *WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-related Disease in Adults and Children*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
28. WHO. *Training Course on Child Growth Assessment. Module B: Measuring a Child's Growth*. Geneva, Switzerland: WHO. 2008. Available at: http://www.who.int/childgrowth/training/module_b_measuring_growth.pdf. Accessed 9 October 2014.
29. Zandoni BC, Phungula T, Zandoni HM, et al. Predictors of poor CD4 and weight recovery in HIV-infected children initiating ART in South Africa. *PLoS One*. 2012;7:e33611.
30. Miller TL, Agostoni C, Duggan C, et al; HIV Working Group. Gastrointestinal and nutritional complications of human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:247–253.
31. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, et al; Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004;364:1236–1243.
32. Becquet R, Marston M, Dabis F, et al. Children who acquire HIV infection perinatally are at higher risk of early death than those acquiring infection through breast milk: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:e28510.
33. Leroy V, Malateste K, Rabie H, et al; International IeDEA Pediatric Working Group1. Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and Africa: a comparative analysis of the IeDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62:208–219.
34. United Nations Children's Fund, World Health Organization, and World Bank. *UNICEF-WHO-World Bank Joint Child Malnutrition Estimates*. New York, Geneva, Switzerland and Washington DC: UNICEF, WHO and World Bank; 2012.
35. Feinstein L, Yotebieng M, Moultrie H, et al. Effect of baseline immune suppression on growth recovery in HIV positive South African children receiving antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61:235–242.
36. Desmonde S, Dicko F, Koueta F, et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in HIV-infected children in West Africa. *AIDS*. 2014; 28:1645–1655.
37. Grobler L, Siegfried N, Visser ME, et al. Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD004536.
38. Irlam JH, Siegfried N, Visser ME, et al. Micronutrient supplementation for children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010666.
39. WHO. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Summary of key features and recommendations*, 2013. Available at: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/short_summary/en/. Accessed 9 October 2014.

4.2.2.2. Résumé des résultats sur le rattrapage de la croissance en cours de TAR dans leDEA

Dans cette étude chez des enfants infectés par le VIH et malnutris, de moins de 10 ans à l'initiation du TAR, et suivis dans la cohorte leDEA West Africa entre 2001 et 2012, la probabilité de rattrapage d'un état nutritionnel normal dans les deux premières années de traitement était globalement élevée : ajustée sur les co-variables, elle était de 69 % pour l'insuffisance pondérale, 61% pour la malnutrition chronique, et 90 % pour la malnutrition aiguë.

L'âge à l'initiation du TAR était le principal facteur associé à un meilleur rattrapage de la croissance, quel que soit le type de malnutrition. Les enfants de 0-2 ans avaient ainsi une probabilité de rattrapage de l'insuffisance pondérale et de la malnutrition chronique deux fois supérieure aux enfants de 5-10 ans. Les 3-4 ans avaient une probabilité de rattrapage de la malnutrition aiguë significativement plus élevée que les 5-10 ans. A 24 mois de traitement, la probabilité de rattrapage d'une insuffisance pondérale chez les 5-10 ans était seulement de 53 % tandis qu'elle était de 81 % pour les 0-2 et les 2-3 ans. On retrouvait également un écart important selon les tranches d'âges pour la malnutrition chronique (49 % chez les 5-10 ans versus 70 % chez les 0-2 ans), mais pas pour la malnutrition aiguë où la probabilité de rattrapage avant 24 mois était de plus de 90 % pour tous.

Ainsi, cette étude nous a permis de quantifier le rattrapage de la croissance dans les deux premières années de traitement. Malgré des résultats encourageants et des effets bénéfiques sur le plan nutritionnel, particulièrement chez les enfants initiant le traitement de façon précoce, un nombre important d'enfants malnutris à l'initiation ne corrigent pas leur déficit nutritionnel, même après deux ans de traitement. Ceci pourrait avoir des effets délétères sur le développement à long terme de ces enfants.

Après avoir étudié l'effet de l'initiation du TAR sur l'évolution de l'état nutritionnel de l'enfant, qu'il soit malnutris ou non à l'initiation, nous allons maintenant nous intéresser à l'association entre état nutritionnel et la survenue d'événements cliniques chez les enfants sous TAR.

4.2.3. La croissance en cours de traitement antirétroviral : un indicateur de suivi de l'infection ?

Précédemment, nous avons vu que la prévalence de la malnutrition était élevée à l'initiation du traitement chez les enfants infectés par le VIH, et que l'initiation du traitement s'accompagnait généralement d'une amélioration de l'état nutritionnel, même si elle est insuffisante.

L'initiation du traitement peut cependant s'accompagner d'effets délétères dans les premiers mois, pouvant impacter sur l'état nutritionnel (34,142,163). Une détérioration de l'état nutritionnel peut survenir chez l'enfant sous traitement, et ce pour diverses raisons, liées au VIH (infections opportunistes, échec de traitement, rebond viral...) ou non (insécurité alimentaire, épisodes de famines...). Etant donné le cercle vicieux existant entre VIH et malnutrition, une détérioration de l'état nutritionnel pourrait être le marqueur d'une détérioration plus générale de l'organisme (affaiblissement du système immunitaire, progression du VIH par exemple).

La croissance pourrait ainsi être un outil de monitoring supplémentaire pour le suivi de l'infection à VIH chez l'enfant, en complément du suivi des CD4 et de la charge virale, souvent coûteux et difficile d'accès dans un contexte de ressources limitées (228). Des travaux ont été menés en ce sens, pour déterminer des courbes de croissance spécifiques aux enfants sous TAR. Par exemple, en Afrique du Sud, chez des enfants en succès virologique, des courbes de référence pour une croissance considérée optimale ont été développées, pour identifier précocement un échec thérapeutique (229). De plus, un essai clinique étudiant les stratégies de monitoring de l'infection à VIH chez l'enfant avait montré que le gain en poids était un bon indicateur d'échec thérapeutique de première ligne (230). En utilisant des courbes de croissance spécifiques aux enfants initiant un TAR, il a été également montré que les enfants avec les plus faibles gains en poids à six mois et un an de TAR étaient les plus à risque de décès, d'échec virologique et thérapeutique, constituant un outil intéressant pour monitorer la réponse précoce au TAR (231,232).

Suite à ces résultats, nous avons donc fait l'hypothèse qu'un déficit nutritionnel chez l'enfant sous traitement pourrait être associée à la survenue de symptômes cliniques, d'un risque plus élevé d'événements indésirables, et à un risque plus important de décès. Notre objectif ici était d'étudier l'association entre évolution du poids et risque de décès chez des enfants infectés par le VIH et recevant un TAR, dans les cinq premières années de traitement, en utilisant une approche statistique par modèle conjoint.

Ces premiers travaux ont été valorisés en 2016 lors du 20^{ème} Workshop IWHOD. Basés sur les données de la cohorte pédiatrique leDEA West Africa, une publication sera envisagée lorsque la base de données sera actualisée avec les données de 2016, et après un développement plus important des analyses.

4.2.3.1. Etude de la croissance en cours de TAR par modèle conjoint – évaluation de la méthode

Population d'étude : la population est issue de la cohorte pédiatrique leDEA West Africa (merger 5). Tous les enfants infectés par le VIH, ayant initié pour la première fois un TAR au sein de la cohorte entre 2000 et 2014, ayant moins de 10 ans à l'initiation, et avec au moins une donnée de poids disponible durant le suivi, étaient inclus.

Variables collectées : la variable d'intérêt était le Poids pour âge, exprimé en Z-score. Les variables d'ajustement utilisées étaient l'âge, la sévérité de l'insuffisance pondérale, et l'immunodépression pour l'âge à l'initiation du traitement.

Analyses statistiques : le modèle conjoint

Le modèle conjoint pour données longitudinales et données de survie s'applique lorsqu'une population, suivie dans le temps, peut présenter des événements, par exemple cliniques, au cours du suivi. Pour cette population, des données longitudinales sont donc collectées au cours du temps, ainsi que des événements ponctuels. En général, l'étude des données longitudinales et l'étude des données de survie se font de manière séparée. Le principe du modèle conjoint est donc de combiner ces deux types de données, afin par exemple d'explorer l'association entre l'évolution du marqueur et le risque de l'événement (233).

Dans le cadre de nos travaux, nous avons utilisé un modèle conjoint à effets aléatoires partagés, combinant deux modèles :

- Un modèle longitudinal : pour modéliser l'évolution du Z-score de Poids pour âge, nous utilisons un modèle linéaire mixte, à intercept et pente aléatoire. La matrice de variance-covariance est non-structurée.
- Un modèle de survie : pour estimer la probabilité de survenue d'un décès au cours du suivi.

La structure de dépendance du modèle conjoint utilisée est telle que le modèle suppose que le risque instantané de décès au temps t dépend à la fois de la valeur du Z-score de Poids pour âge en t , et de sa pente au temps t .

Les données des cinq premières années de TAR ont été utilisées. Cette période a été divisée en deux parties, et un modèle conjoint a été réalisé pour chacune de ces périodes :

- 0-2 ans après initiation du TAR : période durant laquelle les paramètres cliniques et immunologiques évoluent fortement.
- 2-5 ans après initiation du TAR : période durant laquelle la plupart des enfants survivants sont dans un état stable vis-à-vis de l'infection à VIH.

Le temps T_0 pour l'estimation du risque de décès correspondait à la date d'initiation du TAR pour le premier modèle, et à la date de visite correspondant à M24 après initiation du traitement pour le 2^{ème} modèle. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel R et de son package *JM*.

4.2.3.1. Etude de la croissance en cours de TAR par modèle conjoint – résultats

Description de la population d'étude :

Sur les 5268 enfants sous TAR et suivis dans la cohorte pWADA entre 2000 et 2014, 3878 répondaient aux critères d'inclusion dans les cinq premières années de traitement. Parmi eux, 3606 avaient des données disponibles sur la période 0-2 ans, et 2071 sur la période 2-5 ans. Le taux de décès pour chacune de ces périodes était de 8,5 % et 1,2 % respectivement (figure 17).

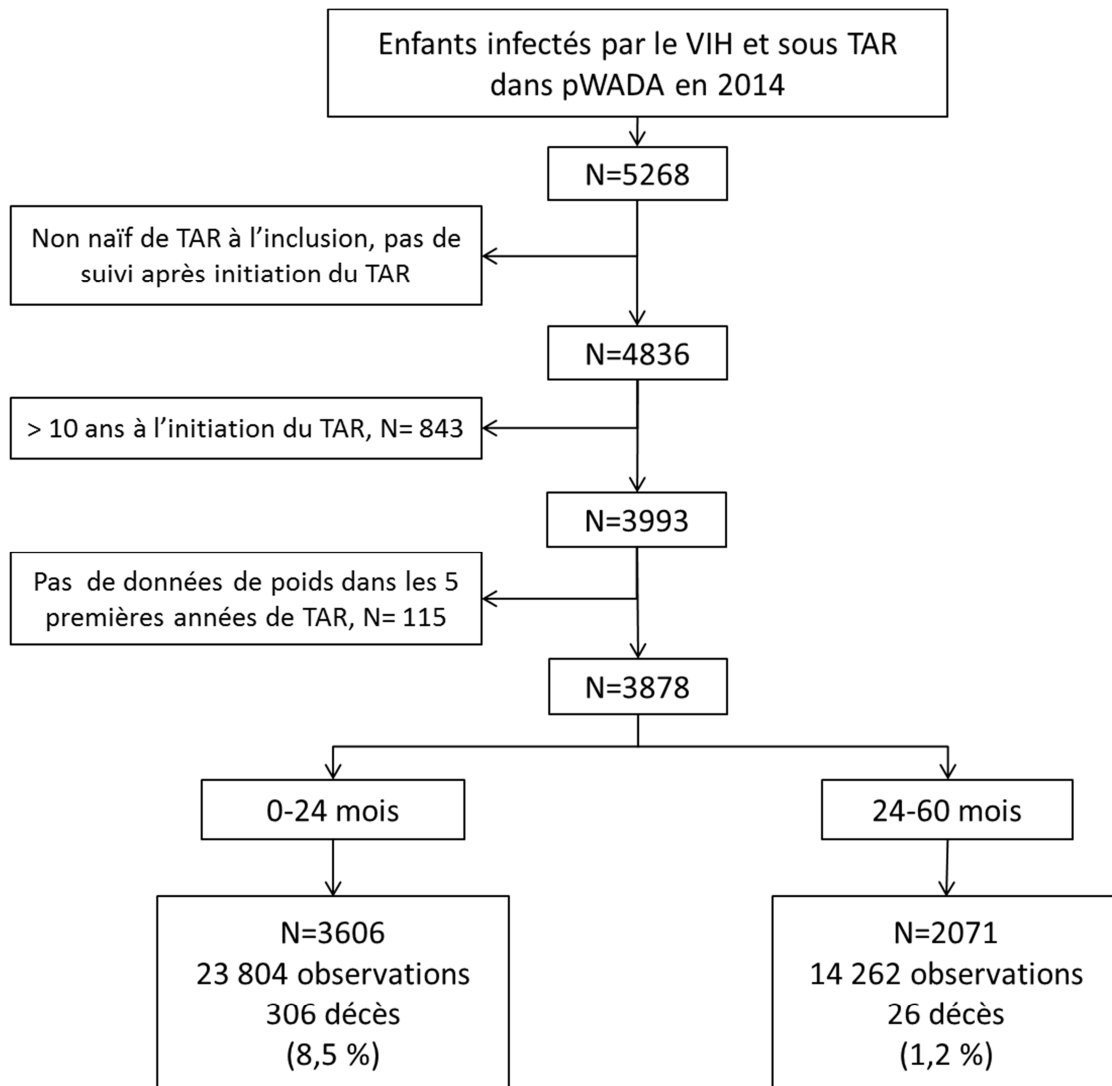


Figure 17 : Sélection de la population d'étude, cohorte leDEA pWADA 2000 – 2014, étude du modèle conjoint.

A l'initiation du TAR, l'âge médian était de 3,8 ans (EIQ = 1,8-6,5), 31 % avaient une immunodépression sévère, 48 % n'avaient pas de données cette variable. Près de 52 % avaient une insuffisance pondérale déterminée (tableau 7). Ces résultats sont similaires à la description de la population sélectionnée pour l'étude de l'évolution de la croissance (partie 4.2.1.1), basée sur les données jusqu'en 2012. Les enfants décédés dans les cinq premières années de TAR étaient fréquemment malnutris ou immunodéprimés sévères (tableau 8).

Tableau 7 : Description des enfants à l'initiation du traitement antirétroviral, Cohorte leDEA pWADA 2000-2014, N= 3606

Age (années), médiane (EIQ)	3,8	(1,8-6,5)
Garçons, n %	1962	54,4
Régime de traitement antirétroviral à l'initiation, n %		
Basé sur INRTs	3010	83,5
Basé sur IPs	596	16,5
Immunodépression pour l'âge à l'initiation *, n %		
Non	395	11,0
Modérée	380	10,5
Sévère	1118	31,0
Manquant	1713	47,5
Insuffisance pondérale à l'initiation, n %		
Non	1170	32,4
Modérée	697	19,3
Sévère	1170	37,3
Manquant	395	11,0

*Modérée: CD4%=[15-25[or CD4/μL=[350-499[, Sévère: CD4%<15 ou CD4/μL<350

Tableau 8 : Description des enfants décédés dans les deux premières années et 2-5 ans après mise sous traitement antirétroviral. Cohorte leDEA pWADA 2000-2014.

	0-2 ans (N=306)		2-5 ans (N=26)	
A l'initiation du traitement antirétroviral				
Age (années), médiane (EIQ)	2,3	(1,0-5,8)	3,9	(1,6-6,5)
Garçons, n %	164	53,6	14	53,9
Immunodépression pour l'âge *, n %				
Non	17	5,6	2	7,7
Modérée	16	5,2	2	7,7
Sévère	113	36,9	12	46,1
Manquant	160	52,3	10	38,5
Insuffisance pondérale, n %				
Non	54	17,6	6	23,1
Modérée	46	15,0	3	11,5
Sévère	189	61,8	8	30,8
Manquant	17	5,6	9	34,6
A la dernière visite avant décès				
Insuffisance pondérale, n %				
Non	58	19,0	9	34,6
Modérée	54	17,6	4	15,4
Sévère	194	63,4	13	50,0
Durée sous TAR jusqu'au décès (mois), médiane (EIQ)	2,5	(0,9-8,2)	45,0	(31,3-54,4)

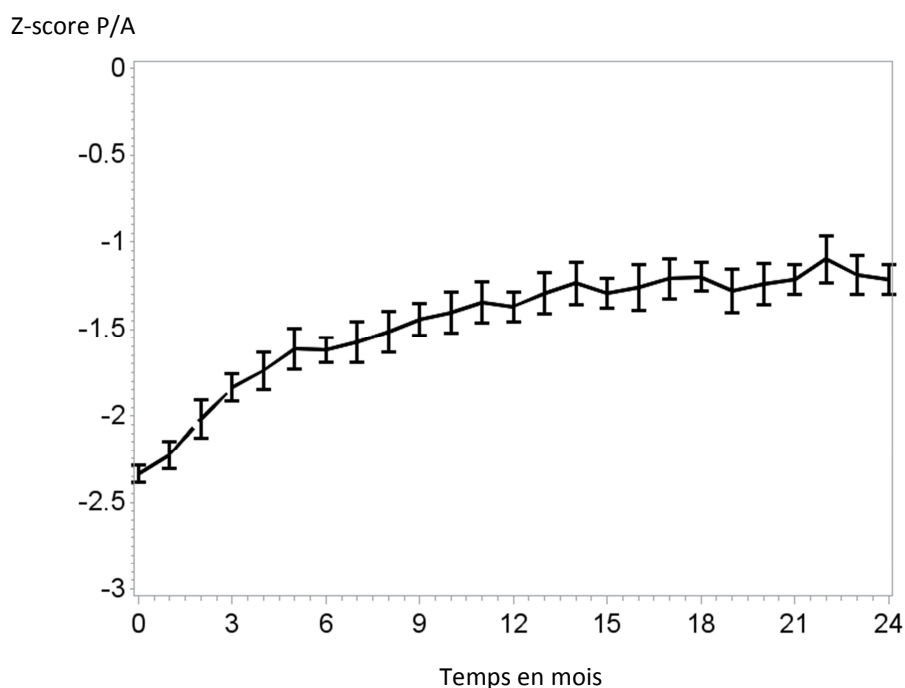
*Modérée: CD4%=[15-25[or CD4/μL=[350-499[, Sévère: CD4%<15 ou CD4/μL<350

0-2 ans après l'initiation du traitement antirétroviral

De façon similaire aux résultats sur l'évolution de la croissance sous TAR présentés dans la partie précédente, l'évolution du Z-score de Poids pour âge était plus importante dans les 24 premiers mois de traitement pour les plus jeunes enfants (0-2 ans vs 2-5 et 5-10 ans, $p < 0,001$), et pour les plus sévèrement malnutris (tableau 9). Les estimations du modèle linéaire mixte intégré au modèle conjoint sont comparables à celles retrouvées pour un modèle linéaire mixte classique.

Tableau 9 : Courbe de Poids pour âge dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral et partie longitudinale du modèle conjoint : différences de Z-score moyen à l'initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 24 mois. N=3606. leDEA pWADA 2000-2014

Variables à l'initiation du TAR	A MO		Période 0-24 mois	
	Différence de Z-score moyen	P- value	Différence d'augmentation moyenne du Z-score par mois	P- value
Groupe de référence (estimations)	-0,756	<0,001	0,024	<0,001
Age (années)				
2-5 vs 0-2	0,086	0,068	-0,019	<0,001
5-10 vs 0-2	-0,080	0,084	-0,032	<0,001
Immunodépression pour âge				
Modérée vs non	-0,132	0,091	0,007	0,079
Sévère vs non	-0,087	0,177	0,008	0,018
Manquant vs non	-0,079	0,194	0,004	0,225
Insuffisance pondérale				
Modérée vs non	-1,475	<0,001	0,034	<0,001
Sévère vs non	-2,994	<0,001	0,085	<0,001
Manquant vs non	-0,751	<0,001	0,016	<0,001



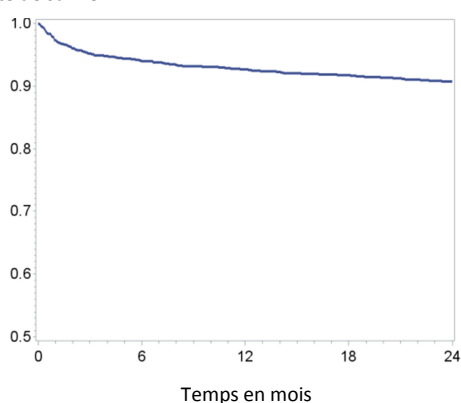
Concernant la partie survie du modèle conjoint, ajusté sur les co-variables à l'initiation du TAR et des paramètres longitudinaux, le risque de décès était plus important chez les 0-2 ans par rapport aux 2-5 ans à l'initiation du traitement (Risque Relatif ajusté RRa 5-10 vs 0-2 = 0,50, IC95%=0,37-0,68), ainsi que pour les enfants sévèrement immunodéprimés à l'initiation par rapport aux non-immunodéprimés (RRa = 2,27, IC95%=1,35-3,82). Les enfants avec une immunodépression non documentée à l'initiation avaient également un risque de décès plus élevé, probablement parce qu'ils étaient également à un stade avancé de l'infection (tableau 10).

Les estimations du modèle de survie intégrées au modèle conjoint étaient comparables à celles retrouvées dans un modèle de survie classique, à l'exception du résultat retrouvé pour l'insuffisance pondérale à l'initiation. L'ajustement sur les paramètres longitudinaux a inversé l'association avec le risque de décès, une insuffisance pondérale sévère à l'initiation du traitement devenant un facteur protecteur du risque de décès dans les 24 premiers mois de traitement (tableau 10).

Concernant les paramètres longitudinaux, la pente de Poids pour âge au cours du TAR n'était pas associée à un risque de décès plus important, contrairement à la valeur de Poids pour âge au cours du temps. L'augmentation d'une unité de Z-score de Poids pour âge à un temps donné était associée à un risque plus faible de décès (p-value<0,001) (tableau 10). Ainsi, une diminution d'une unité de Z-score de Poids pour âge était associée à un risque plus important de décès dans les 24 premiers mois, équivalent à un RRa de 2,35 (IC95% = 2,07-2,65).

Tableau 10 : Courbe de survie et facteurs associés à la probabilité de survie dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral. Modèle de Cox. N=3606. leDEA pWADA 2000-2014.

Probabilité de survie



Variables	RRa	(IC 95 %)	P-value
A l'initiation du TAR			
Age (années) (/0-2)			
2-5	0,06	(0,00-3,47)	0,174
5-10	0,50	(0,37-0,68)	<0,001
Immunodépression* (/non)			
Modérée	0,86	(0,43-1,74)	0,673
Sévère	2,27	(1,35-3,82)	0,002
Manquant	1,83	(1,10-3,05)	0,020
Insuffisance pondérale (/non)			
Modérée	0,67	(0,45-1,02)	0,060
Sévère	0,57	(0,36-0,89)	0,014
Manquant	0,58	(0,28-1,18)	0,134
Paramètres longitudinaux			
Valeur P/A	0,43	(0,38-0,48)	<0,001
Pente P/A	0,04	(0,00-9,18)	0,252

R

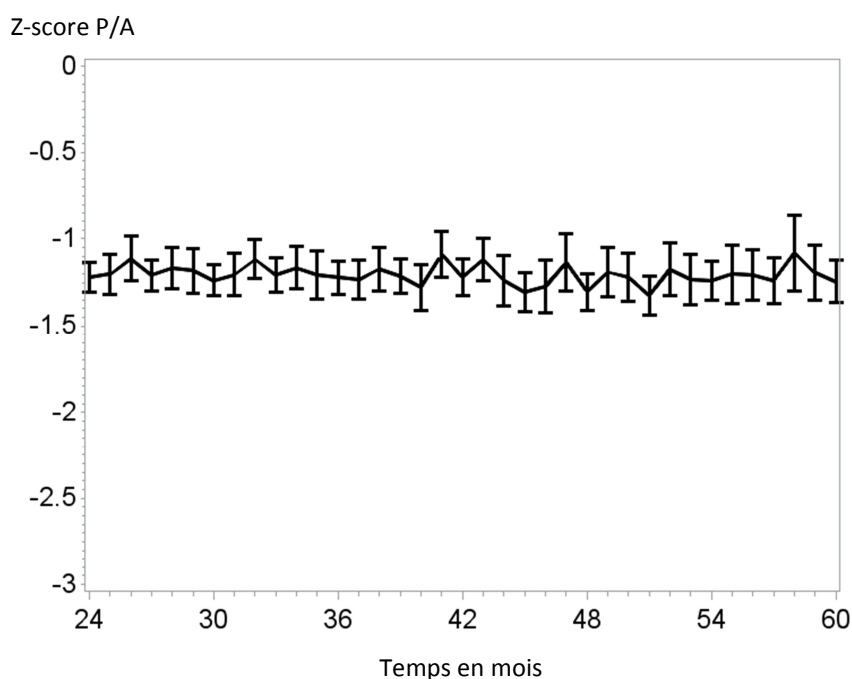
TAR = traitement antirétroviral, RRa = Risque Relatif ajusté, IC = intervalle de confiance, P/A = Poids pour âge.

2-5 ans après l'initiation du traitement antirétroviral

Après 24 mois de traitement, le Z-score moyen de Poids pour âge n'évolue plus ($p=0,056$), et ce quelque soit les caractéristiques à l'initiation en termes d'âge ou de sévérité de la malnutrition (Tableau 11). Comme précédemment, les estimations du modèle linéaire mixte intégré au modèle conjoint sont comparables à celles retrouvées pour un modèle linéaire mixte classique.

Tableau 11: Courbe de Poids pour âge dans les 2-5 ans de traitement antirétroviral et partie longitudinale du modèle conjoint : différences de Z-score moyen à l'initiation et de pentes moyennes de Z-score entre 0 et 24 mois. N=2071. leDEA pWADA 2000-2014.

Variables à l'initiation du TAR	A 2 ans de TAR		Période 2-5 ans	
	Différence de Z-score moyen	P- value	Différence d'augmentation moyenne du Z-score par mois	P- value
Groupe de référence (estimations)	-0,148	0,087	0,004	0,056
Age (années)				
2-5 vs 0-2	-0,452	<0,001	0,001	0,947
5-10 vs 0-2	-0,802	<0,001	0,001	0,783
Insuffisance pondérale				
Modérée vs non	-0,772	<0,001	-0,216	0,829
Sévère vs non	-1,258	<0,001	1,090	0,276
Manquant vs non	-0,086	0,441	-1,478	0,139

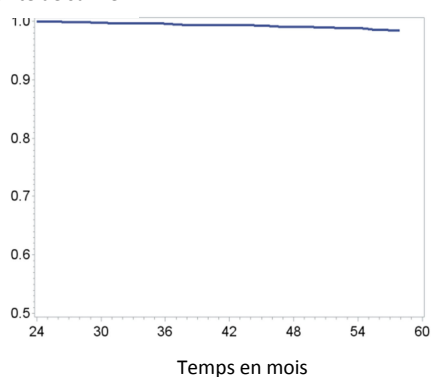


Concernant la partie survie du modèle conjoint, ajusté sur les co-variables à l'initiation du TAR et des paramètres longitudinaux, le risque de décès n'était pas différent en fonction de l'âge ou de la sévérité de la malnutrition à l'initiation du TAR. Les estimations du modèle de survie intégrées au modèle conjoint étaient comparables à celles retrouvées dans un modèle de survie classique. La pente de Poids pour âge au cours du temps n'était pas non plus associée à un risque de décès plus important.

Seule la valeur de Poids pour âge au cours du temps était associée au risque de décès (p -value < 0,001) (tableau 12). Une diminution d'une unité de Z-score de Poids pour âge à un temps donné était associée à un risque plus important de décès dans les 2-5 ans après initiation du traitement, équivalent à un RRa de 3,60 (IC95% = 2,43-5,33).

Tableau 12 : Courbe de survie et facteurs associés à la probabilité de survie dans les 24 premiers mois de traitement antirétroviral. Modèle de Cox. N=3606. leDEA pWADA 2000-2014.

Probabilité de survie



Variables	RRa	(IC 95 %)	P-value
A l'initiation du TAR			
Age (années) (/0-2)			
2-5	0,02	(0,00-24,93)	0,292
5-10	0,40	(0,13-1,20)	0,100
Insuffisance pondérale (/non)			
Modérée	0,35	(0,08-1,53)	0,164
Sévère	0,47	(0,14-1,55)	0,214
Manquant	0,74	(0,25-2,24)	0,599
Paramètres longitudinaux			
Valeur P/A	0,28	(0,19-0,41)	<0,001
Pente P/A	0,00	(0,00-150,32)	0,094

TAR = traitement antirétroviral, RRa = Risque Relatif ajusté, IC = intervalle de confiance, P/A = Poids pour âge.

4.2.3.2. Etude de la croissance sous traitement par modèle conjoint – résumé des résultats et discussion

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à l'étude de la croissance pendant le suivi sous TAR chez l'enfant de moins de 10 ans, en étudiant le lien entre Poids pour âge et risque de décès au cours du temps.

Après les deux premières années de traitement au cours desquelles on observe un gain en Poids pour âge important, celui-ci se stabilise. Cet indicateur semble être un marqueur important du risque de décès sous TAR, quelle que soit la période considérée. En effet, l'analyse par modèle conjoint a montré que plus un enfant malnutri en cours de TAR, plus son risque de décès instantané était important. Dans les deux premières années de traitement, un Z-score de Poids pour âge diminué d'une unité était associé à un risque deux fois plus important de décès. D'autres facteurs entraient en jeu dans l'augmentation du risque de décès comme un jeune âge à l'initiation et une sévère immunodépression.

Sur un plus long terme, dans les 2-5 ans après traitement, seul le Poids pour âge était un facteur associé au risque de décès. Là encore, un Z-score diminué d'une unité était associé à un risque trois fois plus important de décès. Ainsi, une insuffisance pondérale pourrait être un des principaux marqueurs d'un risque de décès au cours du suivi à long terme. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de lien entre une perte de poids au cours du traitement et un risque de décès, quelle que soit la période considérée. Seule la valeur instantanée de Poids pour âge était significative, et non la pente au cours du temps.

Le modèle conjoint permet donc d'étudier le lien entre évolution de la croissance et risque de décès au cours du suivi. Les résultats obtenus, intéressants sur le plan du suivi clinique des enfants traités, sont cependant à interpréter avec précaution, car peu de co-variables ont pu être intégrées au modèle à ce stade de l'analyse, dû à un manque de convergence du modèle actuel. D'avantage d'informations, sur l'état d'avancée de l'infection à l'initiation mais aussi au cours du temps sont nécessaires, notamment pour le suivi à long terme. Il manque en effet des informations pour la période d'étude 2-5 ans, notamment l'état d'immunodépression à 2 ans.

Cette première étude par modèle conjoint reste donc à développer malgré des premiers résultats encourageants. Par la suite, ce modèle pourrait être utilisé pour étudier non plus le gain en poids mais aussi le gain en taille, et pour étudier d'autres types d'évènements pouvant survenir au cours du traitement, tel qu'un rebond viral, une chute de CD4, ou encore des infections opportunistes. De plus, un modèle conjoint à classes latentes pourrait aussi être développé, afin d'identifier des profils d'enfants les plus à risque de décès en fonction de leur état nutritionnel au cours du suivi.

A terme, un suivi plus régulier et systématique de l'état nutritionnel chez les enfants en cours de TAR permettrait d'identifier plus précocement ceux avec un risque élevé de décès, pour leur prise en charge.

Nous avons vu dans cette deuxième partie des résultats que la croissance s'améliore globalement après initiation du TAR, et ce principalement dans les deux premières années de traitement. Cependant, une part importante d'enfants reste malnutris malgré le traitement, et avec un risque plus élevé de décès. Une prise en charge nutritionnelle est donc nécessaire, en apportant une supplémentation aux enfants malnutris pour lesquels le TAR ne suffit pas à récupérer une croissance normale, ainsi qu'une évaluation régulière de la croissance chez les enfants non-malnutris à l'initiation du TAR. C'est l'objet de cette troisième partie, où nous évaluerons deux interventions nutritionnelles chez les enfants infectés par le VIH recevant un TAR.

4.3. Prise en charge nutritionnelle chez les enfants infectés par le VIH et sous traitement antirétroviral – développement et évaluation d'interventions

En population générale, les protocoles de récupération nutritionnelle sont ciblés sur la malnutrition aiguë sévère chez les moins de cinq ans, ce qui leur permet d'avoir accès à une prise en charge nutritionnelle. Mais, pour les autres formes de malnutrition et pour les enfants plus âgés, il n'existe pas de protocoles de prise en charge bien définis. Les recommandations internationales pour la prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH sont peu précises (195), alors que ces enfants, sous TAR ou non, ont des besoins énergétiques supérieurs à leurs pairs non-infectés, et sont fréquemment concernés par la malnutrition comme rapportés dans les sections précédentes des résultats de ce travail. Notre hypothèse est qu'une supplémentation nutritionnelle de ces enfants infectés par le VIH à l'initiation du TAR pourrait prévenir la morbidité et la mortalité liées au VIH, et optimiser leur réponse au TAR, en particulier nutritionnelle.

Actuellement, il existe des freins à la prise en charge nutritionnelle chez ces enfants infectés par le VIH, en raison d'un manque de recommandations claires sur la conduite à tenir, d'un manque de connaissances sur les solutions possibles en termes d'options de supplémentation et de leur mise en œuvre, et d'un manque de formation spécifique et de sensibilisation des professionnels de santé sur les besoins nutritionnels des enfants (102,193,194).

Dans cette partie, notre question consiste donc à savoir comment améliorer la prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest ? Existe-t-il un soutien nutritionnel adapté à leurs besoins et comment peut-il être mis en place en routine dans le suivi ?

Notre objectif principal est donc d'évaluer la mise en place et l'efficacité d'un soutien nutritionnel intégré à la prise en charge pédiatrique de routine des enfants infectés par le VIH en Afrique, pour optimiser leur réponse au TAR. Ce soutien doit assurer une récupération efficace de la croissance chez les enfants malnutris, et prévenir une dégradation de l'état nutritionnel chez les enfants non-malnutris. Pour cela, deux interventions nutritionnelles ont été développées au cours de mes travaux de thèse:

- L'étude soutenue par Esther/Expertise France, à Bamako, Mali
- L'étude multicentrique WADANUT, au sein de la collaboration leDEA pWADA.

Pour chaque intervention, le contexte de mise en place de l'étude sera détaillé avant de présenter les résultats obtenus.

4.3.1. L'étude soutenue par Esther/Expertise France, à Bamako, Mali

Les résultats de cette étude ont été présentés à la 18^{ème} conférence ICASA à Harare, Zimbabwe en 2015, ainsi qu'à la 8^{ème} conférence AFRAVIH à Bruxelles, Belgique, en 2016. L'article correspondant est en cours de soumission (présenté en partie 4.3.1.3).

4.3.1.1. Contexte de mise en place de l'étude au CHU Gabriel Touré

Cette étude a été conduite au centre d'excellence (clinique VIH pédiatrique) du CHU Gabriel Touré de Bamako, de juillet 2014 à avril 2015. Ce service pédiatrique, également partenaire du réseau leDEA pWADA, prenait en charge en 2014 près de 600 enfants recevant un TAR. Ce centre assure une prise en charge médicale et psychosociale pour les enfants infectés par le VIH, avec une offre des traitements, des soins VIH et des examens biologiques.

Concernant la prise en charge nutritionnelle, les enfants dépistés pour la malnutrition et ceux identifiés comme malnutris sont référés à l'Unité de Récupération et d'Education Nutritionnelle Intensive (URENI), situé dans le même service de pédiatrie. Dans le cadre de notre étude, les enfants les plus sévèrement malnutris étaient directement adressés à l'URENI, les autres enfants malnutris modérés ou sévères pouvant pris en charge à domicile étant alors éligibles pour cette étude et référés aux pédiatres. Les intrants utilisés pour la récupération nutritionnelle étaient fournis gratuitement par le Programme Alimentaire Mondial (PAM) et le Ministère de la Santé à Bamako.

4.3.1.2. Objectifs et méthodes de l'étude, résumé

L'objectif principal de cette étude était donc d'évaluer une intervention nutritionnelle menée auprès d'enfants diagnostiqués avec une malnutrition aiguë ou chronique au cours du suivi pendant la période d'étude. Spécifiquement, il s'agissait de :

- Déterminer la récupération de la croissance chez les enfants supplémentés pour une malnutrition aiguë ou chronique et étudier les facteurs associés à une meilleure récupération de la croissance.
- Estimer la prévalence de malnutrition aiguë et chronique chez les enfants infectés et suivis au CHU
- Etudier le lien entre récupération nutritionnelle et changements immunologiques, virales, et biologiques, selon les différents types de malnutrition

Le protocole a été conçu en collaboration avec le GIP Esther (David Masson, Sandra Perrot), l'équipe de l'unité Inserm 897 (Julie Jesson, Valérie Leroy) et la chef du service pédiatrique à Bamako (Mariam Sylla). L'équipe chargée de la conduite de l'étude au CHU était composée de deux pédiatres, spécialement formés au préalable au diagnostic nutritionnel et à l'utilisation des logiciels WHO Anthro et WHO Anthro Plus, ainsi que d'un infirmier, également formé aux mesures anthropométriques standardisées. J'ai assisté à la première semaine d'inclusion des patients en

juillet 2014, avec un pédiatre français, David Masson, pour valider les fiches d'inclusion et de suivi, et mettre en place la base de données Microsoft Access au sein du service, le remplissage informatique se faisant par les pédiatres eux-mêmes.

Les quantités de produits nutritionnels distribués ont été déterminées en prenant en compte les différentes formes de malnutrition (modérée ou sévère, aiguë ou chronique), selon le poids et l'âge de l'enfant au moment du diagnostic et les estimations des besoins nutritionnels. Les apports proposés sont conçus pour ne pas couvrir à 100 % les besoins nutritionnels de l'enfant, dans la mesure où celui-ci doit continuer à consommer le plat familial. Ils sont cependant proches des besoins de base d'un enfant en bonne santé. Les quantités proposées pouvaient donc être excessives pour certains enfants qui, s'ils consommaient la totalité des apports fournis, risquaient de diminuer leur consommation du plat familial. Une première phase test de un mois a donc été conduite pour valider les quantités distribuées et affiner si besoin. Après validation, l'étude s'est continuée normalement. Une visite de contrôle de la bonne conduite de l'étude a été effectuée trois mois après le début des inclusions. Les données recueillies m'ont été envoyées régulièrement, environ tous les deux mois, pour faire des analyses intermédiaires.

L'indicateur principal étudié était donc le pourcentage d'enfants ayant récupéré un état nutritionnel normal (atteinte d'un seuil de -2 ET au minimum) après une prise en charge médico-nutritionnelle bien conduite, selon le type de malnutrition considéré.

Cette étude a été conduite chez tous les enfants infectés par le VIH de moins de 15 ans suivis au CHU Gabriel Touré à Bamako. La phase d'inclusion s'est déroulée de juillet à décembre 2014. La phase de suivi, définie initialement à 6 mois, a été prolongée suite aux résultats des analyses intermédiaires qui ont montré une récupération plus lente pour certains enfants, notamment ceux malnutris chronique. L'étude s'est clôturée fin avril 2015. L'arrêt de la supplémentation était décidée lorsque le Z-score de l'enfant atteignait un seuil de -1,5 ET.

Deux formes de malnutrition ont été considérées ici : la malnutrition aiguë (selon le Poids pour Taille ou l'IMC pour âge), et la malnutrition chronique (selon le Taille pour âge). Les enfants présentant les deux formes de malnutrition suivaient le protocole nutritionnel pour la malnutrition aiguë en priorité. Pour l'analyse des résultats, la récupération de la croissance a été définie à un seuil de -2 ET en priorité, et les facteurs associés ont été évalués avec un modèle de Cox.

La finalité de cette étude opérationnelle était d'une part d'améliorer les pratiques en termes de suivi anthropométrique et de prise en charge nutritionnelle thérapeutique des enfants infectés par le VIH et suivis au CHU, et d'autre part de fournir des premières informations utiles pour la mise en place d'une étude interventionnelle plus conséquente (en termes de schéma d'étude et d'échantillonnage, produits utilisés, modalités de suivi etc...).

4.3.1.3. Etude Esther Mali : article en cours de soumission

Evaluation of a nutritional support intervention in malnourished HIV-infected children in Bamako, Mali.

Julie Jesson^{1§}, Aba Coulibaly², Mariam Sylla², Clémentine N'Diaye², Issouf Maiga³, Fatoumata Dicko², David Masson⁴, Valériane Leroy⁵

1 Bordeaux Population Health Research Center, Inserm U1219- ISPED, University of Bordeaux, Bordeaux, France.

2 CHU Gabriel Touré, Service de Pédiatrie, Bamako, Mali.

3 Expertise France, Bamako, Mali

4 Expertise France, Département Santé, Paris, France.

5 Inserm UMR 1027, Université Toulouse 3, Toulouse, France

Corresponding author: Julie Jesson.

Mailing address: ISPED - University of Bordeaux, 146 rue Léo Saignat - CS61292, 33076 Bordeaux Cedex, France.

E-mail: Julie.Jesson@isped.u-bordeaux2.fr

Phone number: +33(0)5 57 57 56 57 / +33(0)6 83 61 92 27

E-mail addresses of authors:

JJ: Julie.Jesson@isped.u-bordeaux2.fr

AC: coulyaba@yahoo.fr

MS: dr_mame@yahoo.fr

CN: clementine.ndiaye@yahoo.fr

IM: issouf.maiga@esther.fr

FD: fatdicko@yahoo.fr

DM: docdmasson@yahoo.fr

VL: Valeriane.Leroy@inserm.fr

Keywords (6-8): HIV; malnutrition; children; adolescents; nutritional support; Africa; observational study

Abstract (Words: 250/250)

Background: We assessed a nutritional support intervention in malnourished HIV-infected children, in Bamako, Mali.

Methods: All HIV-infected children <15 years, attending the HIV-care program of the University Hospital Gabriel Touré, diagnosed with malnutrition regardless of its severity between 07 and 12/2014 were enrolled to receive Ready-To-Use Therapeutic Food. Acute malnutrition was defined by Weight-for-Height (WHZ) (<5years), and Body Mass Index (BMI)-for-age (BAZ) (≥ 5 years); chronic malnutrition by Height-for-age (HAZ). Malnutrition was expressed using Z-scores: [-3 -; --2[Standard Deviations (SD) for moderate form, <-3 SD for severe form. The nutritional intervention was offered until child growth reached -1.5 SD threshold. Six-month probability to catch-up growth (>-2 SD) for acute malnutrition was studied using Kaplan-Meier curves and Cox model.

Results: Among the 348 children screened, 198 (57%) were malnourished of whom 158 (80%) children were included: 97 (61%) for acute malnutrition (35 with associated chronic malnutrition), and 61 (39%) with chronic malnutrition. Fifty-nine percent were boys, 97% were on antiretroviral treatment, median age was 9.5 years (Interquartile Range: 6.7-12.3). Among children with acute malnutrition, 74% catch-up their growth at 6-month; probability to catch-up growth was greater for those without associated chronic malnutrition [adjusted Hazard Ratio=1.97, CI95%=1.13-3.44]. Anemia decreased significantly from 40% to 12% at the end of intervention ($p < 0.001$).

Conclusions: This macronutrient intervention showed benefits for weight gain and reduced anemia. Associated chronic malnutrition, difficult to reverse, slows down acute malnutrition recovery and needs longer support. Integration of nutritional care in the pediatric HIV-care package is needed to optimize child health.

Main text (Words: 3542)**Introduction**

Malnutrition is highly prevalent among children living in resource-limited settings, and constitutes an even more important burden for children infected by Human Immunodeficiency Virus (HIV). In sub-Saharan Africa in 2014, 8% of children < 5 years were wasted, 36% were stunted and 20% were underweight [1]. In Mali, the prevalence estimates of malnutrition in 2012 were 9%, 28% and 19% for wasting, stunting, and underweight respectively [2]. Among HIV-infected children, high rates of malnutrition are found, in those not yet on Antiretroviral Therapy (ART) as well as for those on treatment. Indeed, at ART initiation, from half to two-third of children were malnourished in many African studies [3-6]. In a cross-sectional study conducted in 2011 in HIV care programs in West and Central Africa among HIV-infected children and adolescents, 33% suffered from chronic malnutrition and 16% from acute malnutrition, whereas most of them were already on ART [7].

HIV-infected children are more vulnerable than non-HIV-infected children concerning malnutrition, with a 3-times higher risk of mortality in case of severe acute malnutrition (SAM) [8]. Children perinatally HIV-infected often face severe chronic malnutrition problems, until adolescence that impaired their social and cognitive development [9-11]. In addition, although a growth improvement is observed in HIV-infected children after ART initiation, a substantial proportion of children remain malnourished on ART [3-6]. Thus, a routine nutritional support should be offered in these HIV-infected children on the top of ART to optimize their growth response.

However, specific nutritional recommendations in HIV-infected children are currently still limited, complex and nutritional care is not fully integrated to the pediatric HIV care package. The World Health Organization (WHO) stated that children with HIV-infection should increase their energetic needs by 10% when asymptomatic, by 20-30% during symptomatic phases, and by 50-100% for an episode of SAM [12]. Moreover, even for the general pediatric population, nutritional protocols, as those used by the National Nutritional Program of Mali [13], are well defined for SAM until the age of 5 years old. But there is no recommendation for moderate forms of malnutrition or chronic malnutrition, nor for children above 5, and adolescents.

Questions remain in 2016 on how to support nutritionally all malnourished HIV-infected children on ART regardless to the type/form of malnutrition. The objective of this study was to assess the field effectiveness of a tailored nutritional intervention among all malnourished HIV-infected children enrolled in a pediatric HIV-care program in Bamako, Mali and to identify their associated factors to catch-up growth after 6 months.

Methods

Settings and study population

The study took place at the pediatric HIV care service of the University Hospital Center Gabriel Touré in Bamako, Mali. All HIV-infected children included in the HIV program were seen routinely three monthly with data collection on clinical events and anthropometric indicators. From July to December 2014, all HIV-infected children <15 years attending the program and diagnosed with malnutrition (definitions below) during follow-up were eligible to receive a nutritional supplementation intervention. The formal written approval of the main caregiver of the child, as well as written approval of all children aged >7 years, have been collected before intervention. The study was conducted with the approval of the Institutional Review Board of the faculty of medicine and stomatology of Mali, obtained on March 2014.

Study design, definitions of malnutrition and intervention

We conducted a 6-month prospective interventional cohort consisting in a nutritional supplementation of all malnourished HIV-infected children.

Malnutrition was defined according to the WHO growth standards [14,15] using Z-scores. A Z-score < -2 Standard Deviations (SD) determine malnutrition, which can be moderate (Z-score=[-3;-2] SD), or severe (Z-score<-3 SD). Z-scores were determined with WHO Anthro and WHO Anthroplus softwares. Two main types of malnutrition were studied: 1) acute malnutrition (AM), defined with Weight for Height (WHZ) for children <5years, and Body Mass Index (BMI) for age (BAZ) for older children; 2) chronic malnutrition (CM), defined by Height for age (HAZ). Nutritional supplements were Ready-to-Use-Therapeutic Food (RUTF) (Plumpy Nut, Nutriset) offered until child growth reached the -1.5 SD threshold. Supplement doses were adjusted according to the age and weight of the child, the type and the severity of malnutrition. Quantities were based on the national recommendations on nutrition in Mali [13], as well as the WHO guidelines for nutritional support of HIV-infected children [12]. Mean energetic supports for severe acute malnutrition (SAM) were 80-180kCal/kg/day according to the child's weight. Children with moderate acute malnutrition (MAM) and chronic malnutrition followed the same nutritional support, with mean energetic supports of 30-90 kCal/kg/day according to the child's weight. Children with severe or moderate chronic malnutrition (SCM or MCM) were supplemented longer than children with MAM, about three months for MCM and four months for SCM. Children with both type of malnutrition, acute and chronic, were treated for acute malnutrition in priority, as they were at high risk of morbidity and mortality.

Baseline was defined at the start of nutritional supplementation. All children were seen after two weeks of supplementation to control their nutritional status and the acceptance of the nutritional products. Then, they were followed monthly until their catch-up growth reached -1.5 SD. The evaluation criterion was the catch-up growth measured after six months of support.

All healthcare professionals have been specifically trained to assess malnutrition with standardized anthropometric measures, and to provide the nutritional intervention [16].

Data management and variables

At inclusion, data on socio-demographic characteristics, clinical events, anthropometric indicators and treatments were recorded. Moreover, blood samples were collected to measure immunological, virological and biological status, based on measures of CD4 count, viral load, glycemia, hemoglobin, cholesterolemia and triglyceridemia levels. Measures were done at baseline, before the start of the nutritional support, as well as at the end of the support, and in the six months after the end of the support, during routine follow-up. Additional data on clinical events, treatments modifications occurring during follow-up were recorded, in addition to anthropometric measures and data on the consumption of the nutritional products.

Threshold for viral load indetectability, measured using Abbott M2000, was defined <50 c/mL. Immunodeficiency for age was based on the 2006 WHO definitions [17]. Severe immunodeficiency was defined by CD4%<15 or CD4/μL<350, and moderate immunodeficiency by CD4%=[15-25[or

CD4/ μ L=[350-499]. Levels of biological adverse events were based on the division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events [18].

We described causes of death, lost-to-follow-up (LTFU) and other clinical events occurring during the study. Nutritional habits (number of meals and snacks per day) and the consumption of RUTF at each visit were collected from the child and their caregiver. The RUTF consumption was defined as the rate of doses actually consumed on the number of doses prescribed initially. We defined the “good consumption of RUTF” as the actual consumption of >66% of the overall prescription offered.

Statistical analyses

Interim database analyses were conducted to monitor the nutritional intervention, about every 3 months. The prevalence of each type of malnutrition, acute using WHZ/BAZ, and chronic using HAZ, among HIV-infected children included was determined with their 95% confidence interval. Then, comparisons of the characteristics between malnourished and non-malnourished children were made, as well as between those children included and non-included, using Chi-square and Fisher tests for qualitative variables, and Student and Mann-Whitney Wilcoxon tests for quantitative variables. The evolution of biological data was assessed using McNemar test, Student and Wilcoxon test for paired samples.

Our primary outcome was the proportion of children with acute malnutrition who catch-up their growth at a threshold of -2 SD, then -1.5 SD. Six-month probability to catch-up growth from acute malnutrition was described using Kaplan-Meier estimates, and associated factors to probability to catch-up growth was assessed with a Cox proportional hazards regression model. Event of interest was the probability to first recovery from malnutrition. Children were followed-up from start of the nutritional support to time to first catch-up growth, death, last visit, 6 months of follow-up or end of the study on the 30th April 2015. Variables with a p-value<0.25 in univariate analyses were selected and then kept in a full adjusted model. Co-variables were age, gender, immunodeficiency-for-age, viral load, orphan status, severity of malnutrition, associated chronic malnutrition, good consumption of RUTF, ART regimen and duration on ART. Age and immunodeficiency-for-age were forced in the adjusted model.

Results

Selection process and characteristics of the study population at inclusion

Between July and December 2014, 348 children attended at least once the pediatric HIV care center in Bamako and 339 (97%) were screened for malnutrition. Among them, 198 were diagnosed as malnourished (58%), 23% with exclusive chronic malnutrition (CM), 23% with exclusive acute malnutrition (AM) and 12% with both chronic and acute malnutrition, with for each type 1/3 of severe form (fig1). Overall, median age was 9.1 (Inter-Quartile Range IQR=[5.7-11.8]). Malnourished

children had initiated ART older than non-malnourished children (median 3.7 years IQR=[1.8-6.9] vs 2.5 years, IQR=[1.5-4.7] ; P=0.002), whatever the type of malnutrition (data not shown). The nutritional intervention has been proposed to the 198 malnourished children, of whom 158 (80%) have been included. Reasons of non-inclusion were mainly due to refusals because of long-distance from the clinical center, or fear of stigma. There were no differences between groups included and not included children according to immunological, virological or socio-demographic data at inclusion and at ART initiation (data not shown).

Among the 158 children who received the nutritional support, 61 (39%) were supported for a chronic form of malnutrition, and 97 (61%) for an acute form, of which 35 (36%) had an associated CM (fig1). At inclusion, median age was 9.5 years (IQR 6.7-12.3). Sex-ratio was 1.4. Close to half of them lived in a household with more than 10 persons, 44% were orphans (table 1). About 97% of children were on ART at inclusion, with 43% since more than 5 years. Moreover, 55% of these children have initiated ART before 5 years of age. At inclusion in the study, half of children were no immunodeficient, and 43% had an undetectable viral load (<50c/mL), all children were on cotrimoxazole. Anemia was found in 40% of children, 20% of children had hypoglycemia, and 27% hypercholesterolemia (table 1). Children with exclusive AM were younger than those with exclusive CM (aged 1-5y: 7% vs 30%, p=0.040), were on ART for a longer duration than the two other groups ($\geq 5y$: 58% vs 34% and 32%, p<0.002), and were more often non-immunodeficient than the others (66% vs 49% and 46%). They had also more often hypoglycemia than the others (29% vs 13% and 12%, p<0.030). Children with exclusive CM suffered more from anemia (45% vs 35% and 37%, p<0.010) and children with both AM and CM suffered more from hypercholesterolemia (48% vs 19% and 23%, p<0.040).

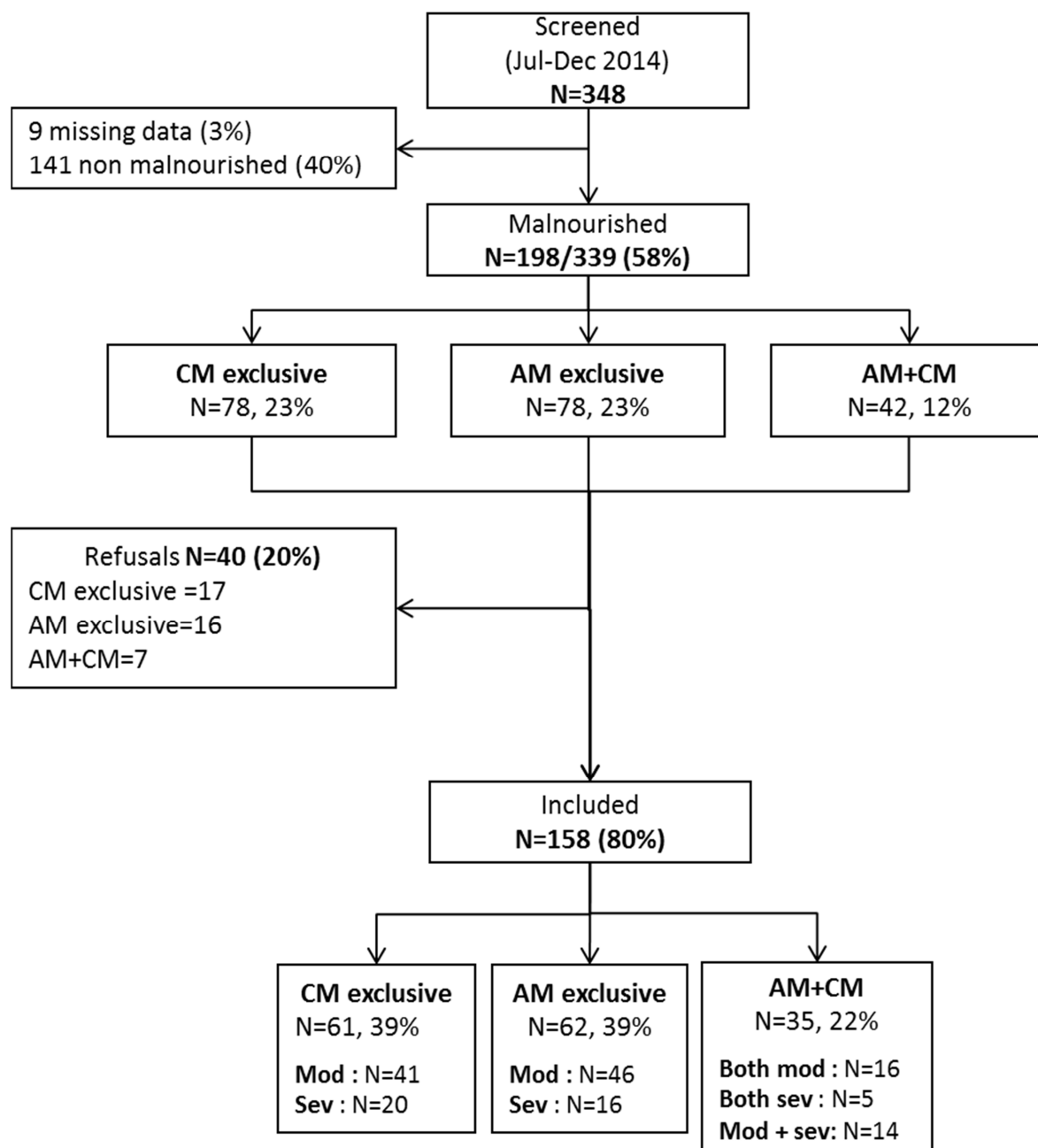


Figure 1: Flow-diagram of the selected population and prevalence of malnutrition, Bamako, Mali, 2014-2015. AM= Acute Malnutrition, CM = Chronic Malnutrition, Mod = moderate, Sev=severe

Table 1: Baseline characteristics of the 158 HIV-infected children malnourished included according to their type of malnutrition, 2014, Bamako, Mali.

	Total (N=158)		CM exclusive (n=61)		AM exclusive (n=62)		AM + CM (n=35)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
A : Socio-demographic data								
Age groups (years)								
1-5y	29	18.4	18	29.5	4	6.5	7	20.0
5-10y	55	34.8	19	31.1	25	40.3	11	31.4
>10	74	46.8	24	39.3	33	53.2	17	48.6
Boys	93	58.9	39	63.9	38	61.3	16	45.7
Number of persons living in the household >=10	83	52.5	30	49.2	34	54.8	19	54.3
Orphanhood								
No	89	56.3	36	59.0	33	53.2	20	57.1
Yes, father	22	13.9	8	13.1	22	35.5	6	17.1
Yes, mother	33	20.9	12	19.7	33	53.2	6	17.1
Both parents	14	8.9	5	8.2	14	22.6	3	8.6
B : Data on treatment, immunology and viral load								
On ART	153	96.8	59	96.7	60	96.8	34	97.1
Age groups at ART initiation (years)								
0-2 y	34	22.2	18	30.5	11	18.3	5	14.7
2-5 y	51	33.3	17	28.8	24	40.0	10	29.4
5-10 y	55	35.9	18	30.5	23	38.3	14	41.2
>10 y	13	8.5	6	10.2	2	3.3	5	14.7
ART regimen								
2 NRTIS + 1 NNRTI	89	58.2	32	54.2	37	61.7	20	58.8
2 NRTIS + 1 PI (LPV/RIT)	64	41.8	27	45.8	23	38.3	14	41.2
Duration on ART								
< 6 months	28	18.3	13	22.0	5	8.3	10	29.4
[6-12[months	9	5.9	4	6.8	3	5.0	2	5.9
[12-24[months	17	11.1	9	15.3	5	8.3	3	8.8
[2-5[years	33	21.6	13	22.0	12	20.0	8	23.5
>=5 years	66	43.1	20	33.9	35	58.3	11	32.4
Immunodeficiency for age at inclusion *								
No	87	55.1	30	49.2	41	66.1	16	45.7
Moderate	11	7.0	6	9.8	1	1.6	4	11.4
Severe	27	17.1	7	11.5	10	16.1	10	28.6
Undetermined	33	20.9	18	29.5	10	16.1	5	14.3
Undetectable viral load (<50c/mL) at inclusion (N=124)	70	56.5	33	64.7	23	47.9	14	56.0
On cotrimoxazole	158	100.0	61	100.0	62	100.0	61	100.0
C: Biological Data								
Hemoglobin level, g/dL, mean (SD) (N=126)	10.1 (1.5)		47	9.8 (1.5)	52	10.4 (1.4)	27	10.2 (1.4)
Anemia								
No (>=10)	76	60.3	25	53.2	34	65.4	17	63.0
Grade 1 (mild) [8.5;10[34	27.0	15	31.9	12	23.1	7	25.9
Grade 2 (moderate) [7.5;8.5[7	5.6	3	6.4	3	5.8	1	3.7
Grade 3 (severe) [6.5; 7.5[7	5.6	2	4.3	3	5.8	2	7.4
Grade 4 (potentially life-threatening) <6.5	2	1.6	2	4.3	0	0.0	0	0.0
Glycemia level, mmol/L, mean (SD) (N=96)	4.2 (0.9)		38	4.3 (1.1)	34	4.1 (0.8)	24	4.3 (0.8)
Normal [3.56;6.44[74	77.1	30	78.9	24	70.6	20	83.3
Hypoglycemia grade 1 [3.06; 3.56[16	16.7	4	10.5	9	26.5	3	12.5
Hypoglycemia grade 2 [2.22;3.06[2	2.1	1	2.6	1	2.9	0	0.0
Hypoglycemia grade 3 [1.67;2.22[1	1.0	0	0.0	0	0.0	1	4.2
Hyperglycemia grade 1 [6.44;8.88[3	3.1	3	7.9	0	0.0	0	0.0
Cholesterolemia level, mmol/L, mean (SD)(N=93)	3.9 (1.1)		37	3.7 (1.0)	35	3.8 (1.2)	21	4.2 (1.0)
Normal <4.37	68	73.1	30	81.1	27	77.1	11	52.4
Grade 1 [4.37;5.14[15	16.1	5	13.5	3	8.6	7	33.3
Grade 2 [5.14;7.70[10	10.8	2	5.4	5	14.3	3	14.3
Triglyceridemia, mmol/L, mean (SD) (N=93)	1.3 (0.8)		37	1.5 (1.1)	35	1.2 (0.5)	21	1.2 (0.5)
Normal (<5.65)	92	98.9	36	97.3	35	100.0	21	100.0
Hypertriglyceridemia grade 1 [5.65-8.48[1	1.1	1	2.7	0	0.0	0	0.0

NRTI = Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI = Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, PI = Protease Inhibitor, LPV/RIT = Lopinavir/Ritonavir. *2006 WHO definitions

Follow-up characteristics

The median follow-up time was 6.3 months (IQR 3.0-8.6), and was longer for children with CM, exclusive or not (7.5 months [IQR 5.0-9.0] and 7.7 [IQR 5.1-9.0] vs 3.1 months [IQR 2.9-6.2], $p < 0.001$). After 6 months, 26 children (16.5%) were LFTU, with 14 (8.8%) refusals to take RUTF (median cessation at 3.5 months [IQR 1.1-4.1]), and 12 (7.5%) withdrawals, related to fear of stigma, too long distance, or unavailability. Two children (1.3%) died at hospital after 3 months of follow-up (one for repeated apyretic convulsive crisis, and one due to SAM) but were not related to the nutritional intervention. Intercurrent infections and adverse events occurred in 48 children (30.4%) during follow-up: diarrhea (10.8%), malaria (9.5%), respiratory tract infection (8.2%) or other diseases (13.9%) (cold, otitis, anorexia, pyoderma, dental pain). Children with CM, exclusive or not, had more intercurrent infections than children with exclusive AM (37.7% and 42.9% respectively vs 16.1%, $p = 0.007$) (Table 2).

We did not see an evolution of the proportion of RUTF consumption over time. Between 50% and 60% of children took all the dose prescribed, about 10% took more than prescribed. Among children who took less than the dose prescribed, the mean consumption was about 60%. Overall, 139 (88%) children were considered to have a good RUTF consumption, taking at least two-third of the prescription during the follow-up. There were no differences in socio-demographic characteristics (orphanhood, number of persons living in the household) comparing children according to their profile of consumption. There was a non-significant tendency to a lower consumption for children supported for a SAM (76% of good RUTF consumption).

Table 2 : Characteristics of included children during follow-up, clinical outcomes and rates of catch-up growth, Bamako, Mali, N=158.

Follow-up characteristics	Exclusive CM (n=61)		Exclusive AM (n=62)		AM + CM (n=35)		p-value†
Median follow-up duration in months	7.5	(5.0-9.0)	3.1	(2.9-6.2)	7.7	(5.1-9.0)	<0.001
Good RUTF consumption *, n %	55	90.2	55	88.7	29	82.9	0.556
Clinical outcomes, n %							
Death	1	1.6	0	0	1	2.9	0.520
Refusal of RUTF	6	9.8	4	6.4	2	5.7	0.695
Withdrawal	5	8.2	5	8.1	4	11.4	0.832
Followed up at 6-month	49	80.3	53	85.5	28	80.0	0.748
Intercurrent infections for those followed	23	37.7	10	16.1	15	42.9	0.007
Catch-up growth							
WHZ/BAZ > -2 SD, n %							
Overall follow-up	6	9.8	39	62.9	15	42.8	
At 6 months	6	9.8	37	59.7	12	34.3	
WHZ/BAZ > -1.5 SD, n %							
Overall follow-up	1	1.6	51	82.2	23	65.7	
At 6 months	1	1.6	50	80.6	22	62.9	

CM = chronic malnutrition, AM = acute malnutrition, RUTF = Ready-To-Use Therapeutic Food, LTFU = Lost to Follow-up, SD = Standard Deviations.

* Defined as at least 2/3 of prescribed RUTF consumed. †: Chi-Squared and fisher tests for qualitative variables, Kruskal-Wallis test for quantitative variables. Catch-up growth rates were not comparable.

Between the start and the end of the nutritional supplementation, there were no significant evolution of mean CD4 count and viral load, with no changes in the rate of severe immunodeficiency for age and undetectable viral load. Median hemoglobin level has increased of +0.64 g/dL (n=126, p<0.001). Rates of anemia were reduced significantly (from 39.7% to 11.7%), whatever the type of malnutrition (table 3).

Between the start of the intervention and the first six months after the end, CD4 count did not evolve significantly, with no change in rates of severe immunodeficiency for age. Mean viral load did not evolved significantly, but less children had an undetectable viral load (from 56.5% to 43.6%, p=0.028). Overall, 21/103, 32% of children with an undetectable viral load at inclusion get a detectable viral load in the 6 months after the end. Median hemoglobin level still has increased of +1.39 g/dL (n=110, p<0.001). Among the 72 children with available data on glycaemia at the start of the intervention and in the 6 months after the end, there was a significant decrease of -0.42 mmol/L (p<0.001), 29/72 (40%) developed hypoglycaemia (p=0.008). Among acute malnourished children, those who catch-up their growth had a better increase of hemoglobin in the six months after the end of the intervention (1.33 vs 0.30 g/dL, p=0.018).

Table 3: Biological outcomes at inclusion, at the end of the nutritional support (NS), and 6 months after the end of nutritional support, according to the type of malnutrition among children included, Bamako, Mali, N=158.

Biological outcomes	Total (n=158)		Exclusive CM (n=61)		Exclusive AM (n=62)		AM + CM (n=35)					
Anemia (<10 g/dL), n %												
At inclusion (n=126)	50	39.7	22	46.8	18	34.6	10	37.0				
At the end of nutritional support (NS) (n=154)	18	11.7	P<0.001*	7	11.9	P<0.001	6	9.8	P=0.002	5	14.7	P=0.034
6 months after the end of NS (n=158)	26	16.5	P<0.001	13	21.3	P=0.003	5	8.1	P<0.001	8	22.9	P=0.103
Hemoglobin median difference (IQR) (g/dL)												
Between inclusion and end of NS	126	0.64 (0.00 ;1.40)	P<0.001	47	0.70 (0.00;1.80)	P<0.001	52	0.50 (0.00;1.20)	P<0.001	27	0.80 (0.00;1.40)	P=0.045
Between inclusion and 6 months after end of NS	110	1.39 (0.10 ;2.20)	P<0.001	41	1.87 (0.50;2.46)	P<0.001	45	1.20 (-0.14;2.00)	P<0.001	24	1.16 (-0.05;2.15)	P=0.006
Hypoglycemia (<3.56 mmol/L), n %												
At inclusion (n=96)	19	19.8		5	13.2		10	29.4		4	16.7	
6 months after the end of NS (n=130)	56	43.1	P=0.008	26	51.0	P=0.001	20	39.2	P=0.637	10	35.7	P=0.317
Glycaemia median difference (sd)(mmol/L)												
Between inclusion and 6 months after end of NS	72	-0.42 (-1,27;0.06)	P<0.001	27	-0.47 (-1.56;0.01)	P<0.001	26	-0.29 (-1.21;0.73)	P=0.068	19	-0.60 (-1.24;0.09)	P=0.096
Severe immunodeficiency for age, n %												
At inclusion	27	17.1		7	11.5		10	16.1		10	28.6	
At the end of NS	20	12.7	P=0.144	9	9.8	P=0.706	9	12.9	P=0.480	6	17.1	P=0.157
6 months after the end of NS	23	14.6	P=0.371	7	11.5	P=1.000	8	12.9	P=0.317	8	22.9	P=0.479
CD4 median difference (IQR) (cell/mm3)												
Between inclusion and end of NS	131	0 (-110 ;142)	P=0.933	48	-53 (-105 ;165)	P=0.979	52	0 (-84;89)	P=0.905	31	0 (-128;231)	P=0.541
Between inclusion and 6 months after end of NS	117	66.0 (-90;241)	P=0.064	44	75 (-91;278)	P=0.072	44	39 (-77;164)	P=0.218	29	60 (-130;475)	P=0.103
Undetectable viral load (<50 c/mL), n %												
At inclusion (n=124)	70	56.5		33	64.7		23	47.9		14	56.0	
At the end of nutritional support (NS) (n=139)	66	47.5	P=0.353	25	49.0	P=0.285	24	42.1	P=0.366	17	54.8	P=0.317
6 months after the end of NS (n=133)	58	43.6	P=0.028	22	45.8	P=0.083	23	41.8	P=0.132	13	43.3	P=0.706
Log viral load mean difference (sd) (c/mL)												
Between inclusion and end of NS	113	0.1 (3.2)	P=0.835	43	0.1 (3.4)	P=0.861	46	0.1 (3.1)	P=0.906	24	0.0 (3.1)	P=0.966
Between inclusion and 6 months after end of NS	96	-0.5(3.4)	P=0.148	38	-0.6 (345.4)	P=0.310	37	-0.3 (3.1)	P=0.606	21	-0.7 (3.6)	P=0.350

CM = chronic malnutrition, AM = acute malnutrition, IQR=InterQuartile Range, sd = Standard Deviations, NS = Nutritional Support.

* McNemar test and Student test for paired samples, comparing end of NS or 6 months after end of NS versus inclusion.

Catch-up growth and associated factors

Acute malnutrition

Among the 97 children supported for an acute malnutrition, mean WHZ/BAZ gain at 3 months was +0.61 SD for MAM and +1.67 SD for SAM. After 6 months, it was +0.95 SD and +2.05 SD for MAM and SAM, respectively (fig3a). At the same time, HAZ decreased, illustrating a slowdown or a stop in height growth during weight recovery (fig3b).

After 6 months of supplementation, for a threshold at -2 SD, 72/97 (74%) children had catch-up their growth for an acute malnutrition, 57/72 (79%) and 15/25 (60%) for MAM and SAM respectively. Median time to catch-up growth was 1.0 month (95% Confidence Interval CI 0.8-2.1) and 3.0 months (95%CI 2.0-4.8) for MAM and SAM respectively (fig4a). Moreover, children with AM+CM had lower rates of catch-up growth compared to those with exclusive AM (81% vs 63% at six months) (fig5, table 2). In Cox analysis, adjusted on gender, age, immunodeficiency for age, and severity of malnutrition, children with a good RUTF consumption had a higher probability to catch-up growth, as well as children without associated CM (aHR=3.42, 95%CI 1.19-9.71 and aHR=1.97, 95%CI 1.13-3.44 respectively). Children with a severe immunodeficiency for age at inclusion tended to be more likely to catch-up their growth compared with children no immunodeficiency (aHR=2.15, 95%CI 1.09-4.22) (Table 4).

Using a threshold at -1.5 SD, 49/97 (51%) of children had catch-up their growth for an acute malnutrition, 39/72 (54%) and 10/25 (40%) for MAM and SAM respectively, with a median time to catch-up growth at 4-5 months of follow-up (fig4b). In Cox analysis, the same trend to a higher probability to catch-up growth for children without associated CM was found (aHR=3.42, 95%CI 1.56-7.48) (table 4, fig5), as well as for children severely immunodeficient (aHR=2.27, 95%CI=1.05-4.91). A good RUTF consumption and the severity of malnutrition had no significant effect on the probability to catch-up growth at this higher threshold. Moreover, younger children were significantly more likely to catch-up growth (0-5 vs 10-15 years, aHR=0.27, 95%CI=0.10-0.71) (data not shown).

Chronic malnutrition

Among the 61 children supported for a chronic malnutrition, we did not report any significant height gain during the intervention but weight improved (mean increase WHZ/BAZ +0.78 SD at 6 months), and three children became overweight (BAZ>2 SD) after 4 and 7 months of supplementation. Overall, after six month of intervention, six children and one child with MCM catch-up their growth (HAZ) at a threshold of -2 SD and of -1.5 SD, respectively (table 2).

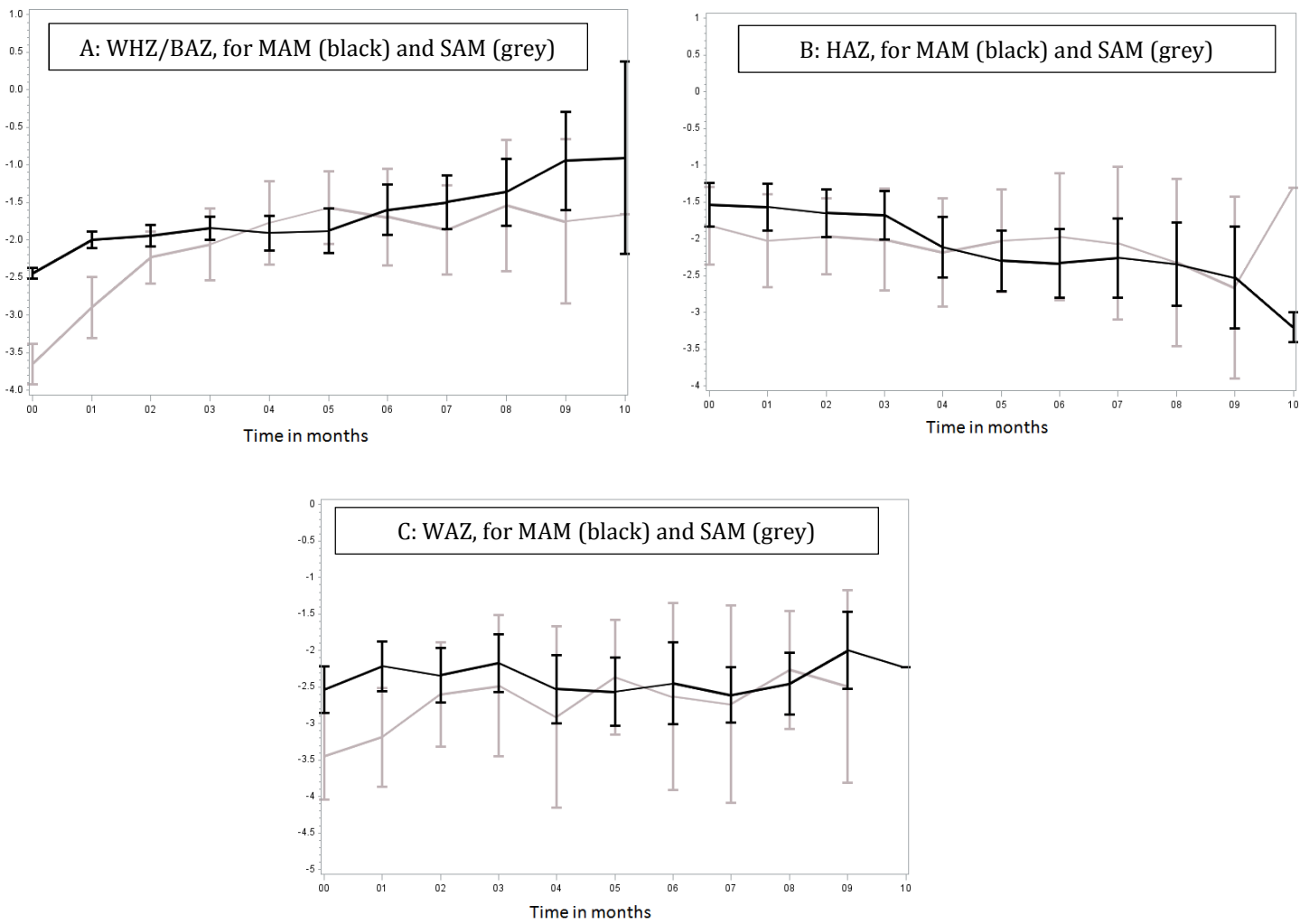
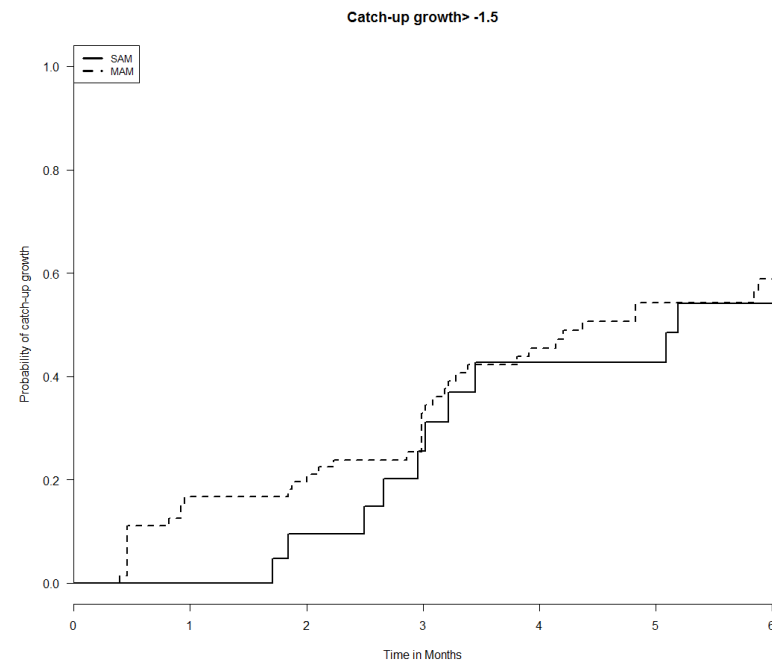
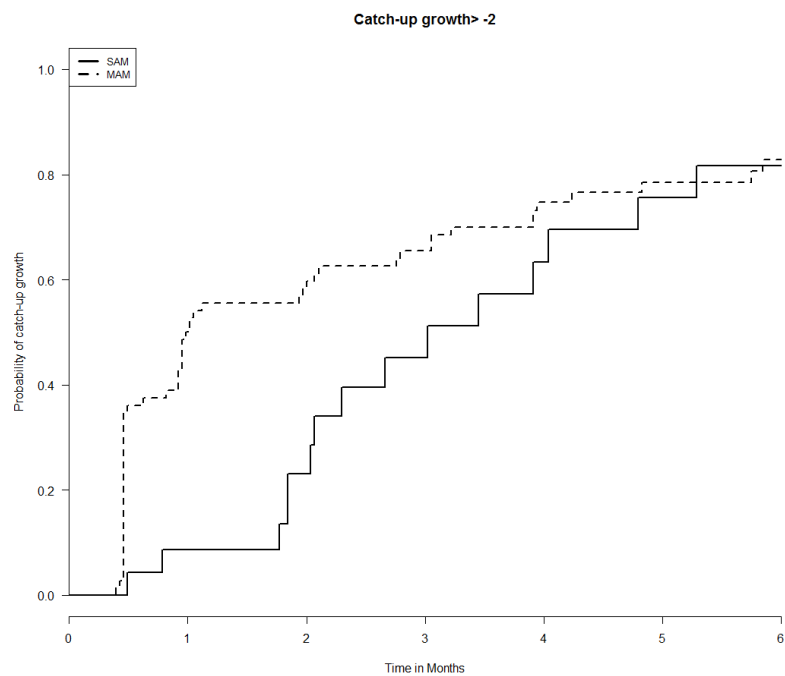


Figure 3: Evolution of anthropometrics indicators for children supported for acute malnutrition, 2014-2015, Bamako, Mali, N=97.

Table 4: Factors associated with 6-month catch-up growth (Z-score WHZ/BAZ>-2 SD) for children supported for acute malnutrition (N=97), univariate and multivariate Cox model analysis, 2014-2015 Bamako, Mali.

Variables	Catch-up growth for acute malnutrition (Z-score >-2 SD)					
	HR	95%CI	p-value	aHR	95%CI	p-value
Girls/Boys	0.69	(0.43-1.12)	0.132	0.61	(0.37-1.01)	0.055
Age groups at inclusion (years)			0.703			0.549
1-5	1.00	-		1.00	-	
5-10	0.72	(0.32-1.59)		0.65	(0.28-1.51)	
10-15	0.81	(0.38-1.74)		0.64	(0.28-1.46)	
Immunodeficiency for age at inclusion *						0.137
No	1.00	-	0.709	1.00	-	
Moderate	0.63	(0.20-2.04)		0.86	(0.26-2.81)	
Severe	1.26	(0.69-2.24)		2.15	(1.09-4.22)	
Missing	0.94	(0.49-1.79)		0.97	(0.50-1.89)	
Viral load at inclusion (cp/mL)			0.348			
Undetectable	1.00	-				
50-1000	1.10	(0.57-2.12)				
>1000	0.62	(0.32-1.21)				
Missing	0.72	(0.40-1.30)				
ART regimen			0.575			
NNRTI-based	1.00	-				
PI-based	1.29	(0.79-2.09)				
Untreated	0.90	(0.22-3.74)				
Orphan (Yes/No)	1.18	(0.74-1.87)	0.496			
Good RUTF consumption † (Yes/No)	3.19	(1.16-8.76)	0.024	3.40	(1.19-9.71)	0.023
Severity of malnutrition (Moderate/Severe)	1.58	(0.90-2.80)	0.114	2.32	(1.21-4.46)	0.012
Associated chronic malnutrition (No/Yes)	1.67	(1.01-2.77)	0.046	1.97	(1.13-3.44)	0.017

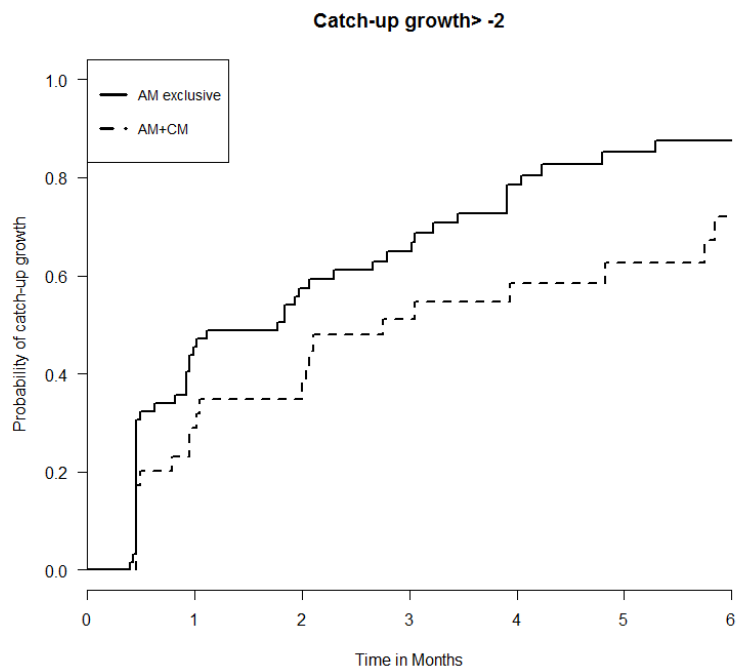
HR = Hazard Ratio, aHR = adjusted Hazard Ratio, NNRTI = Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, PI = Protease Inhibitor. *2006 WHO guidelines, † At least two/third of the dose prescribed during the entire follow-up.



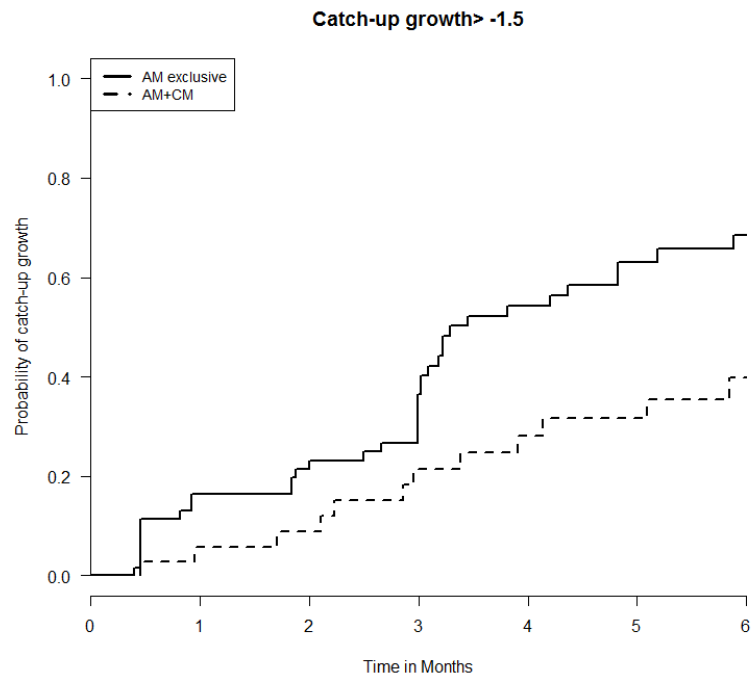
Malnutrition type	Number at risk, probability% (95%CI)						
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
MAM	72	36 50 (39-62)	30 58 (47-70)	23 66 (55-76)	15 75 (64-84)	11 79 (68-88)	8 83 (72-91)
SAM	25	21 9 (2-30)	14 23 (10-47)	9 45 (26-69)	6 63 (42-84)	4 76 (54-92)	3 82 (61-95)

Malnutrition type	Number at risk, probability% (95%CI)						
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
MAM	72	59 17 (10-28)	57 20 (12-31)	44 33 (23-45)	33 45 (34-58)	23 54 (43-67)	18 59 (47-71)
SAM	25	23 0 (-)	17 10 (2-33)	13 25 (11-51)	10 43 (24-68)	10 43 (24-68)	7 54 (34-77)

Figure 4: Estimated probabilities of catch-up growth (thresholds at -2 and -1.5 SD), based on Kaplan-Meier estimates, after nutritional supplementation among HIV-infected children with acute malnutrition (n=97), according to the severity of malnutrition, 2014-2015, Bamako, Mali.



Malnutrition type	Number at risk, probability% (95%CI)						
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
AM exclusive	62	33	24	18	11	6	5
		46	57	65	79	85	88
		(34-59)	(45-70)	(51-75)	(67-88)	(74-93)	(77-95)
AM + CM	35	24	20	14	10	9	6
		29	35	51	58	63	72
		(17-47)	(22-53)	(36-69)	(42-76)	(46-79)	(54-87)



Malnutrition type	Number at risk, probability% (95%CI)						
	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6
AM exclusive	62	50	45	33	23	14	11
		16	21	36	54	63	69
		(09-28)	(14-36)	(25-50)	(42-68)	(50-76)	(55-81)
AM + CM	35	32	29	24	20	19	14
		6	9	21	28	32	40
		(01-21)	(03-25)	(11-40)	(16-47)	(18-51)	(25-60)

Figure 5: Estimated probabilities of catch-up growth (thresholds at -2 and -1.5 SD), based on Kaplan-Meier estimates, after nutritional supplementation among HIV-infected children with acute malnutrition (n=97), according to type of malnutrition: Acute malnutrition exclusive (AM) or AM + CM (chronic malnutrition), 2014-2015, Bamako, Mali.

Discussion

A high prevalence of malnutrition was found in this pediatric hospital, reaching 60%, whereas most of children were already enrolled in clinical care for a long time. The 6-month nutritional intervention was well accepted. Important weight gains were observed at 6-month for children supported for an acute malnutrition, with a good probability to catch-up growth > 80%. These weight gains could have concerned mainly fat mass in the first weeks of supplementation, before evolving in lean body mass. During this short nutritional intervention, height did not increase among children with chronic malnutrition.

For children with acute malnutrition, several factors were associated with a higher probability to catch-up growth at 6-month, and the nutritional support offered was effective whatever the advance of the disease. Children with AM+CM had more difficulties to recover than those with exclusive AM. Reasons could be physiological: children chronically malnourished could have an affected metabolic system inhibiting the nutritional recovery; or socio-economical: experiencing repeated episodes of malnutrition and infections in their life, living in difficult conditions, with a high risk of food insecurity. A nutritional support in this context could be less efficient, because energetic needs, not being entirely covered by this support, could remain insufficient, or the nutritional products could also be distributed in the community.

Moreover, children under five years of age had a better probability to catch-up growth at a threshold of -1.5 SD compared with older children (10-15 years). Younger age at ART initiation is known to be associated with a better growth reconstitution [19,4]. In this study where the majority of children were already on ART at inclusion, an early treatment of malnutrition could be more efficient, because the nutritional status of these young children is not affected since such a long time compared with older children, helping to a complete recovery.

RUTF are recognized as a safe product, providing beneficial effects for the management of SAM since a long time [20]. Other studies have reported its positive effects on anemia among HIV-infected adults [21]. However, these products have been specifically made for acute form of malnutrition, and cannot be efficient to treat chronic form of malnutrition in the same time. Moreover, there was an important rate of refusals to take RUTF, which emphasized the need to identify other nutritional options for these children, such as locally fortified-blended foods, supplementary foods etc... according to children's requirements. Other types of macronutrients as well as micronutrients could be used, but studies among HIV-infected people are still limited [22,23].

There are several limitations in this study. First, there was no comparative group without intervention for obvious ethical reasons, which limits our conclusions about the efficacy of this type of nutritional support, but allows us to appreciate the field effectiveness of such before/after intervention. Second, the selected population was composed of children living mainly in urban areas,

not representative of those in rural areas. Moreover, the sample size was quite small, which could have hindered to highlight some associations. Other tools such as dietary diversity questionnaires [24] or Household Food Insecurity Access Scale (HFIAS) [25], as well as more biological data, could have provided more information but requiring additional time and supplementary costs. Nevertheless, the data collection was well conducted, with few missing data, despite the geopolitical context in Mali during the study period. This study contributes to give more information on research on nutritional supplementation among HIV-infected children, focusing on an older population than in most studies, and highlighting the needs for this age group in terms of nutritional care.

This study provides encouraging results on the feasibility and efficiency of a 6-month nutritional intervention integrated in the routine pediatric HIV care package in sub-Saharan Africa. We can conclude that our 6-month intervention had a significant benefice in catch-up growth in HIV-infected children with acute malnutrition before, but no measurable effect on chronic malnutrition. Many malnourished children in this study were aged more than five years, whereas the main international recommendations for malnutrition treatment are focused on children under five years. Other nutritional interventions need to be further developed, in particular among children aged more than five years, to determine the right product for the right type of malnutrition. Other type of interventions, such as cash transfer, community-based interventions or nutrition training among caregivers and healthcare professionals could also explore to improve the child nutritional status [26-28]. Moreover, long-term effects of such interventions in the metabolism and nutritional status in adulthood need to be assessed, to prevent risk of overweight, obesity and cardiovascular diseases [29].

A systematic and early screening of malnutrition needs to be integrated to HIV pediatric programs, to prevent supplementary risks of morbidity and mortality. For the time being, Weight-for-Height, determining wasting, is the main anthropometric indicator used to assess malnutrition in programs, whereas Weight-for-age, defining underweight, could also be integrated, as it could show a rapid weight loss if it is regularly assessed during follow-up, independently of height. The integration on nutritional care in HIV-programs is already a longstanding issue [30-32], which requires appropriate and prompt answers to improve health of HIV-infected children.

Competing interest: the authors have no competing interests to declare.

Acknowledgements and funding:

We acknowledge all the participants and their families, as well as all the caregivers of the University Hospital of Bamako who were involved in this study. We thank the national nutrition committee of Mali and UNICEF for providing us the nutritional products. We thank Sandra Perrot and Allisson Cressy from the staff of Esther for their coordination work.

Expertise France financed the conduct of the study (travels, training, questionnaires printing and other supplies, dissemination of research results).

Authors' contributions : JJ wrote the first draft of article, with comments from DM, VL and MS. JJ, DM, VL, MS, IM and FD were involved in the redaction of the protocol and its implementation , AC and CN collected the data from the patients. JJ, AC, DM and VL conducted the analyses. All authors have read and approved the final manuscript.

References

1. United Nations Children's Fund, World Health Organization, and World Bank. UNICEF-WHO-World Bank Joint Child Malnutrition Estimates – Levels and trends (2015 edition). New York, Geneva, Switzerland and Washington DC: UNICEF, WHO and World Bank; 2015. Available at: <http://data.worldbank.org/child-malnutrition/regional-trends> (accessed 6 sept 2016).
2. UNICEF. State of The World's Children 2015 Country Statistical tables, 2015. Available at: http://www.unicef.org/infobycountry/mali_statistics.html#114 (accessed 6 sept 2016).
3. Jesson J, Koumakpaï S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Kouéta F, Aka A, et al. Effect of Age at Anti-Retroviral Therapy Initiation on Catch-Up Growth within the First 24 Months among HIV-Infected Children in the leDEA West African Pediatric Cohort. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;
4. Weigel R, Phiri S, Chiputula F, Gumulira J, Brinkhof M, Gsponer T, et al. Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health* 2010;15(8):934–44.
5. Gsponer T, Weigel R, Davies M-A, Bolton C, Moultrie H, Vaz P, et al. Variability of growth in children starting antiretroviral treatment in southern Africa. *Pediatrics* 2012;130(4):e966–77.
6. Shiao S, Arpadi S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Initiation of antiretroviral therapy before 6 months of age is associated with faster growth recovery in south african children perinatally infected with Human Immunodeficiency Virus. *J Pediatr* 2013;162(6):1138–45 [1145.e1-2].
7. Jesson J, Masson D, Adonon A, Tran C, Habarugira C, Zio R, et al. Prevalence of malnutrition among HIV-infected children in Central and West-African HIV-care programmes supported by the Growing Up Programme in 2011: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:216.
8. Chinkhumba J, Tomkins A, Banda T, Mkangama C, Fergusson P. The impact of HIV on mortality during in-patient rehabilitation of severely mal-nourished children in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102(7):639–44.
9. Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis.* 2014;
10. Galler JR, Bryce CP, Zichlin ML, Fitzmaurice G, Eaglesfield GD, Waber DP. Infant malnutrition is associated with persisting attention deficits in middle adulthood. *J Nutr.* 2012;142(4):788–94.
11. Walker SP, Chang SM, Powell CA, Simonoff E, Grantham-McGregor SM. Early childhood stunting is associated with poor psychological functioning in late adolescence and effects are reduced by psychosocial stimulation. *J Nutr.* 2007;137(11):2464–9.
12. WHO. Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years): handbook, chart booklet and guideline for country adaptation. Geneva: World Health Organization; 2009.
13. Ministère de la Santé, Secrétariat Général Direction nationale de la Santé, Division nutrition. Protocole de prise en charge intégrée de la malnutrition aigüe au Mali, édition révisée 2011. Bamako : Ministère de la Santé ; 2011.

14. WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
15. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660–7.
16. WHO. Training Course on Child Growth Assessment. Module B: Measuring a child's growth. Geneva, Switzerland: WHO. 2008. Available at: http://www.who.int/childgrowth/training/module_b_measuring_growth.pdf (accessed 6 sept 2016)
17. WHO. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
18. NIAID. Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, publish date: December 2014. Bethesda, USA: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/labsandresources/resources/daidsclinrsrch/documents/daidsaegradingtable.pdf> (accessed 6 sept 2016).
19. McGrath CJ, Diener L, Richardson BA, Peacock-Chambers E, John-Stewart GC. Growth reconstitution following antiretroviral therapy and nutritional supplementation: systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2015;29(15):2009-23.
20. Briend A, Lacsala R, Prudhon C, Mounier B, Grellety Y, Golden MH. Ready-to-use therapeutic food for treatment of marasmus. *Lancet.* 1999;353(9166):1767-8.
21. Diouf A, Badiane A, Manga NM, Idohou-Dossou N, Sow PS, Wade S. Daily consumption of ready-to-use peanut-based therapeutic food increased fat free mass, improved anemic status but has no impact on the zinc status of people living with HIV/AIDS: a randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1.
22. Irlam JH, Siegfried N, Visser ME, Rollins NC. Micronutrient supplementation for children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD010666.
23. Grobler L, Siegfried N, Visser ME, Mahlangu SSN, Volmink J. Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD004536.
24. FAO. Guidelines for measuring household and individual dietary diversity. Rome, Italy : Food & Agriculture Organization of the United Nations; 2012. Available at : www.fao.org/docrep/014/i1983e/i1983e00.pdf (accessed 6 sept 2016)
25. Coates, Jennifer, Anne Swindale and Paula Bilinsky. 2007. Household Food Insecurity Access Scale (HFIAS) for Measurement of Household Food Access: Indicator Guide (v. 3). Washington, D.C, USA; 2007. Available at: [FHI 360/FANTA.www.fantaproject.org/sites/default/files/resources/HFIAS_ENG_v3_Aug07.pdf](http://www.fantaproject.org/sites/default/files/resources/HFIAS_ENG_v3_Aug07.pdf) (accessed 6 sept 2016)
26. Langendorf C, Roederer T, de Pee S, Brown D, Doyon S, Mamaty A-A, et al. Preventing acute malnutrition among young children in crises: a prospective intervention study in Niger. *PLoS Med.* 2014;11(9):e1001714.
27. Holdsworth M, Kruger A, Nago E, Lachat C, Mamiro P, Smit K, et al. African stakeholders' views of research options to improve nutritional status in sub-Saharan Africa. *Health Policy Plan.* 2014;
28. Sodjinou R, Bosu WK, Fanou N, Déart L, Kupka R, Tchibindat F, et al. Nutrition training in medical and other health professional schools in West Africa: the need to improve current approaches and enhance training effectiveness. *Glob Health Action.* 2014;7:24827.
29. Adair LS, Fall CHD, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet.* 2013;382(9891):525-34.
30. Ivers LC, Cullen KA, Freedberg KA, Block S, Coates J, Webb P. HIV/AIDS, undernutrition, and food insecurity. *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1096-102.
31. Trehan I, O'Hare BA, Phiri A, Heikens GT. Challenges in the Management of HIV-Infected Malnourished Children in Sub-Saharan Africa. *AIDS Res Treat.* 2012; 2012: 790786.
32. Jesson J, Leroy V. Challenges of malnutrition care among HIV-infected children on antiretroviral treatment in Africa. *Med Mal Infect.* 2015;45(5):149-56.

4.3.1.4. Etude Esther Mali : résumé des résultats et conclusions

Malgré le schéma d'étude non comparatif, nous concluons que l'intervention proposée a permis une bonne récupération chez les enfants souffrant de malnutrition aiguë, avec près de 80 % d'enfants ayant rattrapé leur déficit nutritionnel en six mois de supplémentation ou moins. Elle n'a cependant pas eu d'effets sur la récupération de la malnutrition chronique probablement en raison de sa trop courte durée. Un déficit en taille est en effet plus difficile, voire impossible à récupérer, contrairement à un déficit en poids qui peut se corriger en quelques mois. Nous n'avons probablement pas assez de recul pour observer un effet sur la croissance en taille. Une étude plus longue avec des mesures un an après inclusion aurait peut-être pu montrer un effet bénéfique de l'intervention à long terme sur ce retard de croissance.

Les facteurs associés à une meilleure récupération de la croissance étaient essentiellement liés au type de malnutrition et à l'acceptabilité de l'intervention. Une malnutrition aiguë associée à une malnutrition chronique était plus difficile à corriger qu'une malnutrition simple (RRa = 1,97, IC95% = 1,13-3,44). Une prise en charge et une prévention actives de la malnutrition chronique sont donc nécessaires, car celle-ci a aussi des répercussions sur le gain en poids. Les enfants sévèrement malnutris avaient un délai de récupération plus grand par rapport aux enfants modérément malnutris, mais avaient une probabilité de récupération similaire après six mois de supplémentation. La progression du VIH et la situation socio-démographique de l'enfant n'avaient pas d'influence sur la récupération en poids. Ce genre d'intervention pourrait être faisable chez tout enfant infecté par le VIH, dépisté et diagnostiqué pour une malnutrition aiguë à l'initiation ou pendant le suivi du TAR, et à n'importe quel stade de l'infection. Ici, la plupart des enfants recevaient déjà un TAR depuis plusieurs années, et nous n'avons pas pu investiguer l'effet de l'ancienneté du TAR sur la réponse de la croissance.

Une supplémentation nutritionnelle de ce type, basée sur des produits riches en lipides, peut avoir un effet sur le métabolisme (234). Ici, l'intervention a eu des effets bénéfiques sur la correction de l'anémie, carence en fer, mais pas sur la glycémie, le taux d'enfants souffrant d'hypoglycémie ayant augmenté six mois après la fin de l'intervention. Concernant la charge virale et le taux de CD4, peu de variations ont été observés. Ces résultats sont à nuancer en raison du faible échantillon de la population étudiée avec des données biologiques disponibles.

Enfin, le personnel soignant, désormais formé pour la prise en charge nutritionnelle et conscient de son importance dans le suivi des enfants infectés par le VIH s'est bien approprié cette intervention nutritionnelle. Une intégration pérenne de la nutrition au sein de la prise en charge globale se met en place dans le service. Une prochaine étape sera la valorisation de ces travaux auprès des acteurs et décideurs en Santé Publique à Bamako afin de faire un plaidoyer sur cette question et soutenir à termes l'intégration de cette prise en charge nutritionnelle à l'échelle nationale.

4.3.2. L'étude multicentrique WADANUT, leDEA pWADA

Les résultats de l'étude WADANUT sont encore en cours d'analyses et d'interprétation. Seront présentés ici les phases d'élaboration du protocole, de la conduite de l'étude, les résultats préliminaires ainsi qu'un bilan d'avancement.

4.3.2.1. Contexte de mise en place de l'étude

Ce projet fait suite à la première étude réalisée sur la malnutrition et le rattrapage de croissance sous TAR chez les enfants inclus dans la cohorte leDEA (partie 4.2.2), qui avait mis en évidence 1 / une forte prévalence de la malnutrition à l'initiation du TAR, 2/ un rattrapage de la croissance important mais insuffisant pour tous les enfants suivis, 3 / un rattrapage d'autant meilleur que les enfants avaient commencé jeunes leur TAR et 4/ de nombreuses données manquantes sur les données anthropométriques au cours du suivi. Le but était donc d'améliorer la prise en charge nutritionnelle des enfants inclus dans la cohorte leDEA pWADA, en proposant une surveillance avec dépistage régulier de la malnutrition, et intervention pour tous les enfants suivis dans les centres sélectionnés pendant la période de l'étude.

Afin de définir les modalités de l'intervention, des discussions se sont mises en place avec les pédiatres partenaires de la cohorte leDEA pWADA. Une réunion sur le thème de la nutrition chez l'enfant s'est déroulée lors de l'Assemblée Générale de la collaboration leDEA d'Afrique de l'Ouest en juin 2014 à Dakar, Sénégal, pour s'accorder sur les modalités du protocole et sur la sélection des centres participants. Parallèlement, un financement auprès des NIH américains a été obtenu. Le protocole et les outils utilisés (présentés au chapitre suivant) ont ensuite été testés à Abidjan en octobre 2014, et validés pour l'ensemble des sites participants. La base de données, standardisée pour chaque pays, a également été conçue lors de cette mission (3 semaines au total).

Au final six centres pédiatriques, dans quatre pays, ont participé à l'étude entre 2015 et 2016. Après avoir présenté le protocole, nous verrons les spécificités et adaptations de sa mise en place qui ont eu lieu pour chaque site.

4.3.2.2. Le protocole d'étude WADANUT

Le protocole d'étude WADANUT résumé ici figure en annexe 3 tel que présenté aux Comités d'Ethique respectif de chaque pays. Les spécificités de chaque site (détails du calendrier, du budget et CV des investigateurs) ont été enlevées.

Objectif de recherche : Evaluer l'effet avant-après de la mise en place d'une prise en charge nutritionnelle systématique (dépistage et supplémentation) sur la croissance de l'enfant infecté par le VIH suivi dans les programmes de la cohorte leDEA pWADA.

Objectifs opérationnels : dépister activement la malnutrition, documenter et décrire les pratiques nutritionnelles, monitorer la croissance et offrir un soutien nutritionnel adapté aux besoins pour les enfants infectés par le VIH, de moins de 10 ans, inclus dans la cohorte leDEA pWADA.

Schéma d'étude : enquête pilote interventionnelle

Participants : tous les enfants infectés par le VIH, de moins de 10 ans, inclus et vus en consultation pendant la période d'étude au sein de la cohorte leDEA pWADA, dans les 6 centres participants : au Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire (3 centres), et Togo.

Critère de jugement principal : Différence de prévalence de la malnutrition (selon le Poids/Taille et le Poids/âge, définis par l'OMS) entre le début et la fin de la période d'étude.

Critère de jugement secondaire : Différence de prévalence de la malnutrition selon les autres indicateurs anthropométriques (Taille/âge, Périmètre brachial), de score de diversité alimentaire et d'apports nutritionnels journaliers entre le début et la fin de la période d'étude. Evaluation des pratiques nutritionnelles à l'inclusion et de leur évolution.

4.3.2.3. Mise en place et déroulement de l'étude WADANUT par pays

La coordination multicentrique de cette étude et son manque de financement dédié a considérablement compliqué la conduite de l'étude sur les différents sites.

Au Bénin, l'étude a été mise en place dès septembre 2014, dans des conditions différentes des autres sites, et avant validation finale des outils prévue lors la mission d'octobre à Abidjan. Par conséquent, les données récoltées diffèrent légèrement des données standardisées attendues (pas de rappel des 24h ou d'antécédents de supplémentation, identifiants indépendants de ceux de la cohorte leDEA, durée sous TAR manquant, données d'allaitement renseignées différemment...). La base de données partagée, conçue au niveau du site sur le logiciel EpiData, est exploitable mais difficile à fusionner avec la base de données standardisée. Le manque de personnel sur le site n'a pas permis de corriger cette base a posteriori. Les résultats seront donc décrits de façon spécifique pour ce site.

Au Burkina Faso, l'étude a commencé en avril 2015, après accord du comité d'éthique et obtention de matériels de mesures auprès du bureau de l'Unicef dans le pays. Aucune mission pour la mise en place de l'étude n'a pu se faire pour des raisons budgétaires, et l'étude n'a pas pu être conduite.

Au Togo, j'ai effectué une mission d'une semaine en mars 2015 pour présenter l'étude et discuter de sa mise en place avec la pédiatre et la nutritionniste associée au projet. L'accord du comité d'éthique a été obtenu à ce moment-là. Le plumpy nut était fournis gratuitement par l'URENI, attendant au centre de prise en charge pédiatrique du VIH, et des sachets de farines enrichies de type Nutrisoy ont été commandés. Les conseils nutritionnels étaient délivrés par la nutritionniste, à l'aide de planches illustrées fournies par l'Unicef. La saisie informatique des données s'est faite à Lomé, au CAREPS (Centre Africain de Recherche en Santé Publique). La base de données a été mise en place et présentée au gestionnaire de données lors de la mission. Le remplissage et le nettoyage de la base s'est fait conjointement et de façon harmonisée avec le gestionnaire de données à Abidjan, et j'ai pu suivre le déroulement de l'étude en contrôlant la base de données régulièrement.

En Côte d'Ivoire, en plus de la mission de mise en place en octobre 2014, déjà évoquée plus haut, j'ai également effectué une semaine de mission de suivi en mars 2015. Au cours de la première mission, des réunions ont eu lieu avec les trois équipes réunies (CHU Cocody, CHU Yopougon, CePreF). Une formation spécifique de l'ensemble du personnel pédiatrique a ensuite eu lieu au CePreF et au CHU Yopougon, avec vérification du matériel de mesure utilisé.

Les suppléments nutritionnels (plumpy nut et farines de type CSB+) étaient déjà fournis par le PNN (Programme National de Nutrition) à chaque CHU avant l'étude. Le CePreF avait moins accès à ces produits et était plus à risque de ruptures de stock. La base de données a été installée à PAC-CI pour la saisie des données, après acheminement des copies des fiches de chaque centre. Durant la semaine de suivi, un point sur l'avancée des inclusions a été fait pour chaque site avec les pédiatres, et spécifiquement avec les diététiciens des deux CHU. Après vérification du remplissage des fiches papiers, la base de données a été légèrement adaptée. Comme au Togo, j'ai pu suivre le déroulement de l'étude en Côte d'Ivoire de façon régulière.

Tableau 13 : Calendrier de mise en place de l'étude Wadanut au Bénin, Côte d'Ivoire et Togo, 2014-2016

Site	sept-14	oct-14	nov-14	déc-14	janv-15	févr-15	mars-15	avr-15	mai-15	juin-15	juil-15	août-15	sept-15	oct-15	nov-15	déc-15	janv-16
Bénin	Inclusion			Suivi													
Cocody	Inclusion							Suivi									
Yopougon	Inclusion			Suivi													
Cepref	Inclusion			Suivi													
Togo	Inclusion			Suivi													

4.3.2.4. Protocole de supplémentation nutritionnelle utilisé par pays

Au Bénin : les quantités de suppléments nutritionnels données au cours du protocole ont été fournies par l'équipe pédiatrique du CNHU de Cotonou et sont présentées ci-dessous pour les formes de malnutrition modérées et sévères (tableau 14).

Tableau 14 : Estimations des quantités de suppléments nutritionnels prescrits en fonction de l'âge et de la forme de malnutrition, modérée (A) ou sévère (B). Wadanut Bénin.

A : Estimations quantités de farines enrichies par enfant (Cereso : 100g=392 Kcal)				
Tranche d'âge	Besoin journalier en Kcal	Besoin journalier en grammes		Besoin mensuel en Farines
0-2 ans	680	173g	½ sachet 400g	15 sachets de 400g
2-5 ans	862,5	220g	¼ sachet 1Kg	8 sachets de 1 kg
5-10 ans	990	250g	¼ sachet 1kg	8 sachets de 1 kg

B : Estimations quantités de sachets d'ATPE par enfant (Plumpy Nut : 92g=500Kcal)			
Tranches d'âge	Besoin journalier en Kcal	Besoin journalier en sachets d'ATPE	Besoin mensuel en sachets d'ATPE
0-2 ans	1500	3	90
2-5 Ans	2000	4	120
5-10 Ans	1500	3	90

Au Togo et en Côte d'Ivoire: des tableaux de prescription, déterminés en fonction des produits utilisés, du poids et du type de malnutrition de l'enfant, ont été utilisés (tableaux 15 et 16). La farine choisie au Togo pour traiter la malnutrition modérée était le Nutrisoy, fournis par la société Neodis, et le CSB+ (Corn-Soya Blend) en Côte d'Ivoire, fournis par le PEPFAR. La prescription de Plumpy Nut était identique dans les deux pays et était fournis par l'UNICEF.

Tableau 15 : Prescription des produits de supplémentation, pour une malnutrition sévère Wadanut Togo et Côte d'Ivoire.

Malnutrition sévère : Plumpy Nut (1 sachet = 92g = 500 Kcal)						
Classe de poids (kg)	0-5 ans : 150-220 Kcal/kg/jour			5-10 ans : 75-100 Kcal/kg/jour		
	RUTF/jr	RUTF/semaine	RUTF/mois	RUTF/jr	RUTF/semaine	RUTF/mois
[3-5[2	14	62	1	7	31
[5-7[2,5	18	78	1	7	31
[7-10[3,5	25	109	1,5	11	47
[10-13[4	28	124	2	14	62
[13-16[2,5	18	78
[16-20[3	21	93
[20-25[4	28	124
[25-30[5	35	155
[30-35[5	35	155
[35-40[5	35	155

Tableau 16 : Prescription des produits de supplémentation pour une malnutrition modérée, Nutrisoy (en haut) et CSB+ (en bas) Wadanut Togo et Côte d'Ivoire

Malnutrition modérée : Farines enrichies « Nutrisoy » (100g = 400 Kcal, 1 sachet = 400 g)									
Classe de poids (kg)	0-2 ans : 85 Kcal/kg/jour			2-5 ans : 75 Kcal/kg/jour			5-10 ans : 55 Kcal/kg/jour		
	Sachets /jr	Sachets /semaine	Sachets /mois	Sachets /jr	Sachets /semaine	Sachets /mois	Sachets /jr	Sachets /semaine	Sachets /mois
[3-5[¼	2	8	¼	2	8	¼	2	8
[5-7[¼	2	8	¼	2	8	¼	2	8
[7-10[½	4	16	½	4	16	¼	2	8
[10-13[¾	6	24	½	4	16	½	4	16
[13-16[¾	6	24	¾	6	24	½	4	16
[16-20[¾	6	24	¾	6	24
[20-25[1	7	31	¾	6	24
[25-30[1 ¼	9	39	1	7	31
[30-35[1 ½	11	47	1	7	31
[35-40[1 ¼	9	39

Malnutrition modérée : Farines enrichies CSB + (100g = 380 Kcal)									
Classe de poids (kg)	0-2 ans : 85 Kcal/kg/jour			2-5 ans : 75 Kcal/kg/jour			5-10 ans : 55 Kcal/kg/jour		
	Grammes /jr	Kg /semaine	Kg /mois	Grammes /jr	Kg /semaine	Kg /mois	Grammes /jr	Kg /semaine	Kg /mois
[3-5[120	0,840	3,800	100	0,700	3,100	80	0,560	2,500
[5-7[160	1,120	5,000	140	1,000	4,400	100	0,700	3,100
[7-10[230	1,610	7,200	200	1,400	6,200	150	1,050	4,700
[10-13[300	2,100	9,300	260	1,820	8,100	200	1,400	6,200
[13-16[320	2,240	10,000	230	1,610	7,200
[16-20[400	2,800	12,400	300	2,100	9,300
[20-25[500	3,500	15,500	360	2,520	11,200
[25-30[600	4,200	18,600	440	3,080	13,700
[30-35[700	4,900	21,700	500	3,500	15,500
[35-40[580	4,060	18,000

4.3.2.5. Résultats obtenus

4.3.2.5.1. Au Bénin

Descriptif

Au total, 98 enfants ont été inclus dans l'étude, conduite entre septembre 2014 et août 2015. Parmi eux, 94 enfants avaient des données exploitables pour l'analyse.

A l'inclusion, l'âge médian des enfants était de 6,6 mois (EIQ 3,6-8,6), le sex-ratio était de 1. 87 % des enfants étaient sous TAR à l'inclusion (durée sous TAR non déterminable), et 72 % étaient sous Cotrimoxazole. Près de 29 % d'entre eux étaient orphelins, 11 % avaient contracté une pneumonie dans les six mois avant intervention. Seulement 12 % étaient à un stade avancé de l'infection à VIH (stade III-IV OMS), et 33 % étaient sévèrement immunodéprimés pour leur âge. 31 % avaient une charge virale documentée et indétectable (< 50 copies/mL). Parmi les 47 enfants avec une charge virale documentée et détectable (>50 copies/mL), la charge virale médiane était de 38 000 copies/mL (EIQ 3300-220 000) (tableau 17).

Dans cette population, 27 enfants souffraient d'insuffisance pondérale, dont 11 avaient une malnutrition aiguë combinée, et un enfant avait une malnutrition aiguë modérée simple. Parmi eux, 11 ont été supplémentés par ATPE (Plumpy Nut) pour une forme sévère de malnutrition, et 14 avec des farines enrichies (Cereso) pour une forme modérée. Deux d'entre eux ont seulement bénéficié de conseils nutritionnels (figure 18). Leurs caractéristiques à l'inclusion ne différaient pas des enfants non malnutris.

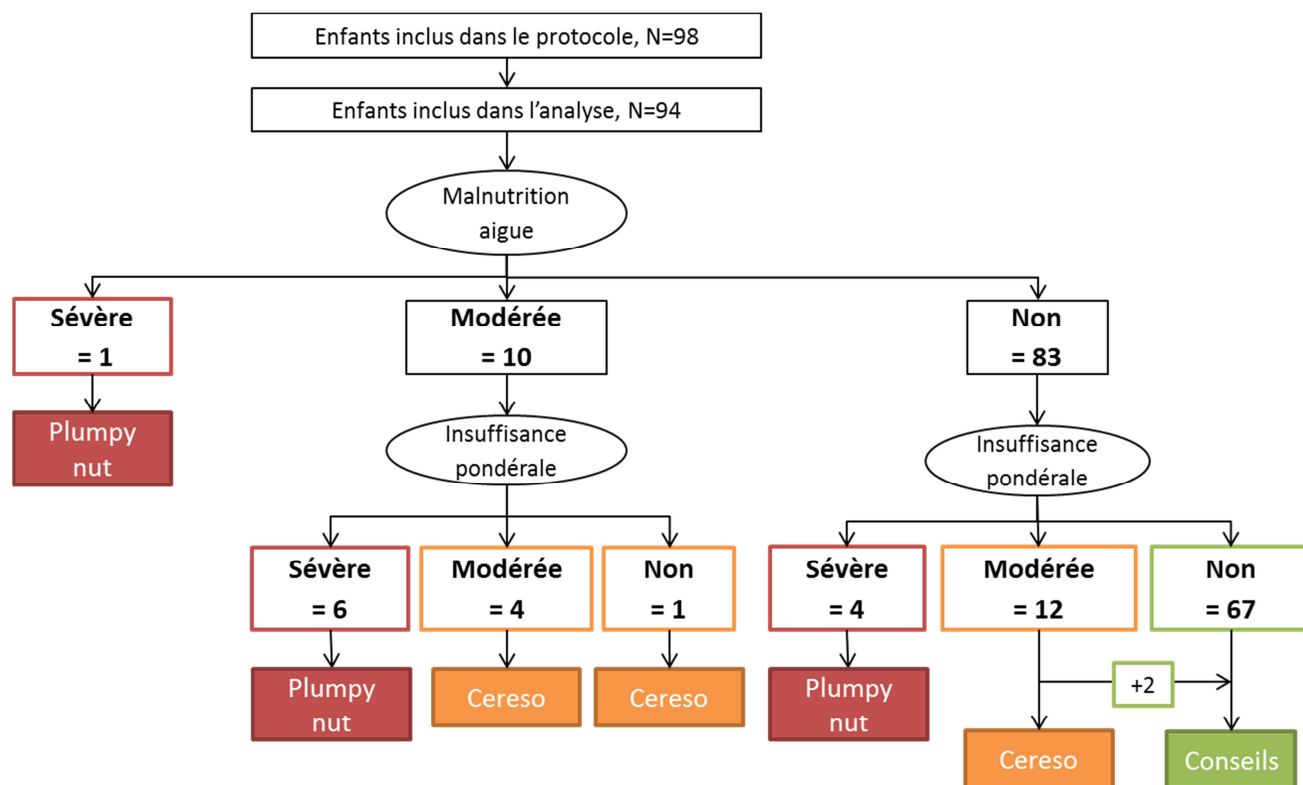


Figure 18 : Diagramme de flux pour l'analyse Wadanut au Bénin, N=94

Tableau 17 : Caractéristiques à l'inclusion des enfants dans Wadanut au Bénin, N=94.

Caractéristiques à l'inclusion	N	%
Classes d'âge		
0-2 ans	11	11,7
2-5 ans	24	25,5
5-10 ans	59	62,8
Garçons	47	50,0
Personne(s) en charge des soins		
Père et mère	47	50,0
Mère	27	28,7
Père	7	7,4
Autre	13	13,8
Orphelin		
Oui	27	28,7
<i>De mère</i>	18	66,7
<i>De père</i>	4	14,8
<i>Des deux parents</i>	5	18,5
Non	67	71,3
Infections opportunistes dans les 6 mois précédent		
Tuberculose	2	2,1
Pneumonie	10	10,6
Paludisme	5	5,3
Diarrhées	4	4,3
Autre (otite, prurigo)	2	2,1
Stade OMS		
I-II	82	87,2
III-IV	11	11,7
Manquant	1	1,1
Immunodépression pour âge*		
Non	39	41,5
Modérée	6	6,4
Sévère	31	33,0
Manquant	18	19,1
Charge virale indétectable (<50 copies/mL)	29	30,9
Charge virale manquante	18	19,1
Traitement antirétroviral		
Oui	82	87,2
<i>Basé sur IPs</i>	18	22,0
<i>Basé sur INRTs</i>	64	78,0
Non	12	12,8
Prophylaxie par cotrimoxazole	72	76,6

*Modérée: CD4%=[15-25[or CD4/μL=[350-499[, Sévère: CD4%<15 ou CD4/μL<350

Diversité alimentaire

Le questionnaire de diversité alimentaire n'a pas été passé lors de l'inclusion, mais pour chaque visite de suivi, à J15 (visite de contrôle) puis tous les mois de M1 à M6. Sur les 78 enfants de plus de 2 ans qui ont répondu au questionnaire, le score moyen à J15 était de 6,5 (ET 1,1), la médiane de 6 (EIQ 6-7), sur 16 catégories possibles. Ce score n'a pas évolué au cours du suivi (score moyen à M6 = 6,7, [ET 1,0]), et il n'était pas significativement différent selon les groupes de soutien nutritionnel (test Kruskal-Wallis, p-value score J15 = 0,752).

Parmi les 11 enfants de moins de 2 ans à l'inclusion, un a plus de 2 ans pour le premier questionnaire à J15. Parmi les 10 enfants restants, seulement 4 ont rempli le questionnaire spécifique pour les enfants de moins de 2 ans à J15, un seul pour les visites de suivi. Le score moyen à J15 était de 3,5 (ET 0,6) sur 7 catégories possibles.

Parmi les groupes alimentaires les plus cités chez les enfants de plus de 2 ans, on retrouve les céréales, cités par 93 % de l'échantillon à J15, les épices, huiles et graisses, les sucreries sont citées chez plus de 70 % des enfants, et le poisson est présent chez près de la moitié des enfants. A l'inverse, la viandes et les œufs sont bien moins cités, moins de 20 %, très peu d'enfants ont déclaré avoir consommé des fruits et des légumes riches en vitamine A (figure 19). Cette répartition des groupes alimentaires n'a pas évoluée globalement au cours des visites.

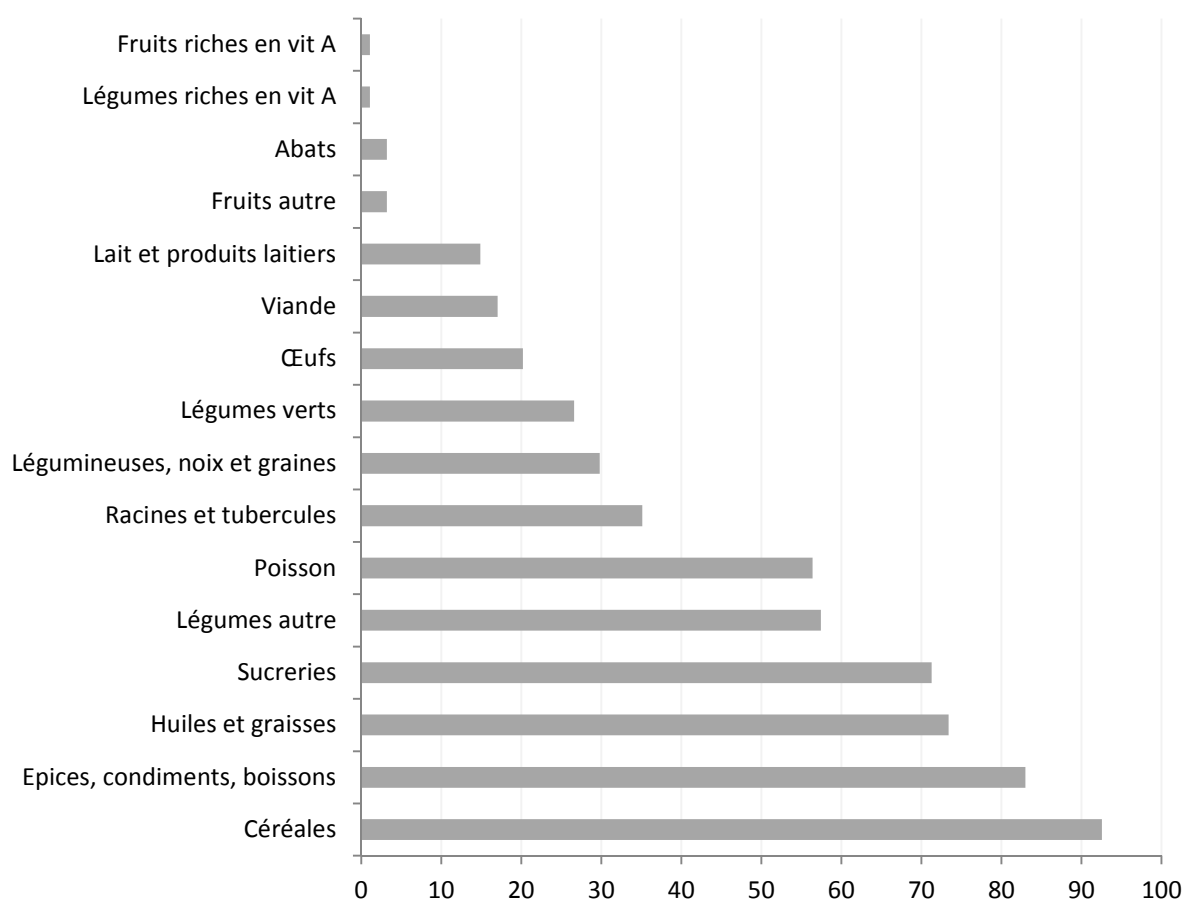


Figure 19 : Distribution des groupes alimentaires cités, en pourcentage chez les enfants de plus de 2 ans, à J15. Wadanut Bénin, N=78

Effets de l'intervention nutritionnelle

Le suivi médian au sein de l'intervention était de 5,4 mois (EIQ 4,0-5,9), et ne différait pas selon les groupes de soutien (test Kruskal-Wallis, p-value=0,627). Aucun décès n'a été renseigné pendant cette période.

Parmi les 67 enfants non malnutris à l'inclusion et bénéficiant de conseils nutritionnels, le Z-score moyen de Poids pour âge est resté stable, de -0,89 (ET 0,73) à M0, à -0,91 (ET 0,70) à M6. Dans les 6 mois de suivi, 5 ont connu une chute de poids, passant sous le seuil de -2 ET pour le Z-score Poids pour âge à J15 ou M1, 2 d'entre eux ont corrigé cette malnutrition pendant la période de suivi.

Le Z-score moyen Poids pour Taille/IMC pour âge est également resté stable, de -0,46 (ET 0,69) à M0, à -0,55 (ET 0,76) à M6 (figure 20). Un enfant a développé une malnutrition aiguë à M6.

Au final, 4 enfants sur 67 non malnutris à l'inclusion était devenu malnutris à la fin de l'intervention. Les 2 enfants modérément malnutris et ayant seulement reçu des conseils nutritionnels sont restés malnutris.

Parmi les 14 enfants modérément malnutris et supplémentés en farines enrichies :

- L'enfant avec une forme de malnutrition aiguë simple est resté malnutris à la fin du protocole.
- Les 3 enfants avec une forme combinée malnutrition aiguë/insuffisance pondérale ont tous corrigés leur malnutrition aiguë en moins d'un mois. L'un d'entre eux était cependant toujours en insuffisance pondérale à son dernier suivi à M3.
- Seuls 2 enfants/10 avec une insuffisance pondérale simple ont corrigé leur malnutrition.

Au total, c'est donc seulement 4 enfants supplémentés en farines sur 14 qui ont corrigé leur malnutrition (2 en insuffisance pondérale et 2 avec une forme combinée), avec un Z-score moyen de Poids pour âge passant de -2,51 (ET 0,38) à M0, à -1,88 (ET 0,65) à M6 (figure 20). Aucun d'entre eux n'a développé de forme sévère de malnutrition.

Parmi les 11 enfants sévèrement malnutris et supplémentés en ATPE :

- L'enfant avec une malnutrition aiguë sévère combinée est resté malnutris sévère.
- Parmi les 6 enfants avec une malnutrition aiguë modérée, 2 ont corrigé complètement les deux formes de malnutrition, 2 ont évolué vers une insuffisance pondérale modérée et ont corrigé leur malnutrition aiguë, 1 a corrigé d'une malnutrition aiguë et 1 n'a pas évolué.
- Parmi les 4 enfants non malnutris aigue, 1 a complètement corrigé son insuffisance pondérale sévère, et 1 a évolué vers une forme modérée.

Au total, 3 enfants n'étaient plus du tout malnutris à la fin de l'intervention et 3 enfants ont évolué vers une forme de malnutrition plus modérée. Le Z-score moyen de Poids pour âge est ainsi passé de -3,55 (ET 0,42) à M0, à -2,16 (ET 0,56) à M6 (figure 20).

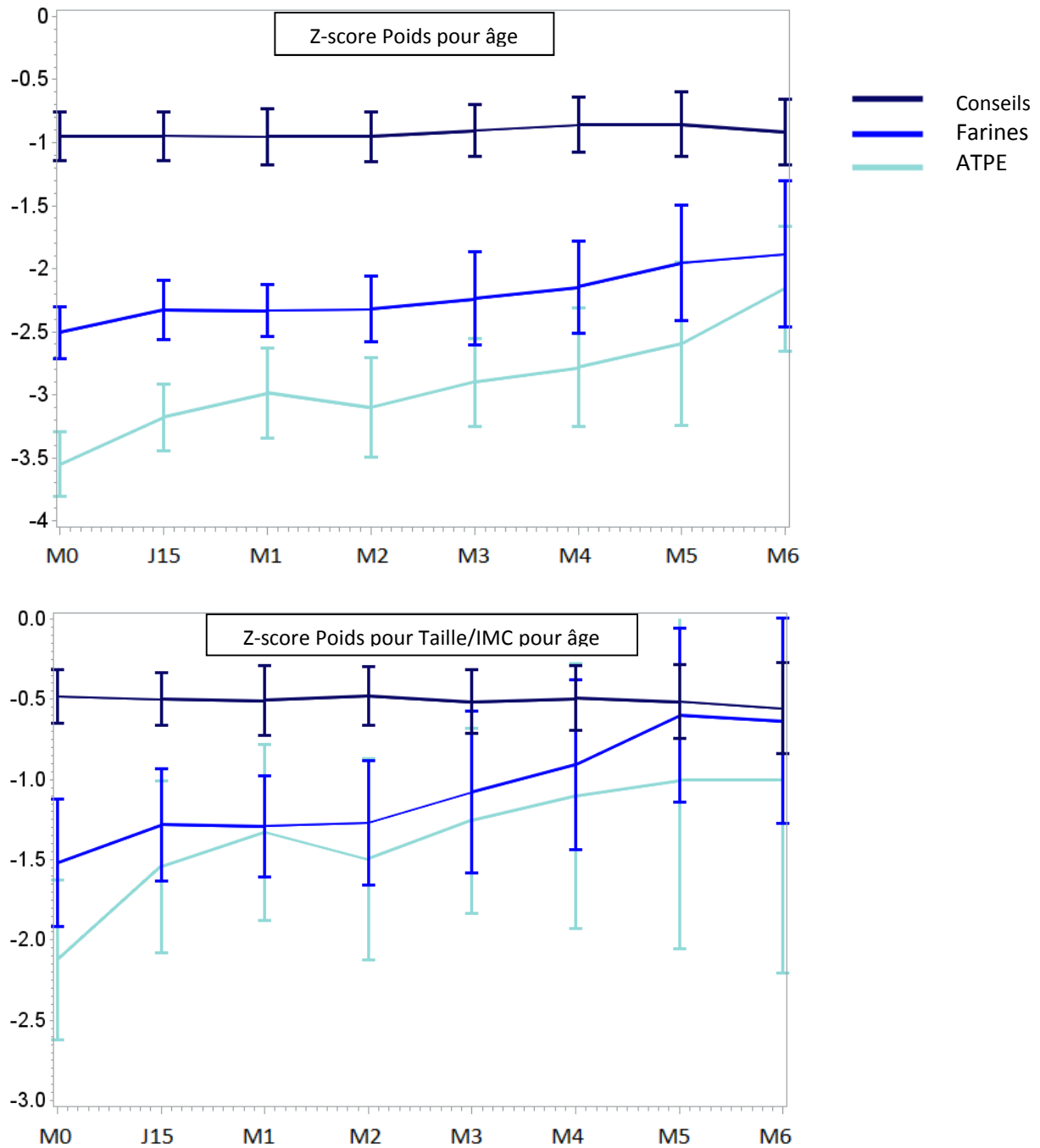


Figure 20 : Evolution du Z-score de Poids pour âge (haut) et de Poids pour Taille/IMC pour âge (bas) en fonction du groupe de soutien nutritionnel, Wadanut Bénin, N=94.

4.3.2.5.2. Au Togo

Descriptif

Entre avril 2015 et janvier 2016, 99 enfants ont participé à l'intervention. Parmi eux, 22 n'ont pas pu être inclus dans les analyses par manque de données d'inclusion (20) ou de suivi (2) (figure 21). A l'inclusion dans le protocole, l'âge médian était de 6,5 ans (EIQ 4,3-8,1), tous les enfants étaient sous TAR, initié à un âge médian de 2,1 ans (EIQ 1,1-3,6), dont 22 avec un régime à base d'IPs. Le père était la principale personne en charge des soins, 23 % des enfants étaient orphelins. Près de 42 % des enfants avaient eu un paludisme dans les six mois précédant l'étude, et près de 30 % des épisodes de diarrhées. Plus de la moitié avait une immunodépression sévère pour leur âge, alors que la plupart d'entre eux étaient renseigné comme étant à un stade OMS peu avancé (I ou II). De plus, la quasi-totalité des enfants ont reçu une supplémentation nutritionnelle dans les 6 mois avant inclusion, le plus souvent du lait artificiel, souvent associés à des micronutriments, venaient ensuite les aliments puis les farines (tableau 18).

Parmi les 77 enfants inclus dans l'analyse, 2 étaient sévèrement malnutris (pour les deux formes malnutrition aiguë et insuffisance pondérale) et ont été supplémentés en Plumpy Nut (fournis par l'UNICEF). Ces deux enfants avaient moins de deux ans à l'inclusion. Il y avait 13 enfants avec une insuffisance pondérale modérée simple. Parmi eux, 12 ont été supplémentés en Nutrisoy (Neodis). Cette farine à reconstituer est conditionnée en sachet de 400g, et est composée de maïs, soja, moringa, et de vitamines et minéraux. Un enfant malnutris modéré n'a bénéficié que de conseils (Z-score Poids pour âge = -2,02). Au total, 63 enfants ont bénéficié de conseils nutritionnels, donnés par une nutritionniste partenaire de l'étude, et à l'aide d'infographies conçues par l'UNICEF (figure 21).

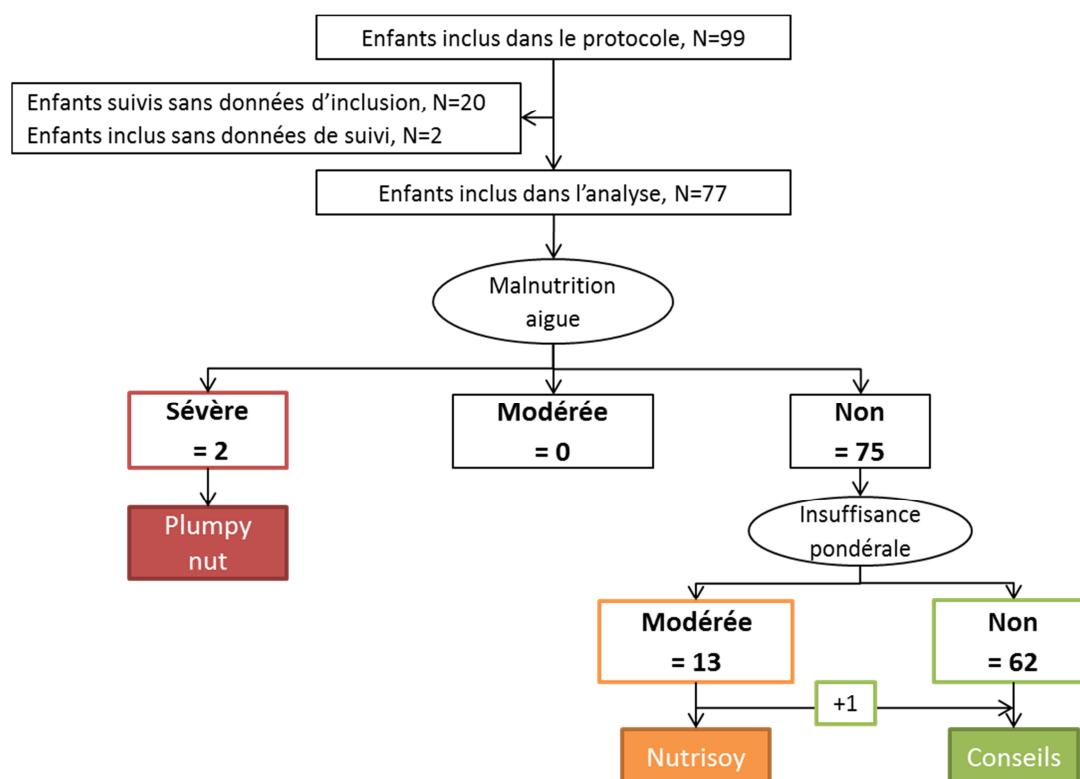


Figure 21 : Diagramme de flux pour l'analyse Wadanut au Togo, N=77

Tableau 18 : Caractéristiques à l'inclusion des enfants dans Wadanut au Togo, N=77

Caractéristiques à l'inclusion	N	%
Classes d'âge		
0-2 ans	3	3,9
2-5 ans	21	27,3
5-10 ans	53	68,8
Garçons	38	49,4
Personne(s) en charge des soins		
Père	44	57,1
Mère	28	36,4
Membre de la famille	4	5,2
Autre (parent adoptif)	1	1,3
Orphelin		
Oui	18	23,4
<i>De mère</i>	7	38,9
<i>De père</i>	11	61,1
<i>Des deux parents</i>	0	0,0
Non	59	76,6
Infections opportunistes dans les 6 mois précédent		
Tuberculose	0	0,0
Pneumonie	5	6,5
Paludisme	32	41,6
Diarrhées	4	5,2
Autre	23	29,9
Stade OMS		
I-II	74	96,1
III-IV	2	2,6
Manquant	1	1,3
Immunodépression pour âge*		
Non	6	7,8
Modérée	8	10,4
Sévère	43	55,8
Manquant	20	26,0
Traitement antirétroviral		
Oui	77	100,0
<i>Basé sur Ips</i>	17	22,1
<i>Basé sur INRTs</i>	56	72,7
<i>Inconnu</i>	4	5,2
Prophylaxie par cotrimoxazole	67	87,0
Antécédents de supplémentation dans les 6 mois avant inclusion, nombre de groupes †		
0	3	3,9
1	26	33,8
2	32	41,6
3	11	14,3
4	5	6,5

*Modérée : CD4%=[15-25[or CD4/μL=[350-499], Sévère : CD4%<15 ou CD4/μL<350

† les 4 groupes concernés sont le lait maternisé, les aliment, les micronutriments et les farines alimentaires.

Diversité alimentaire

Le questionnaire de diversité alimentaire a été passé lors de la visite d'inclusion et à la dernière visite, généralement à six mois. Nous avons pu analyser 54 questionnaires passés à la première visite (dont 3 pour les enfants de moins de 2 ans) et 51 passés à la dernière visite (dont 2 pour les <2ans).

Chez les enfants de plus de 2 ans, à la première visite le score moyen était de 8,1 (ET 1,7) et la médiane de 8 (EIQ 7-9), les résultats étaient similaires à la dernière visite, avec une médiane identique et un score moyen de 8,2 (1,6). Il n'y avait pas de différences selon les groupes de supplémentation. Chez les enfants de moins de 2 ans, le score de diversité alimentaire allait de 3 à 5. Parmi les groupes alimentaires les plus cités chez les enfants de plus de 2 ans lors de la première visite, on retrouve, comme au Bénin, une prédominance des céréales, le poisson et les sucreries étaient aussi cités chez près de 70 % des enfants. La viande a été citée par 25 % d'entre eux, alors que les œufs, les produits laitiers et les légumes riches en vitamine A moins de 20 % (figure 22). De même, cette répartition était similaire lors de la dernière visite.

Chez les trois enfants de moins de 2 ans, les céréales et légumineuses étaient constamment cités, tandis que la catégorie « fruit et légume autre » jamais. De plus, ces trois enfants avaient tous commencés la diversification à l'inclusion dans l'étude, et avaient été sevrés à 7, 10 et 12 mois.

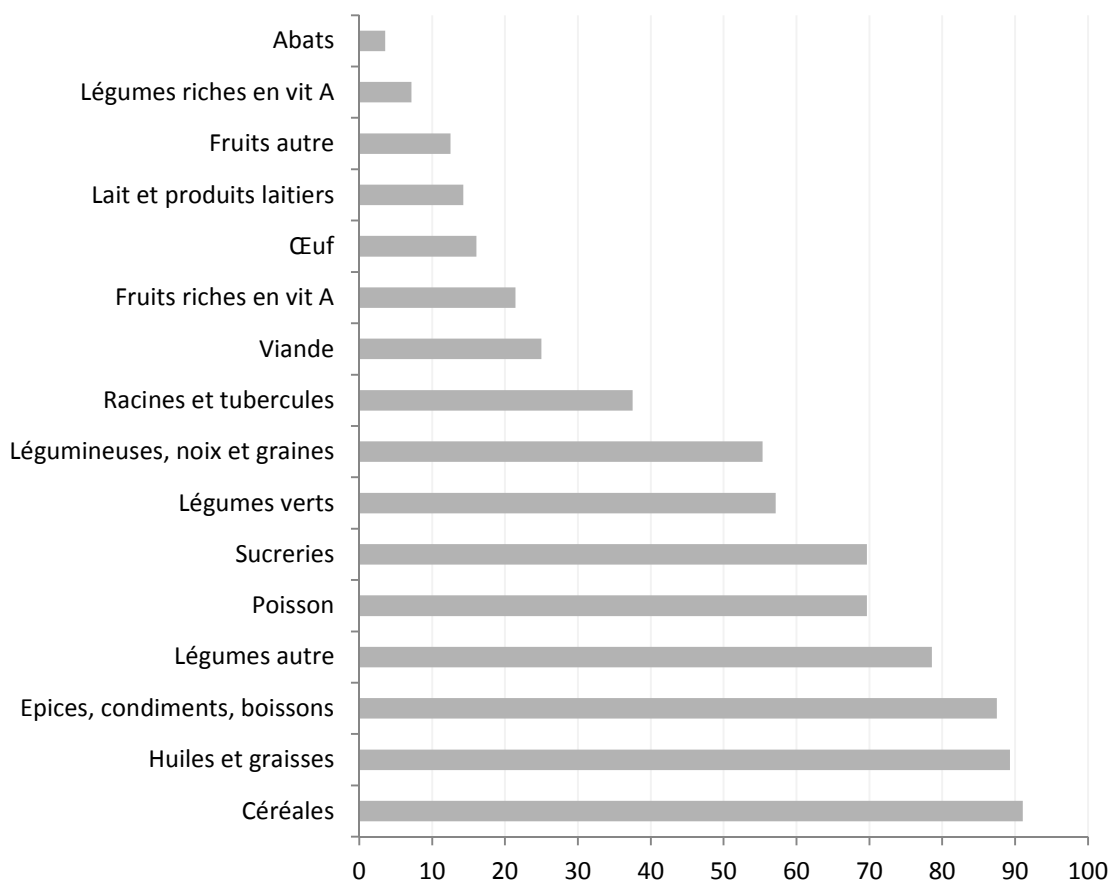


Figure 22 : Distribution des groupes alimentaires cités, en pourcentage chez les enfants de plus de 2 ans, à l'inclusion. Wadanut Togo, N=51

Effets sur l'intervention nutritionnelle

Le suivi médian état de 5,1 mois (EIQ 4,8-5,4) et ne différait pas selon les groupes de soutien nutritionnel (p-value Kruskal-Wallis=0,207). La visite de contrôle à J15 n'a pas fait l'objet d'un recueil de données spécifique. Aucun décès n'a été répertorié.

Parmi les 63 enfants ayant bénéficié de conseils nutritionnels, les Z-scores moyens de Poids pour âge et de Poids pour Taille/IMC pour âge sont restés stables, de -0,89 (ET 0,80) et -0,28 (ET 0,87) à M0, à -0,84 (ET 0,98) et -0,38 (ET 1,07) à M6 respectivement (figure 23). Deux enfants ont connus une chute de poids, passant sous le seuil de -2 ET pour les deux indicateurs après 3 mois de suivi. Ils ont été supplémentés en conséquence mais n'avaient pas encore rattrapé à six mois. L'enfant modérément malnutri à l'inclusion a corrigé son déficit nutritionnel.

Parmi les 12 enfants modérément malnutris ayant utilisé du Nutrisoy, il n'y a globalement pas eu d'évolution de la croissance. Le Z-score moyen de Poids pour âge était ainsi de -2,56 (ET 0,37) à M0 et de -2,50 (ET 0,27) à M6. Seuls deux enfants ont rattrapé de leur insuffisance pondérale (figure 23). Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que l'adhérence au Nutrisoy était faible dans notre population. En effets, 10/12 n'avaient pas consommé toute la quantité prescrite, et n'en prenait en moyenne que la moitié. Les deux enfants ayant consommé la totalité sont ceux qui ont rattrapé. Les motifs principaux qui expliquent cette faible consommation sont en grande majorité le refus de l'enfant de consommer le Nutrisoy, car ils n'aiment pas le goût, ils se lassent au cours du suivi, ils préfèrent le plat familial, on note aussi une mauvaise utilisation par la personne en charge des soins.

Parmi les deux enfants sévèrement malnutris ayant utilisé du Plumpy nut, l'un deux a récupéré de sa malnutrition aiguë mais pas de son insuffisance pondérale, passant d'un Z-score de Poids pour âge de -5,43 à -3,07 ET. Le deuxième est resté malnutri sévère pour les deux indicateurs (figure 23). Ces enfants avaient pourtant déclaré avoir consommé l'ensemble de la quantité prescrite, même si une négligence de la mère a été identifiée par l'équipe pédiatrique pour un des enfants.

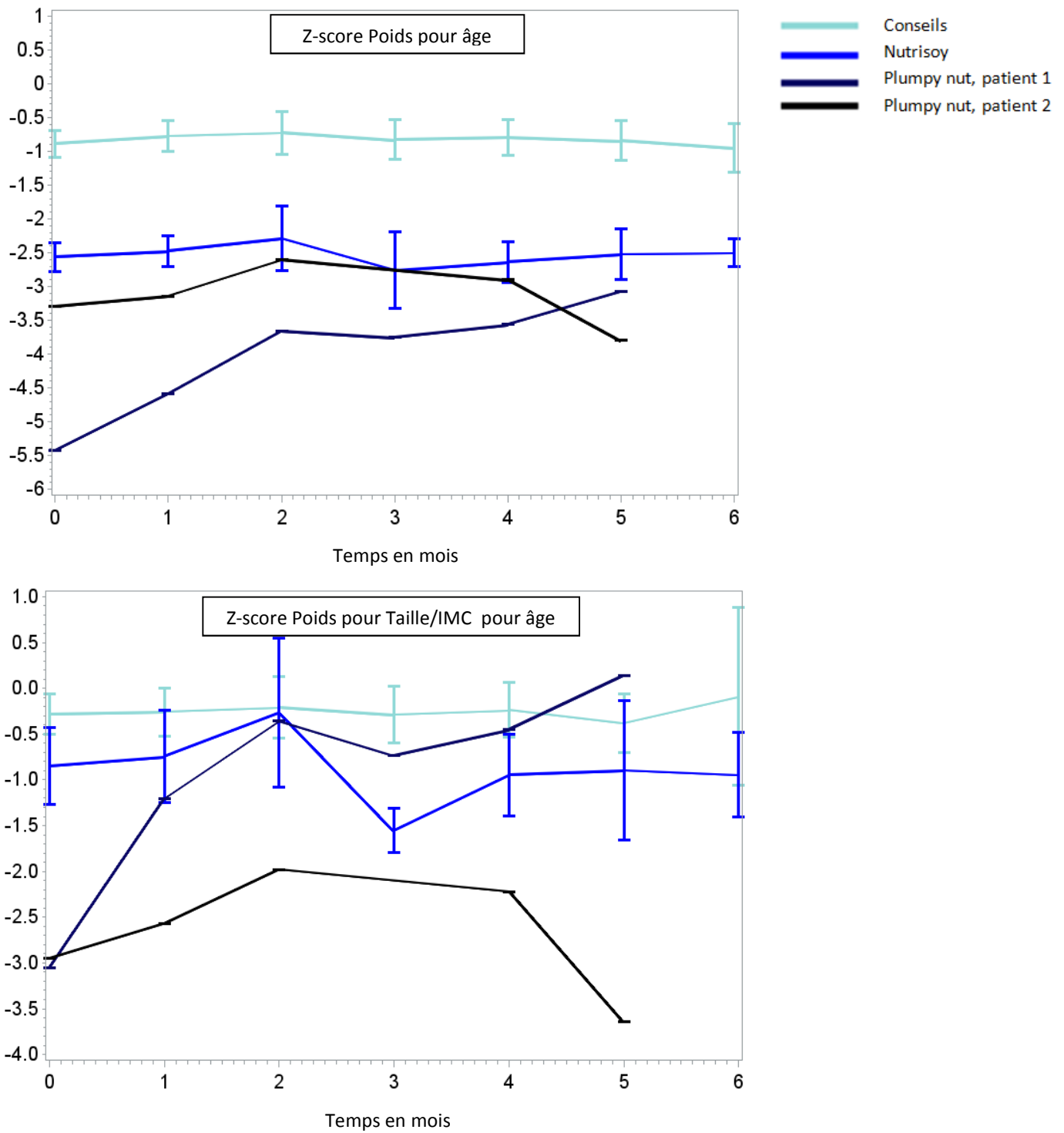


Figure 23 : Evolution du Z-score de Poids pour âge (haut) et de Poids pour Taille/IMC pour âge (bas) en fonction du groupe de soutien nutritionnel, Wadanut Togo, N=77.

4.3.2.5.3. En Côte d'Ivoire

Descriptif

Entre octobre 2014 et septembre 2015, 210 enfants ont participé à l'intervention et 158 enfants ont été inclus dans les analyses, par manque de données complètes d'inclusion et de suivi (44), ou d'autres données manquantes (9) (figure 24). A l'inclusion, l'âge médian était de 6,4 ans (EIQ 3,6-8,0), 90 % étaient sous TAR. La mère était la principale personne en charge des soins, 30 % des enfants étaient orphelins. Près de 20 % était immunodéprimé sévère, 46 % à un stade avancé de l'infection (stade OMS III-IV) et 39 % avait une charge virale indétectable (<50 copies/mL). Seuls 25 % des enfants ont reçu une supplémentation nutritionnelle dans les 6 mois avant inclusion, un seul produit à chaque fois, et principalement des ATPE (tableau 19). Certaines caractéristiques différaient selon le centre, comme la répartition filles/garçons, le stade clinique OMS, ainsi que les proportions d'enfants avec une charge virale indétectable, sous TAR ou sous cotrimoxazole ou supplémentés nutritionnellement (toutes supérieures au CHU de Cocody).

Parmi les 154 enfants inclus, 15 étaient sévèrement malnutris et 35 modérément (figure 24). Des erreurs de classification ont cependant eu lieu. Ainsi, 43 enfants ont été supplémentés en Plumpy Nut, dont 22 non malnutris, 39 ont reçu du CSB+, dont 25 non malnutris, et 76 ont reçu des conseils au lieu de 105. Surtout, 14 enfants n'ont pas été supplémentés alors qu'ils étaient malnutris. Ses erreurs détectés à l'inclusion se retrouvent également au suivi. Après vérification des bases de données, il semblerait que l'origine de ces erreurs vienne d'un mauvais diagnostic de la malnutrition, principalement dans un des centres.

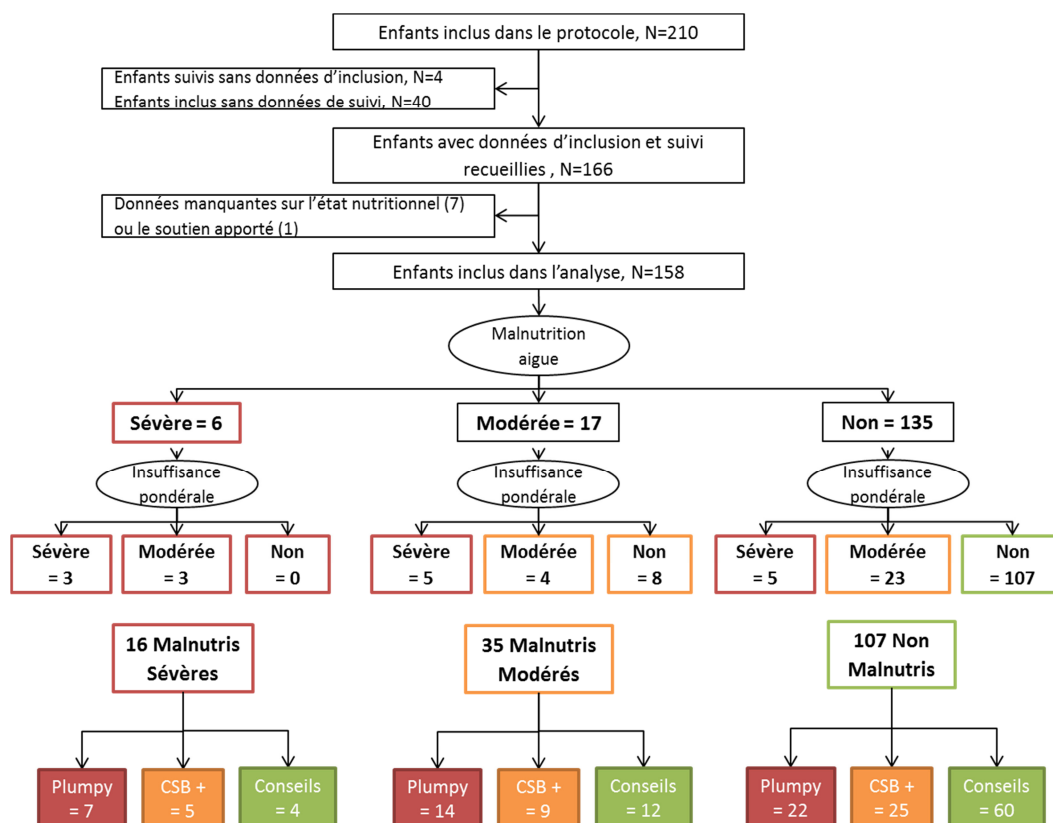


Figure 24 : Diagramme de flux pour l'analyse Wadanut au Côte d'Ivoire, N=158

Tableau 19 : Caractéristiques à l'inclusion des enfants dans Wadanut en Côte d'Ivoire, selon les centres, N=158

Caractéristiques à l'inclusion	CePREF (N=24)		CHU Cocody (N=100)		CHU Yopougon (N=34)		p- value	Total (N=154)	
	N	%	N	%	N	%		N	%
Classes d'âge							0,038		
0-2 ans	4	16,7	9	9,0	0	0,0		13	8,2
2-5 ans	11	45,8	20	20,0	8	23,5		39	24,7
5-10 ans	9	37,5	71	71,0	26	76,5		106	67,1
Garçons	8	33,3	55	55,0	24	70,6	0,019	87	55,1
Personne(s) en charge des soins							0,123		
Père	14	58,3	26	26,0	10	29,4		50	31,6
Mère	6	25,0	48	48,0	14	41,2		68	43,0
Membre de la famille	4	16,7	20	20,0	8	23,5		31	19,6
Institut	0	0,0	1	1,0	0	0,0		1	0,6
Manquant	0	0,0	5	5,0	2	5,9		8	5,1
Orphelin							0,302		
Oui	9	37,5	25	25,0	13	38,2		47	29,7
<i>De mère</i>	7	77,8	15	60,0	9	69,2		31	70,5
<i>De père</i>	1	11,1	9	36,0	3	23,1		13	29,5
<i>Des deux parents</i>	1	11,1	1	4,0	1	7,7		3	6,8
Non	15	62,5	75	75,0	21	61,8		111	70,3
Infections opportunistes dans les 6 mois précédent							>0,050		
Tuberculose	0	0,0	5	5,0	1	2,9		6	3,8
Pneumonie	2	8,3	3	3,0	3	8,8		8	5,1
Paludisme	1	4,2	1	1,0	7	20,6		9	5,7
Diarrhées	3	12,5	5	5,0	1	2,9		9	5,7
Autre	1	4,2	12	12,0	1	2,9		13	8,2
Stade OMS							<0,001		
I-II	12	50,0	32	32,0	17	50,0		61	38,6
III-IV	5	20,8	59	59,0	9	26,5		73	46,2
Manquant	7	29,2	9	9,0	8	23,5		24	15,2
Immunodépression pour âge*							0,095		
Non	16	66,7	64	64,0	17	50,0		97	61,4
Modérée	5	20,8	14	14,0	6	17,6		25	15,8
Sévère	3	12,5	22	22,0	8	23,5		33	20,9
Manquant	0	0,0	0	0,0	1	2,9		3	1,9
Charge virale indétectable (<50 copies/mL)	3	12,5	47	47,0	12	35,3	0,007	62	39,2
Traitement antirétroviral							0,002		
Oui	20	83,3	96	96,0	26	76,5		142	89,9
<i>Basé sur IPs</i>	9	45,0	13	13,5	4	15,4		26	18,3
<i>Basé sur INRTs</i>	11	55,0	79	82,3	21	80,8		111	78,2
<i>Inconnu</i>	0	0,0	4	4,2	1	3,8		5	3,5
Prophylaxie par cotrimoxazole	7	29,2	89	89,0	7	20,6	<0,001	103	65,2
Antécédents de supplémentation dans les 6 mois avant inclusion							0,002		
Oui	6	25,0	33	33,0	1	2,9		40	25,3
<i>RUTF</i>	1	16,7	31	93,9	0	0,0		32	80,0
<i>Farines alimentaires</i>	4	66,7	0	0,0	1	100,0		5	12,5
<i>Lait maternisé</i>	0	0,0	1	3,0	0	0,0		1	2,5
<i>Aliments</i>	1	16,7	0	0,0	0	0,0		5	12,5
<i>Inconnu</i>	0	0,0	1	3,0	0	0,0		1	2,5
Non	7	29,2	48	48,0	22	64,7		77	48,7
Manquant	11	45,8	19	19,0	11	32,4		37	23,4

* Tests du Khi-deux et Fisher

†Modérée : CD4%=[15-25[or CD4/μL=[350-499], Sévère : CD4%<15 ou CD4/μL<350

Diversité alimentaire

Le questionnaire de diversité alimentaire a été passé comme pour le Togo, à la première et à la dernière visite. Nous avons pu analyser 124 questionnaires passés à la première visite (dont 4 pour les enfants de moins de 2 ans) et 80 passés à la dernière visite (dont 1 pour les <2ans).

Chez les enfants de plus de 2 ans, à la première visite le score moyen était de 8,1 (ET 1,6) et la médiane de 8 (EIQ 7-9), les résultats étaient identiques à la dernière visite. Il n’y avait pas de différences selon les groupes de supplémentation ou la sévérité de la malnutrition. Chez les enfants de moins de 2 ans, le score moyen de diversité alimentaire était de 4,7 (ET 1,5).

Parmi les groupes alimentaires les plus cités chez les enfants de plus de 2 ans lors de la première visite, on retrouve toujours les céréales en premier, suivis des légumes autres (hors riches en vitamine A ou vert), le poisson est cité chez plus de 70 % des enfants, et les sucreries 57 %. La viande a été citée par 41 % d’entre eux, plus qu’au Bénin et au Togo, et les œufs à 22 %. Les produits laitiers et les fruits moins de 20 % (figure 25). Cette répartition était similaire lors de la dernière visite.

Chez les enfants de moins de 2 ans, tous les groupes alimentaires ont été cités au moins une fois, les céréales et la viande et les fruits et légumes autres étaient constamment cités, peu de données sur la diversification alimentaire de ces enfants ont été récoltées.

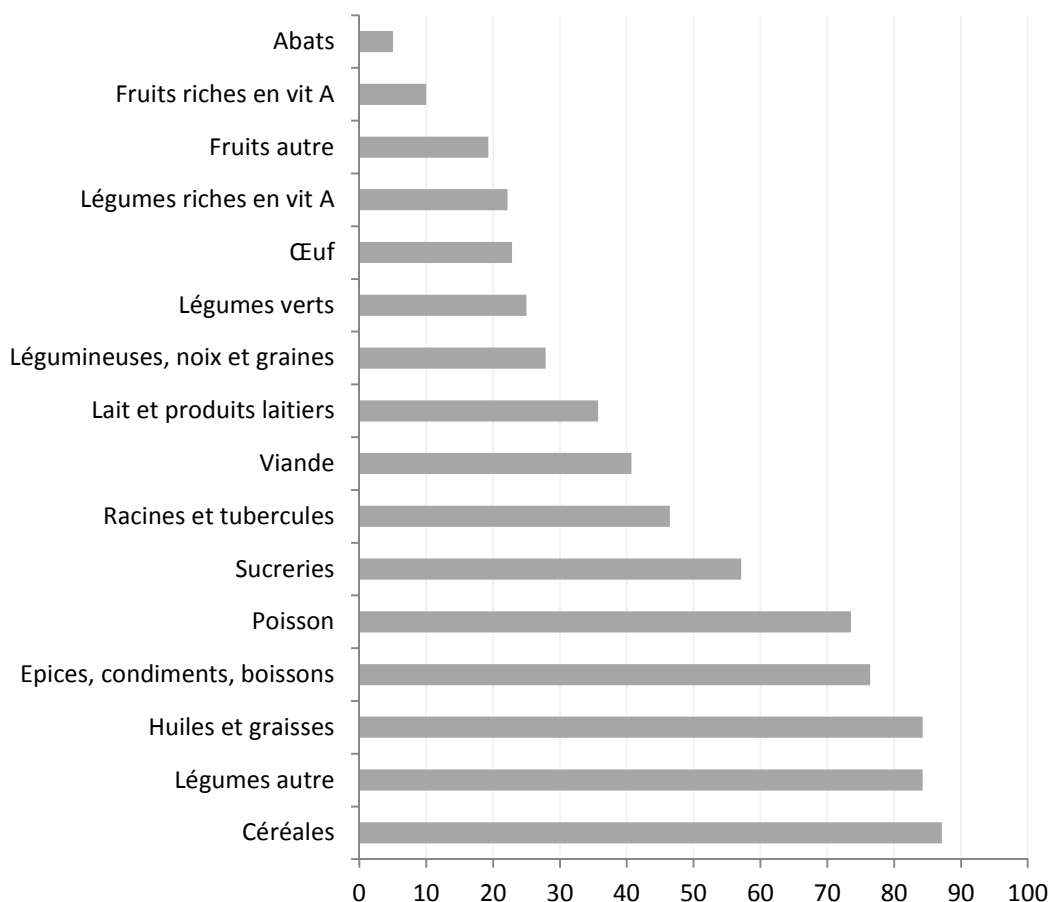


Figure 25 : Distribution des groupes alimentaires cités, en pourcentage chez les enfants de plus de 2 ans, à l’inclusion. Wadanut Côte d'Ivoire, N=124

Effets sur l'intervention nutritionnelle

Le suivi médian était de 3,7 mois (EIQ 2,8-5,5) et ne différait pas selon la sévérité de la malnutrition (p -value Kruskal-Wallis=0,525). La visite de contrôle à J15 n'a pas fait l'objet d'un recueil de données spécifique. Aucun décès n'a été répertorié.

Parmi les 107 enfants non malnutris à l'inclusion, 5 ont développé une malnutrition modérée au cours du suivi, dont 3 qui bénéficiaient pourtant d'un soutien nutritionnel. En moyenne, les Z-scores de Poids pour âge et de Poids pour Taille/IMC pour âge sont restés stables, de -0,89 (ET 0,75) et -0,55 (ET 0,84) à M0, à -0,78 (ET 0,92) et -0,34 (ET 1,40) à M6 respectivement (figure 26).

Parmi les 35 enfants malnutris modérés à l'inclusion, 23 ont rattrapé complètement leur malnutrition, dont : 9/14 supplémentés en Plumpy Nut, 6/9 supplémentés en CSB et 8/12 seulement conseillés. Peu d'enfants ont cependant été suivis jusqu'à 6 mois. En moyenne, les Z-scores de Poids pour âge et de Poids pour Taille/IMC pour âge ont évolué de -2,12 (ET 0,60) et -1,63 (ET 0,72) à M0, à -1,71 (ET 0,96) et -1,35 (ET 0,86) à M3 respectivement (figure 26).

Parmi les 16 enfants malnutris sévères à l'inclusion, 6 ont complètement rattrapé de leur malnutrition, dont : 4/7 supplémentés en Plumpy Nut, 1/5 supplémentés en CSB+ et 1/4 seulement conseillés. Comme précédemment, le suivi s'est rarement poursuivi jusqu'à 6 mois, ne permettant pas d'évaluer correctement l'évolution des indicateurs anthropométriques. En moyenne, les Z-scores de Poids pour âge et de Poids pour Taille/IMC pour âge ont évolué de -3,61 (ET 0,99) et -2,48 (ET 1,73) à M0, à -3,39 (ET 1,62) et -1,76 (ET 1,16) à M3 respectivement (figure 26).

Peu de données ont été récoltées concernant l'adhérence au soutien nutritionnel. Parmi les réponses, on note toutefois que certains enfants n'aiment pas le goût du Plumpy Nut.

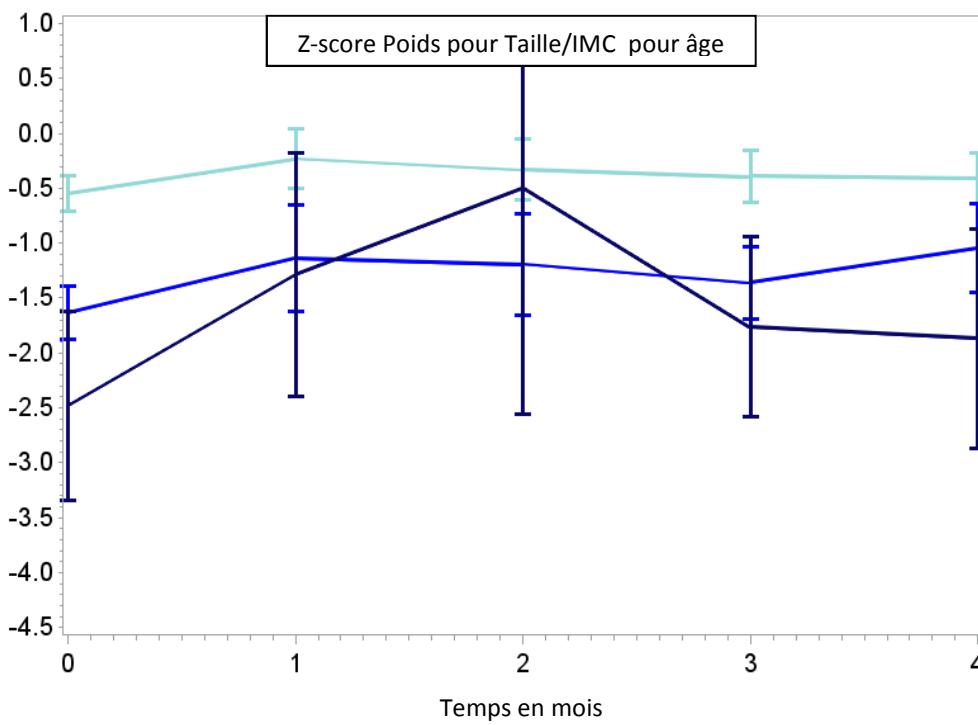
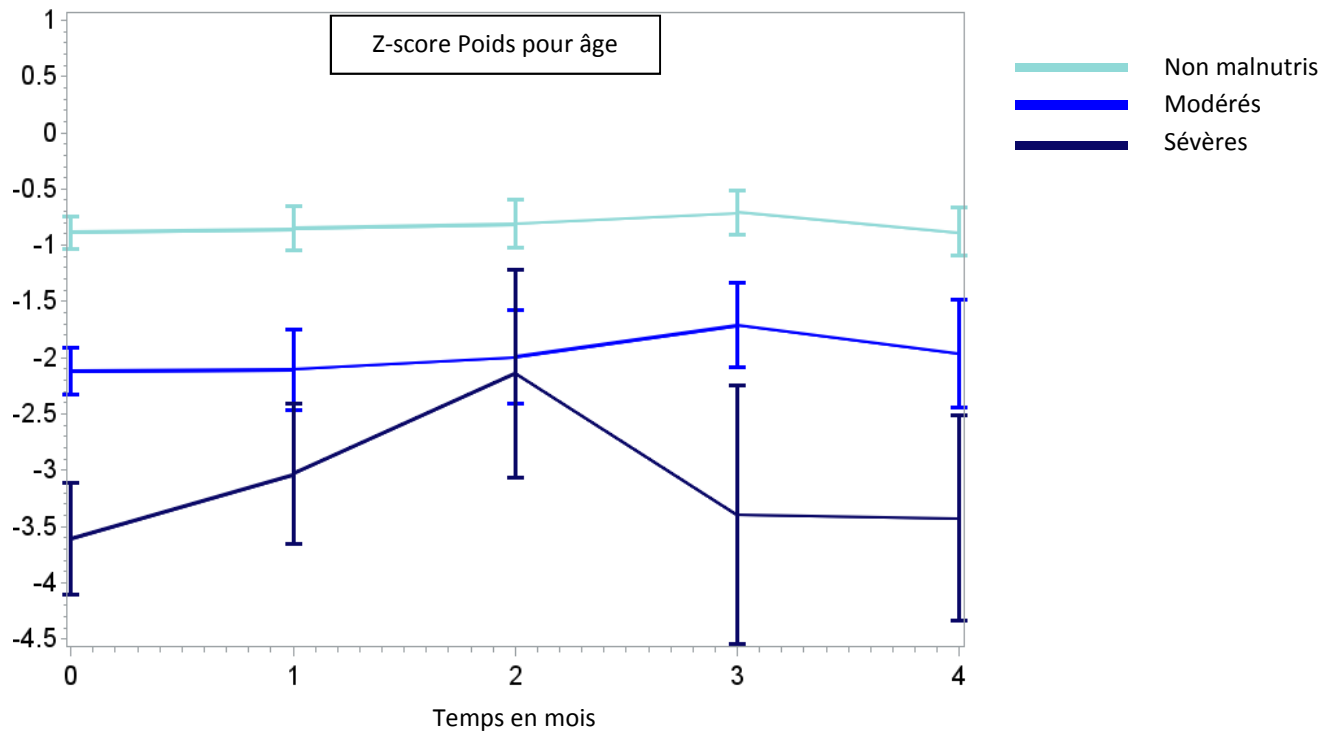


Figure 26 : Evolution du Z-score de Poids pour âge (haut) et de Poids pour Taille/IMC pour âge (bas) en fonction de la sévérité de la malnutrition, Wadanut Côte d'Ivoire, N=158.

4.3.2.6. Conclusions préliminaires sur l'étude et discussion

Au total, dans les trois pays concernés, 407 enfants ont participé à l'étude, dont 327 (80,3 %) avaient des données exploitables au moment de l'analyse. Parmi eux, 29 (8,9 %) avaient une forme de malnutrition sévère, 61 (18,6 %) une malnutrition modérée, et 237 (72,5 %) n'étaient pas malnutris. A la fin du suivi, 9/29 (31,0 %) des enfants malnutris sévères avaient récupéré un état nutritionnel normal, et 29/61 (47,5 %) pour les enfants malnutris modérés. Parmi les enfants non malnutris à l'inclusion, 11/237 (4,6 %) avaient développé une malnutrition au cours du suivi. Il n'est pas possible de faire des comparaisons entre les pays tant les protocoles nutritionnels ont été conduits de façon différente.

L'une des originalités de ce protocole était l'étude de diversité alimentaire. Cette diversité alimentaire ne semblait pas différente selon le statut nutritionnel et n'a pas évolué au cours de l'étude. Elle est plus faible au Bénin par rapport au Togo et à la Côte d'Ivoire [score moyen 6,5 (ET 1,1) vs 8,2 (ET 1,6) respectivement]. De plus, les enfants de Côte d'Ivoire consommaient de la viande plus fréquemment (41 %) que les enfants des autres pays (20-25 %), possiblement grâce à une meilleure accessibilité à ce type d'aliment. Dans une prochaine étape les 16 groupes utilisés seront agrégés en 9 ou 12 groupes pour être interprétés et comparés à d'autres études. De plus, le volet « apports nutritionnels » sera développé pour estimer l'apport moyen journalier de ces enfants.

Cette étude fournit donc des résultats intéressants pour mieux comprendre qualitativement les pratiques nutritionnelles des familles et est utile pour proposer des conseils nutritionnels. Elle présente cependant d'importantes limites. De nombreuses données sont encore manquantes, réduisant l'échantillon d'étude. Les résultats sont donc à interpréter avec précaution, et des analyses plus poussées sur les facteurs associés au rattrapage de croissance ne seront possibles qu'une fois les données complétées.

Ce premier projet interventionnel m'a permis de me rendre compte des contraintes de terrain qui peuvent altérer les résultats de l'étude. Le circuit des données n'était pas optimal et aurait nécessité un budget spécifique pour le transport des fiches des centres pédiatriques au bureau régional. Un monitoring plus soutenu de ma part pour contrôler le remplissage des fiches et la saisie des données aurait pu éviter les erreurs de classification observées en Côte d'Ivoire. De plus, le temps supplémentaire nécessaire à l'étude pendant les visites de suivi, et les contraintes de déplacements plus fréquents pour les patients ont limité la participation, plus faible qu'attendue.

Les taux de rattrapage de la croissance observés dans cette étude sont également plus faibles que prévus, et peuvent s'expliquer par plusieurs raisons : mauvaise adhérence aux produits, notamment le Nutrisoy, quantité de produits prescrite insuffisante, perte de vue non documentée avant la fin de la période d'intervention. Un retour sur les sites sera nécessaire afin d'analyser plus en détails ce qui a marché et ce qui n'a pas marché dans ce protocole.

5. Discussion et perspectives

Dans cette dernière partie, une synthèse des résultats obtenus sera présentée, avant de discuter des considérations méthodologiques rencontrées durant ces travaux, puis de leurs implications en Santé Publique et des recommandations qui ressortent. Je terminerai sur les perspectives de recherche que j'envisage d'explorer lors de mon post-doctorat.

5.1. Synthèse des résultats

Les objectifs de ma thèse étaient de décrire l'état nutritionnel chez des enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest, de documenter leur croissance et ses déterminants après l'initiation du TAR et d'évaluer des interventions de supplémentation nutritionnelle et leur intégration au paquet de prise en charge des enfants infectés par le VIH. Les résultats principaux obtenus sont les suivants :

L'importance du problème

La prévalence de la malnutrition était particulièrement élevée chez les enfants infectés par le VIH en 2011-2014 en Afrique de l'Ouest. Entre un tiers et la moitié des enfants infectés étaient malnutris avant mise sous TAR. Même chez les enfants traités, les taux de malnutrition restaient élevés, concernant parfois plus d'un tiers d'entre eux, et étaient généralement supérieurs aux taux retrouvés en population générale. Les plus jeunes enfants et ceux sévèrement immunodéprimés étaient les plus fréquemment malnutris.

Interaction entre traitement antirétroviral et état nutritionnel

La croissance évolue favorablement après initiation du TAR, avec une augmentation en poids importante dès les premiers mois de traitement, qui se poursuit pendant deux ans avant de se stabiliser. La taille évolue progressivement mais plus faiblement pendant les deux premières années de traitement. Les enfants avec une insuffisance pondérale ou une malnutrition aiguë à l'initiation du TAR sont près de trois-quarts à récupérer un état nutritionnel normal après deux ans, la malnutrition aiguë isolée étant la forme la plus rapide à rattraper. Les résultats sont moins importants pour les enfants malnutris chroniques, dont près de la moitié sont encore en retard statural après deux ans. La croissance évolue plus fortement chez les enfants sévèrement malnutris à l'initiation, et les plus jeunes. De même, on observe un effet de l'âge sur le rattrapage de la croissance, avec un rattrapage d'autant meilleur que les enfants ont commencé tôt leur TAR, soulignant l'importance également de commencer le TAR le plus précocement possible pour améliorer la réponse clinique au traitement, en particulier nutritionnelle.

L'initiation du TAR s'accompagne également de changements métaboliques, peu influencés ici par l'état nutritionnel initial, et à surveiller sur le long terme.

Enfin, un déficit pondéral mesuré au cours du suivi était un indicateur associé à un risque de mortalité plus élevé sur les cinq ans suivant l'initiation du TAR.

Développement et évaluation d'interventions de soutien nutritionnel chez des enfants infectés par le VIH

Une meilleure intégration du volet nutritionnel est nécessaire à mettre en œuvre en routine dans le suivi VIH de l'enfant, avec un dépistage systématique de la malnutrition à chaque visite, et un suivi de la croissance. Les suppléments nutritionnels de type ATPE sont efficaces pour le traitement de la malnutrition aiguë, avec près de 80 % de récupération au bout de six mois de supplémentation dans l'étude Esther du Mali. Cependant, la malnutrition chronique est difficilement corrigeable avec ce type de supplémentation, et freine la récupération d'une malnutrition aiguë lorsqu'elle est combinée. L'étude Wadanut a montré que la récupération nutritionnelle pouvait cependant être limitée avec d'autres produits nutritionnels de type farines enrichies locales. La diversité alimentaire chez ces enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest semble insuffisante, et les options pour l'améliorer sont encore à développer.

5.2. Considérations méthodologiques

5.2.1. Qualité des données

Selon la plateforme de données utilisée, les données disponibles étaient plus ou moins de bonne qualité. Dans le cadre de l'enquête transversale menée au sein du programme Grandir, ou encore dans le projet MONOD, la récolte des données s'est faite de façon quasi-optimale, avec peu de données manquantes, une standardisation des mesures dans chaque site participant, et des analyses de contrôle qualité des données dans MONOD.

Concernant la cohorte leDEA pWADA, on peut s'interroger sur cette qualité des données. En effet, les données datant d'avant 2006, année de mise en place de la collaboration, ont été récoltées de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux. Certains dossiers pouvaient être incomplets, et ne pas contenir tous les informations demandées pour la base de données, avec des différences possibles selon les centres de prise en charge. Après 2006, la collecte des données s'est faite de manière prospective. Cependant la mesure de certaines variables, comme le poids et la taille, a pu varier d'un centre à l'autre, dépendre du personnel soignant et du matériel utilisé, conduisant à un biais de mesure, probablement non-différentiel. La taille était moins souvent documentée que le poids. Dans la base de données de la cohorte, il arrivait de voir des données incohérentes sur le poids et la taille d'un suivi à l'autre, avec un Z-score augmenté ou diminué d'au moins 2 ET entre deux visites espacées de moins de six mois. Ces données aberrantes étaient supprimées avant analyse des résultats.

Un nombre important de données manquantes pour certaines variables, comme le statut immunitaire ou l'état nutritionnel dans certaines études, est à noter.

Ainsi, à l'initiation du TAR, au moins un tiers des enfants n'avaient pas de documentation du statut immunitaire, notamment dans les études sur la cohorte leDEA pWADA. Certains stades

d'immunodépression ne pouvaient pas être déterminés chez les plus jeunes, car les CD4 n'étaient pas exprimés en % mais seulement en cellules/mm³, sans possibilité de convertir ces données. Il est aussi possible qu'une partie des enfants avec des CD4 manquants à l'initiation étaient justement ceux à un stade clinique avancé de l'infection, dont le TAR débutait immédiatement, avant même de connaître leur taux de CD4. Même si ce taux de CD4 à l'initiation était finalement mesuré au cours d'analyses ultérieures, il n'y avait pas forcément de retour dans le dossier médical pour compléter ces données. La proportion de ces données manquantes à l'initiation était trop grande pour envisager d'utiliser une imputation multiple. De plus, exclure les enfants sans données sur le statut immunitaire aurait considérablement réduit l'échantillon, résultant en un manque de puissance statistique. Cela aurait également entraîné un biais de sélection, les enfants avec des données manquantes pouvant justement être à un stade plus avancé de la maladie. Une modalité « donnée manquante » a donc été considérée pour analyser le facteur « immunodépression » dans la plupart des analyses.

Concernant les données anthropométriques, nous avons également vu qu'elles pouvaient être manquantes pour une part importante d'enfants au cours du suivi, et à l'initiation du TAR. Ainsi, près de 45 % des enfants de la cohorte leDEA pWADA ont dû être exclus de l'analyse sur le rattrapage de la croissance car ils n'avaient pas de données de poids ou de taille à l'initiation et au suivi. Les taux de perdus de vue et de décès étaient plus élevés chez ces enfants exclus que chez les enfants inclus dans les analyses. Ces enfants exclus pouvaient être à un stade plus avancé de l'infection, et présenter une malnutrition qui n'aurait pas été prise en compte lors de la visite. Ceci a pu conduire à un biais de sélection de la population, dans le sens d'une sous-estimation des prévalences de la malnutrition mesurées, et à une sous-estimation de l'association entre avancée de la maladie et malnutrition.

Dans l'analyse sur l'évolution de la croissance, nous avons fait le choix de conserver les enfants sans données anthropométriques à l'initiation du TAR, une seule donnée au cours du suivi permettait d'inclure l'enfant, l'analyse par modèle linéaire mixte étant robuste aux données manquantes (227). Une modalité « manquant » a été rajoutée pour la variable « malnutrition à l'initiation », pour les mêmes raisons méthodologiques que l'immunodépression. Elle concernait de 5 à 18 % des enfants selon les analyses (Poids pour âge et Poids pour Taille/IMC pour âge respectivement).

Dans des prochaines analyses, il serait intéressant de traiter certaines de ces données manquantes avec des méthodes d'imputation multiple pour améliorer la précision des estimations obtenues.

Les variables à disposition étaient parfois insuffisantes pour l'étude de la malnutrition chez l'enfant infecté par le VIH, surtout au sein de la cohorte leDEA pWADA, qui récoltait des données programmatiques générales, de type socio-démographique, immunologique et clinique, en lien avec l'infection à VIH, mais peu de données spécifiques à la nutrition. Ainsi, à part les données anthropométriques, nous n'avons pas d'autres informations nutritionnelles à disposition, telles que

le soutien alimentaire éventuellement apporté, montrant la limite de ce type de cohorte de grande taille. Les données métaboliques ainsi que les données d'allaitement et de poids à la naissance étaient trop peu renseignées pour être exploitées dans la cohorte leDEA.

De plus, les co-morbidités survenant au cours du suivi auraient pu influencer sur l'état nutritionnel, notamment sur la variation en poids à court terme, mais nous avons trop peu d'informations sur ces aspects dans la cohorte leDEA. Les études menées au sein des collaborations MONOD, Grandir ou Esther ont pu apporter des informations supplémentaires sur ces aspects nutritionnels, mais pour un échantillon d'enfants beaucoup plus réduit.

5.2.2. Sélection des populations d'étude

La plupart des études a concerné des enfants initiant un TAR tardivement, après l'âge de deux ans. Or, nous savons que la moitié des enfants infectés par le VIH en périnatal décèdent s'ils ne sont pas traités avant deux ans (16). Il existe donc un biais de survie, les enfants traités après deux ans peuvent être considérés comme des survivants, avec des caractéristiques spécifiques. L'infection à VIH chez ces enfants pourrait être mieux contrôlée par leur organisme, avec des répercussions moins importantes sur le plan nutritionnel. Les résultats reflètent cependant la réalité du terrain et concernent la population majoritairement concernée par la prise en charge thérapeutique actuellement.

Dans les analyses menées dans la cohorte leDEA pWADA, entre 13 et 16% des enfants sélectionnés étaient perdus de vue avant d'atteindre deux ans de TAR. Une étude multicentrique menée au sein du réseau leDEA en 2012 avait montré que 22 % des enfants inclus dans la cohorte pWADA était perdus de vue après 18 mois de TAR, contre 9 % en Afrique Australe (45). Une partie de ces enfants perdus de vue pouvait être plus fréquemment malnutris. Dans des études de rattrapage des enfants perdus de vue dans des programmes de prise en charge du VIH en Afrique subsaharienne, un des principaux facteurs de risque de perte de vue était justement d'être malnutri (insuffisance pondérale ou malnutrition aiguë), et le fait d'être sévèrement immunodéprimé (235–237). Ainsi, les enfants avec un meilleur état nutritionnel sont ceux qui ont le plus de chance d'être retenu dans les soins. Les données de croissance obtenues un à deux ans après l'initiation du traitement peuvent donc concerner principalement des enfants survivants, non perdus de vue, moins avancé dans l'infection, et moins malnutris, ce qui a pu surestimer l'évolution moyenne en poids et en taille observée après deux ans de traitement.

De plus, la plupart des études ont été conduites en milieu urbain, où les prévalences de malnutrition sont moins élevées qu'en milieu rural (238), dans des centres de prise en charge de type hospitalo-universitaire, avec des moyens plus importants pour assurer le suivi des enfants que d'autres centres cliniques, ou au sein d'associations reconnues pour la qualité de leur prise en charge globale du VIH pédiatrique. Les prévalences de malnutrition ont pu être sous-estimées également pour cette raison,

le rattrapage de la croissance sous TAR ou à l'aide d'un soutien nutritionnel a pu être plus efficace dans ces contextes de prise en charge, comparé à des structures rurales ou plus modestes.

5.2.3. Pertinence des indices anthropométriques utilisés

Les indices anthropométriques utilisés dans les analyses étaient ceux de l'OMS, disponibles pour les enfants de plus de cinq ans depuis 2006. Ces normes OMS ont progressivement remplacé les normes du NCHS de 1977 et du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de 2000. Par rapport aux précédentes normes, le dépistage de la malnutrition selon les normes OMS permettait de détecter plus d'enfants malnutris, quel que soit le type de malnutrition (71,239,240). Basée sur des enquêtes conduites dans six pays dans le monde (Brésil, Ghana, Inde, Norvège, Oman, Etats-Unis), on peut cependant s'interroger sur l'adéquation de ces normes au contexte d'Afrique subsaharienne, où les normes anthropométriques pourraient différer par rapport aux autres régions du monde. L'intérêt de ce type de courbes est néanmoins de fournir un référentiel utilisable dans le temps pour mesurer les évolutions en longitudinal.

De plus, l'indice Poids pour âge étant indisponible pour les enfants de plus de 10 ans, ceci limite les analyses conduites chez les adolescents dans la cohorte leDEA, pourtant fortement concernés par la malnutrition. Cet indice est également moins utilisé dans le dépistage de la malnutrition par rapport aux indices Poids pour Taille/IMC pour âge et Taille pour âge chez les plus jeunes enfants. Or, même si cet indice ne détermine par le caractère aiguë ou chronique de la malnutrition, il permet de suivre l'évolution du poids au cours du temps, indépendamment de la taille, ce qui peut être utile pour le suivi afin d'apprécier de façon efficace le gain ou la perte de poids. Cet indicateur serait donc intéressant à utiliser de manière plus systématique dans le suivi nutritionnel, et à développer pour les enfants de plus de 10 ans. Les normes de croissance du CDC permettent d'évaluer le Poids pour âge jusqu'à 19 ans mais les correspondances avec les normes OMS sont difficiles à établir, et la comparaison avec la littérature limitée généralement à des études conduites dans les pays du Nord.

D'autres indices anthropométriques tels que le périmètre brachial, le périmètre crânien ou encore la mesure des plis cutanés n'ont pas été utilisés ici. Le périmètre brachial, qui évalue la masse maigre, est fréquemment utilisé dans les situations d'urgence, pour dépister et prendre en charge rapidement la malnutrition aiguë sévère (241,242). Le périmètre crânien permet de surveiller le bon développement du cerveau chez le nouveau-né (243). Cependant, ces indices ne sont disponibles que pour les enfants de moins de cinq ans, et sont surtout utilisés pour des mesures ponctuelles, leur évolution au cours du temps est difficile à étudier de façon mensuelle. La mesure des plis cutanés (tricipital, bicipital, sous-scapulaire et supra-iliaque), permet d'évaluer la masse grasse, mais n'est pas utilisé en routine dans les centres cliniques, tout comme les techniques d'impédancemétrie qui permettent de mesurer précisément les taux de masse maigre, masse grasse et quantité d'eau de l'organisme (244–246). Ces mesures seraient cependant utiles dans le cadre d'une prise en charge

nutritionnelle pour évaluer si les ATPE ou l'initiation d'un TAR ont un effet sur la récupération nutritionnelle plutôt en termes de masse maigre ou de masse grasse.

5.2.4. Contraintes de terrain

Au cours de la thèse, deux études interventionnelles ont été élaborées et menées. La construction des protocoles de recherche puis leur mise en place ont constitué une expérience professionnelle nouvelle pour moi, où cours de laquelle j'ai appris à connaître et à m'adapter aux contraintes de terrain. La principale difficulté était de coordonner à distance deux études se déroulant en même temps dans cinq pays d'Afrique de l'Ouest, et sept centres cliniques.

Pour récolter les données anthropométriques de façon standardisée, nous avons équipé les sites qui n'avaient pas d'appareils de mesure adaptés (balance, toise), et distribuer des fiches d'utilisation. Il n'a pas été possible de faire des missions de formation dans chaque pays impliqué, le CHU du Bamako, avec l'aide de David Masson, pédiatre, a pu bénéficier de la meilleure formation standardisé en amont de l'étude (entraînement à la mesure de poids et de la taille avec les différents outils, formation au logiciel WHO Anthro), tandis que les autres centres s'appuyaient surtout sur l'expérience antérieure du personnel soignant, et parfois en collaboration avec l'équipe du service de nutrition de l'hôpital. Ceci s'est ressenti dans la restitution des résultats.

De plus, malgré le financement des ATPE et des farines enrichies, il était parfois difficile sur certains sites d'assurer une distribution efficace de ses produits, sans rupture de stocks de la part des fournisseurs. Le lancement des études sur certains sites a parfois été retardé à cause de ce problème d'approvisionnement des produits nutritionnels.

L'addition d'un questionnaire nutritionnel et d'un dépistage systématique de la malnutrition à la visite de routine au cours du suivi VIH a pu constituer une contrainte pour le personnel soignant, car cela rallongeait la durée des visites. La fréquence des visites passait également de trois à un mois. Le personnel soignant était donc encore plus sollicité que d'habitude. La collaboration avec les unités de récupération nutritionnelle existante dans certains CHU a pu aider mais elles n'étaient pas disponibles dans tous les centres cliniques.

Proposer un protocole nutritionnel aux parents ou aux personnes en charge des soins de l'enfant pouvait parfois constituer une contrainte car cela les obligeait à revenir plus fréquemment au centre clinique. Certaines familles habitant trop loin du centre, malgré une prise en charge des frais de transport, n'ont pas voulu participer. D'autres familles ont pu refuser par crainte d'être stigmatisées en revenant aussi fréquemment au centre clinique.

Pour finir, le monitoring de ces études, notamment l'étude Wadanut, multicentrique et multi-pays, aurait pu être plus efficace avec un coordinateur sur le terrain dédié à cette étude, surtout à Abidjan avec trois sites à gérer. Des missions de suivi au cours de l'intervention plus fréquentes de ma part auraient également permis d'améliorer le recueil des données et l'avancée de l'étude.

5.2.5. Forces de ces travaux

Malgré les limites relevées en termes de données recueillies et variables utilisées, sélection de la population et contraintes interventionnelles, les résultats obtenus apportent des informations pertinentes sur la question de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH, notamment en Afrique de l'Ouest où peu d'études avaient été menées jusque-là. La cohorte leDEA pWADA constitue une grande base de données permettant d'étudier la croissance à long terme pour une large population, avec un recul de plus de 10 ans dans les données recueillies. Ces grandes bases de données de cohortes permettent de mesurer des tendances temporelles et géographiques dans l'accès, la réponse au TAR, dont l'évolution nutritionnelle. Cependant, elles sont surtout utiles aux analyses de recherche cliniques, qui méritent d'être complétées avec des études complémentaires à standardiser et à financer.

L'étude des données métaboliques est rarement possible en routine chez les enfants infectés par le VIH et suivis, mais a pu être réalisée dans le cadre de l'essai clinique MONOD, et lors de l'intervention nutritionnelle au Mali, apportant des données originales dans le cadre du suivi VIH pédiatrique en Afrique de l'Ouest.

Deux grands types de bases de données ont donc été utilisées pendant mes travaux : d'une part la cohorte pWADA qui constitue une base de données intéressante sur le plan quantitatif (suivi long, grands échantillons), mais pas sur le plan qualitatif (données programmatiques générales, peu spécifiques à la nutrition), et d'autre part les bases de données issues de projets de recherche clinique et interventionnelle (MONOD, Etude Esther Mali, Wadanut), qui apportent des données originales et de qualité, mais qui concernent un échantillon plus limité. L'exploitation de ces bases de données a été un avantage au cours de mes travaux, permettant de fournir des résultats à la fois sur le long terme avec la cohorte pWADA, et plus spécifiques avec les projets de recherche, tout en ayant une réflexion sur les avantages et les inconvénients de chacune de ces bases de données. Ces deux types d'approche peuvent être considérées comme complémentaires, et permettent d'élargir le champ de vision sur un sujet de recherche donné.

C'est d'autant plus important pour la recherche au Sud, qui nécessite à la fois un travail de documentation et de description sur le long terme, et des résultats proches de la réalité du terrain et applicables à un contexte donné. Malgré les difficultés de terrain rencontrées, une bonne documentation de celles-ci sera utile pour la mise en place de futurs projets de recherche. C'est notamment le cas pour les projets de recherche au Sud, où une évaluation rigoureuse avant le lancement d'un projet, que ce soit en termes de faisabilité, d'acceptabilité, de moyens alloués, ou encore de formation des équipes est nécessaire afin d'optimiser l'utilisation future des résultats qui seront obtenus.

5.3. Implications en Santé Publique, recommandations et questions en suspens

Les résultats obtenus devraient permettre de mieux comprendre les liens entre VIH et malnutrition, réunis au sein d'un cercle vicieux qu'il est possible de stopper, voire d'inverser, avec une meilleure prise en compte de celui-ci. Ainsi, une plus grande prise de conscience de l'intérêt des aspects nutritionnels pourrait améliorer la prise en charge pédiatrique du VIH. De plus, des réponses spécifiques aux problèmes de malnutrition chez les enfants infectés par le VIH sont à apporter.

5.3.1. Répondre aux défis de la prise en charge pédiatrique du VIH en prenant en compte les aspects nutritionnels

Dans le cadre de la stratégie 90-90-90 de l'ONUSIDA, qui consiste à dépister 90 % de la population, à traiter 90 % de personnes infectées par le VIH et à ce que 90 % des patients traités soient en succès virologiques (52), d'importants efforts sont à faire pour améliorer le diagnostic virologique précoce chez les enfants exposés au VIH, la mise sous TAR de ceux infectés, ainsi que le succès virologique des enfants traités. Un moyen pour arriver à atteindre ces objectifs pourrait être d'utiliser les données nutritionnelles. Par exemple, un épisode de malnutrition dans l'enfance, non corrigée par une prise en charge standard, doit faire suspecter une cause infectieuse, et un dépistage de l'infection à VIH devrait être proposé plus systématiquement dans les cas de malnutrition. Ceci constitue une recommandation de l'OMS depuis 2013 (247), encore peu diffusée et appliquée au niveau des centres de renutrition. En-dehors de l'intérêt du TAR pour améliorer les caractéristiques cliniques et immunologiques de l'enfant, celui-ci a aussi des effets bénéfiques sur l'état nutritionnel de l'enfant, ce qui devrait être un argument supplémentaire pour initier le traitement rapidement après le diagnostic de l'infection, et aider à une meilleure rétention dans les soins. Celle-ci pourrait également être améliorée grâce à une surveillance plus soutenue de la croissance au cours du suivi, car un enfant devenant malnutris pendant le suivi pourrait manquer ses visites et à terme être perdu de vue (235–237). Un déficit nutritionnel au cours du suivi peut altérer la prise du TAR et conduire à une mauvaise observance, entraînant des résistances au traitement et un échec virologique.

Un monitoring régulier de la croissance en cours de TAR et une surveillance de l'état nutritionnel sur le suivi au long terme est également nécessaire pour mieux prévenir la survenue d'événements morbides, et détecter plus rapidement une éventuelle toxicité aux antirétroviraux et un déséquilibre du métabolisme.

Un plaidoyer sur les aspects nutritionnels liés à l'infection à VIH chez l'enfant nous paraît donc nécessaire pour améliorer la prise en charge pédiatrique.

Nous recommandons un monitoring et une sensibilisation plus importante des familles et des personnels de santé sur l'état nutritionnel :

- chez les enfants exposés et non-exposés au VIH, afin de mettre en place un dépistage précoce dès que l'état nutritionnel est altéré et s'il ne s'améliore pas après une intervention nutritionnelle classique,
- chez les enfants infectés par le VIH et non traités, afin d'aider à une initiation rapide et efficace du TAR,
- chez les enfants infectés par le VIH et traités, afin d'aider à une bonne observance au TAR, et prévenir de façon plus précoce les comorbidités et autres événements indésirables liés au VIH.

De plus, l'étude des aspects nutritionnels liés à l'infection par le VIH peut aider à informer la question de quand commencer le TAR chez l'enfant, notamment après deux ans. Globalement, nos résultats ont montré que plus l'initiation du TAR était précoce, meilleure était l'évolution de la croissance. Nous préconisons donc, en accord avec les dernières recommandations de l'OMS, d'initier un TAR chez l'enfant infecté par le VIH le plus précocement possible après diagnostic, quel que soit l'avancée de la maladie, car cette initiation précoce a des bénéfices sur l'état nutritionnel de l'enfant, à court comme à long terme.

Un meilleur suivi nutritionnel de l'enfant infecté par le VIH pourrait donc aider à répondre aux défis de la prise en charge pédiatrique du VIH, notamment en Afrique de l'Ouest où elle est encore loin d'être optimale. Des questions restent cependant en suspens : les effets du TAR selon le régime utilisé (IP ou non, première ou deuxième ligne...) sur l'état nutritionnel sont encore difficiles à distinguer. Les changements métaboliques sur le suivi à long terme devraient également faire l'objet d'études plus conséquentes, avec une population d'étude plus grande, tout en prenant en compte l'évolution de l'état nutritionnel sous traitement. L'étude du lien entre état nutritionnel et événements indésirables au cours du suivi est encore à développer pour aller plus loin dans les recommandations à donner.

5.3.2. Répondre aux problèmes nutritionnels et métaboliques dans un contexte de prise en charge pédiatrique du VIH

En-dehors du développement d'une meilleure surveillance de l'état nutritionnel chez les enfants infectés par le VIH, il est également nécessaire de définir les interventions à mener en cas de malnutrition.

Les protocoles de prise en charge de la malnutrition aigüe, définies pour la population générale, semblent bien s'appliquer aux enfants infectés par le VIH, comme nous avons pu le voir dans l'étude Esther Mali. Quelques adaptations sont toutefois à réfléchir, par exemple sur l'offre de produits de supplémentation nutritionnelle. Différentes formules (ATPE, farines à reconstituer, panier d'aliments...) pourrait être proposées en fonction des besoins et des préférences, ou selon l'âge de l'enfant, les plus grands pouvant être plus réticents aux ATPE par exemple (observations de terrain).

La malnutrition peut concerner plusieurs membres de la famille, fratrie et parents, infectés ou non par le VIH. Il y a donc un risque que les suppléments nutritionnels soient partagés au sein du foyer. Dans un contexte d'insécurité alimentaire, souvent présente dans les familles touchées par le VIH (118–121), où le risque de malnutrition est récurrent, une prise en charge clinique de la malnutrition peut donc avoir des limites. De plus, ces familles sont exposées à un risque de stigmatisation, d'autant plus grand si elles doivent multiplier les visites à la clinique pour aller chercher des suppléments nutritionnels. Certaines d'entre elles peuvent donc être réticentes à un protocole nutritionnel jugé trop contraignant.

Concernant la malnutrition chronique, les causes multifactorielles de son développement rendent sa prise en charge particulièrement difficile, que ce soit chez les enfants infectés par le VIH ou en population générale. Ces causes peuvent en effet être sous-jacente, et concerner les secteurs de l'éducation, de l'hygiène et de l'accès au système de santé. Un travail de prévention de la malnutrition chronique dès la naissance chez les enfants exposés ou infectés par le VIH est nécessaire car ce type de malnutrition peut se développer rapidement dans la petite enfance, à cause justement des effets de l'infection à VIH. Les mécanismes associés au retard de croissance sont encore mal connus et réduisent les possibilités d'interventions préventives (248). Nous pouvons citer ici l'essai SHINE (Sanitation, Hygiene, Infant Nutrition Efficacy), en cours au Zimbabwe, qui a pour objectif d'évaluer un paquet d'interventions pour lutter contre le retard de croissance et l'anémie chez les nouveau-nés, exposés au VIH ou non (249). Ces interventions comprennent notamment un soutien à l'alimentation maternelle, à l'accès à l'eau potable et aux bonnes pratiques d'hygiène. Une évaluation de la dysfonction entérique environnementale, suspectée d'être également en cause dans le déséquilibre nutritionnel (250) est également conduite (251).

Des changements métaboliques peuvent survenir chez l'enfant infecté par le VIH, particulièrement suite à la mise sous TAR. Ces changements peuvent dépendre du statut nutritionnel de l'enfant, même si nous n'avons pas vu de différences dans le cadre de l'étude Esther Mali, pour un petit échantillon. Dans le cadre d'un traitement à long terme chez l'enfant, il est important de suivre régulièrement l'évolution de ces changements métaboliques. C'est notamment l'objet de l'étude Maggsen ANRS 12279, en cours au Sénégal, qui étudie sur le long terme l'apparition et l'évolution de désordres nutritionnels et métaboliques chez des enfants et adolescents infectés par le VIH.

Ainsi, nous recommandons, dans le cadre d'une prise en charge du VIH pédiatrique optimale :

- Un dépistage systématique lors des visites et une prise en charge de la malnutrition aiguë sur le même modèle que celui pour la population générale, même si d'autres réflexions doivent s'engager sur des interventions innovantes à mettre en place.
- Le développement d'une collaboration étroite entre unité de réhabilitation nutritionnelle et service pédiatrique VIH pour aider à la mise en place d'interventions adaptées aux enfants infectés par le VIH.
- Des actions de prévention de la malnutrition chronique dès le plus jeune âge, combinée à une initiation précoce du TAR. Les moyens de la corriger sont encore à explorer.
- Une surveillance des troubles métaboliques au cours du suivi.

De nombreuses questions subsistent encore concernant le soutien nutritionnel à apporter aux enfants infectés par le VIH. Certaines d'entre elles dépassent le cadre du VIH et concerne la population générale, c'est donc un problème de santé plus global qui se pose ici. Plutôt qu'une supplémentation nutritionnelle à court terme, c'est tout un travail d'éducation, de bonnes pratiques alimentaires, d'hygiène etc... qui est à développer auprès des familles et des soignants.

Peu d'études se sont focalisées sur la supplémentation nutritionnelle dans les premiers mois de TAR. Or, il est possible qu'une supplémentation précoce aide à une bonne prise du traitement et soit associée à une meilleure évolution de la croissance à long terme.

Afin d'optimiser la prise en charge nutritionnelle de l'enfant infecté par le VIH, il serait intéressant d'impliquer plus les familles et personnes en charge des soins de l'enfant sur les solutions à apporter, avec une plus grande sensibilisation de ces familles aux aspects nutritionnels. Une approche communautaire, impliquant à la fois les familles et le personnel soignant, pourrait aider à définir une intervention nutritionnelle adaptée, prenant en compte les besoins et contraintes du foyer.

L'intégration d'un soutien nutritionnel dans la prise en charge pédiatrique du VIH peut cependant entrainer des coûts supplémentaires, qui sont encore à déterminer. Des analyses médico-économiques pour évaluer le coût-efficacité d'une prise en charge nutritionnelle sont également à conduire.

5.4. Perspectives de recherche

Les implications en santé publique de l'intégration d'une prise en charge nutritionnelle au sein de la prise en charge pédiatrique du VIH sont donc nombreuses, et les questions de recherche qui subsistent également. Dans la suite de mon parcours de recherche après la thèse, je continuerai à explorer cette thématique à travers trois volets principaux :

5.4.1. Suivi du traitement antirétroviral des enfants infectés par le VIH au long terme

Avec l'élargissement des recommandations de traitement à toute personne infectée par le VIH, et un certain recul depuis l'accès aux traitements antirétroviraux en 2004, il est désormais possible de suivre à plus long terme le devenir des enfants sous traitement antirétroviral inclus dans les centres cliniques. Dans le cadre de la collaboration leDEA pWADA, renouvelée financièrement pour les cinq prochaines années, il sera possible d'étudier l'évolution des enfants sur plusieurs années, notamment la survenue de comorbidités et de troubles métaboliques.

Ce sera l'objet de l'étude WADANUT 2, qui fera ainsi suite à l'étude WADANUT pour continuer à documenter l'état nutritionnel des enfants, tout en intégrant cette fois-ci les données métaboliques. Il s'agira d'une étude transversale, avec mesures nutritionnelles et métaboliques, menée courant 2017-2018. Un ou deux sites pédiatriques de la cohorte pWADA seront sélectionnés afin de conduire cette étude, l'échantillon espérée étant d'au moins 200 enfants. Tous les enfants suivis dans ces centres seront éligibles. L'étude pourra être répétée 6 mois à un an après pour étudier l'évolution des pratiques nutritionnelles et des marqueurs métaboliques. Les variables récoltées seront donc nutritionnelles, avec un questionnaire de type rappel des 24h, qui permettra de définir un score de diversité alimentaire, et métaboliques (hémoglobine, urée, glycémie, créatinine, cholestérol, triglycérides, albumine, protéine totale, insuline..) par prise de sang. Les résultats attendus sont donc une meilleure documentation des changements métaboliques des enfants infectés par le VIH et suivis dans la cohorte leDEA pWADA, en fonction de leur âge, la durée sous traitement antirétroviral, ainsi que l'état nutritionnel au moment de la mesure des marqueurs.

L'étude par modèle conjoint sur l'association entre évolution du poids et risque de décès au cours du suivi sera poursuivie pour d'autres types d'événements.

5.4.2. Renforcement nutritionnel de l'enfant infecté par le VIH

Dans le cadre de la poursuite des recherches sur l'intégration de la prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH, de nouveaux protocoles interventionnels peuvent être développés basés sur d'autres types de suppléments que les RUTF. Ceci se fera notamment en partenariat avec les collaborations pWADA et Expertise France, suite à la valorisation des études nutritionnelles précédentes.

Après avoir conduit deux études non-comparatives, un schéma d'étude plus robuste devrait être utilisé. Ainsi, la possibilité de faire un essai clinique randomisé, comparant différentes stratégies de supplémentation sera discutée, dans lequel il faudra distinguer les stratégies de prévention à celles de traitement de la malnutrition. De plus, le soutien dans la fenêtre des six premiers mois de traitement antirétroviral pourrait être privilégiée, avec un suivi sur le long terme pour évaluer l'effet d'un accompagnement nutritionnel dès la mise sous traitement antirétroviral sur l'évolution clinique et immunologique de l'infection à VIH.

5.4.3. Spécificités de la prise en charge nutritionnelle des adolescents infectés par le VIH

L'adolescence est la deuxième période de croissance la plus importante après la première année de vie (252). C'est également la période où les besoins énergétiques sont les plus élevés (253). Dans certains pays en développement, près de la moitié des adolescents souffrent d'un retard de croissance (254). Malgré cela, les adolescents restent une population négligée concernant la prise en charge nutritionnelle, comme souligné dans un rapport de Save the Children en 2015 (255). Même si le retard de croissance apparaît généralement dans les premières années de vie et est de plus en plus difficile à corriger passé les 1000 premiers jours de vie, l'adolescence pourrait constituer la dernière fenêtre d'intervention possible pour corriger ce type de malnutrition avant l'âge adulte, comme l'ont montré plusieurs études (256,257).

De plus, la prévalence du retard de croissance n'est pas clairement déterminée chez les adolescents infectés par le VIH. Dans l'étude Grandir, elle était de 34 % dans la tranche d'âge 10-19 ans (258), mais peu d'études permettent de comparer ces résultats.

Malgré les besoins nutritionnelles spécifiques de cette tranche d'âge, les recommandations nutritionnelles de l'OMS pour les personnes infectées par le VIH ne font pas de distinctions pour les adolescents, qui sont classés dans la même catégorie que les adultes. Une intervention nutritionnelle dans cette population devrait donc prendre en compte leur état de santé vis-à-vis de la maladie, et être particulièrement intégrée à la prise en charge thérapeutique.

A la suite des travaux menés pendant ma thèse, principalement axés sur les enfants de moins de 10 ans, mon projet post-doctoral se focalisera cette fois-ci sur la nutrition des adolescents. Le sujet sera le « Développement d'une prise en charge globale chez les adolescents infectés par le VIH dans le monde : évaluation nutritionnelle, étude de la croissance et stratégies d'intervention en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est ». Financé par Sidaction, ce projet sera conduit sur 24 mois, au sein de l'équipe UMR 1027 de Toulouse, et en partenariat avec l'Université de Cape Town et le réseau leDEA à partir de 2017.

Il comprend trois objectifs :

- Evaluer le statut nutritionnel des adolescents infectés par le VIH, dans la collaboration IDEA élargie incluant l'Asie du Sud Est, le Pacifique, l'Amérique latine, les caraïbes, l'Afrique subsaharienne, et l'Amérique du Nord.
- Développer une méthodologie d'analyses statistiques adaptées pour décrire l'évolution de la croissance et son rôle dans la prédiction d'événements indésirables.
- Développer et évaluer des stratégies d'intervention nutritionnelle adaptée et ciblée pour les adolescents infectés par le VIH (en Afrique subsaharienne et/ou Asie du Sud-Est)

Le premier objectif sera réalisé dans le cadre d'une analyse multi-régionale au sein du réseau leDEA, où toutes les cohortes d'adolescents d'Afrique subsaharienne et d'Asie du Sud-Est seront incluses, constituant une base de données de près de 32466 adolescents. Les analyses seront menées au sein de l'équipe du réseau leDEA d'Afrique Australe.

Concernant le deuxième objectif, une réflexion spécifique sera menée sur le développement de modèles statistiques les plus adéquats pour répondre aux objectifs du projet. Des modèles à effets aléatoires mixtes seront testés pour décrire au mieux l'évolution de la croissance chez les adolescents, ainsi que des modèles mixtes à classes latentes pour mettre en évidence différents profils d'évolution. L'évolution des indicateurs anthropométriques comme potentiel prédicteur d'événements sera également analysée par modèles. Différents profils d'évolution associés à la survenue de l'événement pourront également être mis en évidence, en utilisant cette fois-ci un modèle conjoint à classes latentes. Ce travail de modélisation sera fait en partenariat avec les biostatisticiens de l'équipe du CIDER, à Cape Town,

Les deux premiers objectifs permettront de faire un état de lieux du statut nutritionnel des adolescents et de déterminer la meilleure façon de traiter ces données de croissance dans cette population. L'étape suivante sera de réfléchir à des interventions pour améliorer le statut nutritionnel de ces adolescents, à partir des résultats obtenus avec les objectifs précédents. In fine, le résultat attendu est d'aboutir à la mise en place d'un essai multicentrique interventionnel, qui testera plusieurs stratégies de soutien nutritionnel pour améliorer leur survie et qualité de vie, auprès d'enfants et adolescents infectés par le VIH, vivant dans différentes régions d'Afrique subsaharienne voire d'Asie du Sud-Est.

Conclusion générale

Cette thèse a permis de mettre en évidence le fait que les enfants infectés par le VIH en Afrique de l'Ouest étaient particulièrement concernés par la malnutrition. Celle-ci est fréquente avant la mise sous TAR, pouvant atteindre près de 50 % des enfants, mais aussi après, avec un déficit nutritionnel qui peut subsister malgré la prise d'un TAR en l'absence de prise en charge adaptée. En effet, même si l'initiation du TAR est globalement associée à une amélioration de la croissance, d'autant meilleure si elle se fait de façon précoce, elle est insuffisante pour corriger totalement la récupération de la croissance, notamment la croissance en taille. De plus, un déficit nutritionnel en cours chez ces enfants pourrait être un facteur de mortalité majeur au cours du suivi à long terme. Les solutions pour optimiser la prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH sont encore à développer, afin d'améliorer le dépistage systématique, le suivi de la croissance en cours de traitement, et le soutien nutritionnel des enfants malnutris.

Le travail réalisé s'est principalement appuyé sur des études de cohortes, dans le cadre d'une recherche opérationnelle. Les résultats obtenus, malgré certaines limites méthodologiques, reflètent donc en grande partie la réalité du terrain, et donnent une idée de la situation actuelle concernant la place de la nutrition au sein de la prise en charge du VIH pédiatrique en Afrique de l'Ouest.

De nombreuses questions de recherche demeurent concernant cette thématique. Un suivi à long terme de la croissance chez ces enfants permettrait de mieux connaître son évolution, son rôle dans la survenue d'événements indésirables au cours du suivi, ainsi que les changements métaboliques qui peuvent l'accompagner. Plus spécifiquement, l'initiation du TAR et les premiers mois sous TAR pourraient constituer une fenêtre spécifique pour mettre en place un soutien nutritionnel, et optimiser les bénéfices de ce soutien sur la croissance à long terme. Pour pouvoir étudier ces questions, il est essentiel de faire un plaidoyer pour une meilleure intégration de la prise en charge nutritionnelle au sein de la prise en charge globale du VIH pédiatrique.

A l'heure où l'élimination de la transmission mère-enfant est une des priorités dans la lutte contre le VIH dans les pays à ressources limitées, il demeure une large population d'enfants vivant avec le VIH dont la prise en charge sur le long terme constitue un défi majeur. La population d'adolescents infectés par le VIH de façon périnatale ne cesse de croître, et représente un des groupes les plus vulnérables parmi les personnes infectées par le VIH dans le monde. De plus, la malnutrition est loin d'être éradiquée sur le continent africain, qui connaît une transition nutritionnelle, et qui fait désormais face à un double fardeau où cohabitent malnutrition et surpoids et obésité (259,260). De nombreux efforts pour contrer ce cercle vicieux VIH-malnutrition sont donc à poursuivre.

Références

1. UNAIDS. UNAIDS Gap Report 2014. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2014.
2. UNAIDS. Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2011.
3. UNAIDS. 2015 Progress Report on the Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children and keeping their mothers alive. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2015.
4. UNAIDS. 2030 | Ending the AIDS epidemic. FACT SHEET 2016. GLOBAL STATISTICS—2015. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2016. [Cité 16 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
5. UNICEF. Children & AIDS: 2015 Statistical Update. Key Global Charts and Figures (Power Point). New York, USA: UNICEF; 2016. [Cité 16 sept 2016]. Disponible sur: <http://data.unicef.org/hiv-aids/global-trends.html>
6. UNICEF. Children & AIDS: 2015 Statistical Update. Key Global Charts and Figures. New York, USA: UNICEF; 2016. [Cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <http://data.unicef.org/hiv-aids/global-trends.html>
7. WHO | Number of deaths due to HIV/AIDS. Situation and trends. Geneva, Switzerland: WHO; 2016. WHO. [Cité 19 sept 2016]. Disponible sur: http://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/deaths_text/en/
8. Spira R, Lepage P, Msellati P, Van De Perre P, Leroy V, Simonon A, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. *Pediatrics*. 1999;104(5):e56.
9. Scott GB, Hutto C, Makuch RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitchell CD, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1989;321(26):1791-6.
10. Blanche S, Tardieu M, Duliege A, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *Am J Dis Child* 1990. 1990;144(11):1210-5.
11. Willen EJ. Neurocognitive outcomes in pediatric HIV. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2006;12(3):223-8.
12. Desmonde S, Coffie P, Aka E, Amani-Bosse C, Messou E, Dabis F, et al. Severe morbidity and mortality in untreated HIV-infected children in a paediatric care programme in Abidjan, Côte d'Ivoire, 2004-2009. *BMC Infect Dis*. 2011;11:182.
13. Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, Nunn A, Chintu C, et al. Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HIV-1-infected Zambian children in the CHAP Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2006;42(5):637-45.
14. Pavlinac PB, Tickell KD, Walson JL. Management of diarrhea in HIV-affected infants and children. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(1):5-8.
15. Dye C. After 2015: infectious diseases in a new era of health and development. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci*. 2014;369(1645):20130426.
16. Newell M-L, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*. 2004;364(9441):1236-43.
17. WHO. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a Public Health Approach. Geneva, Switzerland: WHO; 2006.
18. Sauvageot D, Schaefer M, Olson D, Pujades-Rodriguez M, O'Brien DP. Antiretroviral therapy outcomes in resource-limited settings for HIV-infected children <5 years of age. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1039-1047.
19. De Beaudrap P, Rouet F, Fassinou P, Kouakoussui A, Mercier S, Ecochard R, et al. CD4 cell response before and after HAART initiation according to viral load and growth indicators in HIV-1-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008;49(1):70-6.
20. Ciaranello AL, Chang Y, Margulis AV, Bernstein A, Bassett IV, Losina E, et al. Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009;49(12):1915-27.
21. Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell RA, Chintu N, Stringer EM, Chi BH, et al. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. *JAMA J Am Med Assoc*. 2007;298(16):1888-99.

22. Anaky M-F, Duvignac J, Wemin L, Kouakoussui A, Karcher S, Touré S, et al. Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Côte d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme. *Bull World Health Organ.* 2010;88(7):490-9.
23. Davies M-A, Keiser O, Technau K, Eley B, Rabie H, van Cutsem G, et al. Outcomes of the South African National Antiretroviral Treatment Programme for children: The IeDEA Southern Africa collaboration. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 2009;99(10):730-7.
24. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS Lond Engl.* 2004;18(14):1905-13.
25. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children : towards universal access, Recommendations for a public health approach, 2010 revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
26. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: WHO; 2013. WHO; 2013.
27. WHO. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
28. Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. *Pediatrics.* 2007;120(1):100-9.
29. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, Dankner WM, Chernoff MC, Nachman SA, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA.* 2006;296(3):292-300.
30. Low A, Gavriilidis G, Larke N, B-Lajoie M-R, Drouin O, Stover J, et al. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;62(12):1595-603.
31. B-Lajoie M-R, Drouin O, Bartlett G, Nguyen Q, Low A, Gavriilidis G, et al. Incidence and Prevalence of Opportunistic and Other Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Children in Low- and Middle-income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016;62(12):1586-94.
32. Violarì A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2233-44.
33. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams EJ. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age: a systematic review. *AIDS Lond Engl.* 2014;28 Suppl 2:S137-146.
34. Collins IJ, Judd A, Gibb DM. Immediate antiretroviral therapy in young HIV-infected children: benefits and risks. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(1):87-94.
35. Siegfried N, Davies M-A, Penazzato M, Muhe LM, Egger M. Optimal time for initiating antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected, treatment-naïve children aged 2 to 5 years old. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(10):CD010309.
36. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):933-41.
37. Schomaker M, Egger M, Ndirangu J, Phiri S, Moultrie H, Technau K, et al. When to start antiretroviral therapy in children aged 2-5 years: a collaborative causal modelling analysis of cohort studies from southern Africa. *PLoS Med.* 2013;10(11):e1001555.
38. Turkova A, Webb RH, Lyall H. When to Start, What to Start and Other Treatment Controversies in Pediatric HIV Infection. *Pediatr Drugs.* 2012;14(6):361-76.
39. Prendergast AJ, Penazzato M, Cotton M, Musoke P, Mulenga V, Abrams EJ, et al. Treatment of young children with HIV infection: using evidence to inform policymakers. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001273.
40. Heidari S, Mofenson LM, Hobbs CV, Cotton MF, Marlink R, Katabira E. Unresolved Antiretroviral Treatment Management Issues in HIV-Infected Children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59(2):161-9.
41. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795-807.

42. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808-22.
43. Schomaker M, Leroy V, Wolfs T, Technau K-G, Renner L, Judd A, et al. Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe. *Int J Epidemiol.* 2016;
44. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach - Second edition. Geneva, Switzerland: WHO; 2016.
45. Leroy V, Malateste K, Rabie H, Lumbiganon P, Ayaya S, Dicko F, et al. Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and Africa: a comparative analysis of the leDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62(2):208-19.
46. Arrivé E, Newell M-L, Ekouevi DK, Chaix M-L, Thiebaut R, Masquelier B, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2007;36(5):1009-21.
47. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med.* 2010;363(16):1510-20.
48. Sigaloff KCE, Calis JCJ, Geelen SP, van Vugt M, de Wit TFR. HIV-1-resistance-associated mutations after failure of first-line antiretroviral treatment among children in resource-poor regions: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(10):769-79.
49. Salou M, Dagnra AY, Butel C, Vidal N, Serrano L, Takassi E, et al. High rates of virological failure and drug resistance in perinatally HIV-1-infected children and adolescents receiving lifelong antiretroviral therapy in routine clinics in Togo. *J Int AIDS Soc.* 2016;19(1):20683.
50. Zoufaly A, Fillekes Q, Hammerl R, Nassimi N, Jochum J, Drexler JF, et al. Prevalence and determinants of virological failure in HIV-infected children on antiretroviral therapy in rural Cameroon: a cross-sectional study. *Antivir Ther.* 2013;18(5):681-90.
51. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low- and middle-income countries. *J Infect Dis.* 2013;207 Suppl 2:S85-92.
52. UNAIDS. 90-90-90 - An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2014. [Cité 19 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/90-90-90>
53. Davies M-A, Pinto J. Targeting 90-90-90--don't leave children and adolescents behind. *J Int AIDS Soc.* 2015;18(Suppl 6):20745.
54. Lenters L, Wazny K, Bhutta ZA. Management of Severe and Moderate Acute Malnutrition in Children. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, éditeurs. *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2)* Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2016.
55. Lelijveld N, Seal A, Wells JC, Kirkby J, Opondo C, Chimwezi E, et al. Chronic disease outcomes after severe acute malnutrition in Malawian children (ChroSAM): a cohort study. *Lancet Glob Health.* 2016;4(9):e654-662.
56. Wiseman EM, Bar-El Dadon S, Reifen R. The vicious cycle of vitamin A deficiency: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;0.
57. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10021):907-16.
58. Pettifor JM. Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries. *Ann Nutr Metab.* 2014;64 Suppl 2:15-22.
59. Sidibé EH. [Reflections on mental retardation and congenital hypothyroidism: effects of trace mineral deficiencies]. *Santé Montrouge Fr.* 2007;17(1):41-50.
60. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med.* 2008;36(1):5-14.
61. Krebs NF, Miller LV, Hambidge KM. Zinc deficiency in infants and children: a review of its complex and synergistic interactions. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34(4):279-88.

62. UNICEF. Improving child malnutrition. The achievable imperative for global progress. New York, USA: UNICEF; 2013.
63. Tette EMA, Sifah EK, Nartey ET, Nuro-Ameyaw P, Tete-Donkor P, Biritwum RB. Maternal profiles and social determinants of malnutrition and the MDGs: What have we learnt? *BMC Public Health*. 2016;16:214.
64. Van de Poel E, Hosseinpoor AR, Jehu-Appiah C, Vega J, Speybroeck N. Malnutrition and the disproportional burden on the poor: the case of Ghana. *Int J Equity Health*. 2007;6:21.
65. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet Lond Engl*. 2013;382(9890):427-51.
66. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet Lond Engl*. 2008;371(9608):243-60.
67. Jones KD, Thitiri J, Ngari M, Berkley JA. Childhood malnutrition: toward an understanding of infections, inflammation, and antimicrobials. *Food Nutr Bull*. 2014;35(2 Suppl):S64-70.
68. Jones KD, Berkley JA. Severe acute malnutrition and infection. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34 Suppl 1:S1-29.
69. Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340-57.
70. Papathakis PC, Singh LN, Manary MJ. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;
71. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Garza C, Yang H, WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr*. 2006;9(7):942-7.
72. Sudfeld CR, McCoy DC, Fink G, Muhihi A, Bellinger DC, Masanja H, et al. Malnutrition and Its Determinants Are Associated with Suboptimal Cognitive, Communication, and Motor Development in Tanzanian Children. *J Nutr*. 2015;145(12):2705-14.
73. Sudfeld CR, McCoy DC, Danaei G, Fink G, Ezzati M, Andrews KG, et al. Linear growth and child development in low- and middle-income countries: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(5):e1266-1275.
74. Kar BR, Rao SL, Chandramouli BA. Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behav Brain Funct BBF*. 2008;4:31.
75. Galler JR, Bryce CP, Zichlin ML, Fitzmaurice G, Eaglesfield GD, Waber DP. Infant malnutrition is associated with persisting attention deficits in middle adulthood. *J Nutr*. 2012;142(4):788-94.
76. Walker SP, Chang SM, Powell CA, Simonoff E, Grantham-McGregor SM. Early childhood stunting is associated with poor psychological functioning in late adolescence and effects are reduced by psychosocial stimulation. *J Nutr*. 2007;137(11):2464-9.
77. Galler JR, Bryce CP, Waber D, Hock RS, Exner N, Eaglesfield D, et al. Early childhood malnutrition predicts depressive symptoms at ages 11-17. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(7):789-98.
78. Wu G, Imhoff-Kunsch B, Girard AW. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26 Suppl 1:4-26.
79. Martorell R, Horta BL, Adair LS, Stein AD, Richter L, Fall CHD, et al. Weight gain in the first two years of life is an important predictor of schooling outcomes in pooled analyses from five birth cohorts from low- and middle-income countries. *J Nutr*. 2010;140(2):348-54.
80. Adair LS, Fall CHD, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet*. 2013;382(9891):525-34.
81. Horton S, Steckel RH. How Much Have Global Problems Cost the World?: A Scorecard from 1900 to 2050. Lomborg B, editor: Cambridge University Press; 2013. Malnutrition: Global Economic Losses Attributable to Malnutrition 1900–2000 and Projections to 2050; p. 247–72.
82. International Food Policy Research Institute (IFPRI). Global Nutrition Report 2016: From Promise to Impact: Ending Malnutrition by 2030. Washington, DC, USA: IFPRI; 2016.

83. UNICEF-WHO-World Bank. Joint child malnutrition estimates- Levels and trends (2015 edition). Global child malnutrition trends (1990-2014). New York, USA: UNICEF; Geneva, Switzerland: WHO; and Washington DC, USA: World Bank; 2015. WHO.
84. Scaling Up Nutrition (SUN). A framework for action. 2010. [Cité 20 sept 2016]. Disponible sur: <http://scalingupnutrition.org/fr/propos/strategie-du-mouvement-sun>
85. WHO. Global targets 2025. To improve maternal, infant and young child nutrition. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. WHO.
86. UN. The Millenium Development Goals Report 2015. New York, USA: United Nations; 2015.
87. UN. The Sustainable Development Goals Report 2016. New York, USA: United Nations. 2016.
88. WHO. Management of Severe Malnutrition: a manual for physicians and other senion health workers. Geneva, Switzerland: WHO. 1999.
89. Ciliberto MA, Sandige H, Ndekha MJ, Ashorn P, Briend A, Ciliberto HM, et al. Comparison of home-based therapy with ready-to-use therapeutic food with standard therapy in the treatment of malnourished Malawian children: a controlled, clinical effectiveness trial. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(4):864-70.
90. Trehan I, Manary MJ. Management of severe acute malnutrition in low-income and middle-income countries. *Arch Dis Child.* 2015;100(3):283-7.
91. Sandige H, Ndekha MJ, Briend A, Ashorn P, Manary MJ. Home-based treatment of malnourished Malawian children with locally produced or imported ready-to-use food. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):141-6.
92. Manary MJ, Ndekha MJ, Ashorn P, Maleta K, Briend A. Home based therapy for severe malnutrition with ready-to-use food. *Arch Dis Child.* 2004;89(6):557-61.
93. Karakochuk C, Briel T van den, Stephens D, Zlotkin S. Treatment of moderate acute malnutrition with ready-to-use supplementary food results in higher overall recovery rates compared with a corn-soya blend in children in southern Ethiopia: an operations research trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(4):911-6.
94. Iuel-Brockdorf A-S, Draebel TA, Ritz C, Fabiansen C, Cichon B, Brix Christensen V, et al. Evaluation of the acceptability of improved supplementary foods for the treatment of moderate acute malnutrition in Burkina Faso using a mixed method approach. *Appetite.* 2016;99:34-45.
95. Lazzerini M, Rubert L, Pani P. Specially formulated foods for treating children with moderate acute malnutrition in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD009584.
96. Briend A, Akomo P, Bahwere P, De Pee S, Dibari F, Golden MH, et al. Developing food supplements for moderately malnourished children: lessons learned from ready-to-use therapeutic foods. *Food Nutr Bull. mars* 2015;36(1 Suppl):S53-58.
97. Adair LS. Long-term consequences of nutrition and growth in early childhood and possible preventive interventions. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser.* 2014;78:111-20.
98. Alves JFR, Britto RPA, Ferreira HS, Sawaya AL, Florêncio TMMT. Evolution of the biochemical profile of children treated or undergoing treatment for moderate or severe stunting: consequences of metabolic programming? *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(4):356-62.
99. Hess SY, Abbeddou S, Jimenez EY, Somé JW, Vosti SA, Ouédraogo ZP, et al. Small-quantity lipid-based nutrient supplements, regardless of their zinc content, increase growth and reduce the prevalence of stunting and wasting in young burkinabe children: a cluster-randomized trial. *PloS One.* 2015;10(3):e0122242.
100. Pérez-Escamilla R. Post-1000 days growth trajectories and child cognitive development in low- and middle-income countries. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1375-6.
101. OCHA. Sahel, a call for humanitarian aid. Responding to the need of people affected by crisis in the Sahel. February 2015. New York, USA: OCHA. 2015.
102. Sodjinou R, Fanou N, Deart L, Tchibindat F, Baker S, Bosu W, et al. Region-wide assessment of the capacity for human nutrition training in West Africa: current situation, challenges, and way forward. *Glob Health Action.* 2014;7:23247.
103. Schaible UE, Kaufmann SHE. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med.* 2007;4(5):e115.

104. Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition-a systematic review. *PLoS One*. 2014;9(8):e105017.
105. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1119-28.
106. Romero-Alvira D, Roche E. The keys of oxidative stress in acquired immune deficiency syndrome apoptosis. *Med Hypotheses*. 1998;51(2):169-73.
107. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Tam C, Kovacs CM, Salit IE, et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS Lond Engl*. 1998;12(13):1653-9.
108. Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Br J Nutr*. 1999;81(3):181-9.
109. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004;38(10):1454-63.
110. Kruger HS, Balk LJ, Viljoen M, Meyers TM. Positive association between dietary iron intake and iron status in HIV-infected children in Johannesburg, South Africa. *Nutr Res N Y N*. 2013;33(1):50-8.
111. Abergel A, Asselah T, Metivier S, Kersey K, Jiang D, Mo H, et al. Ledipasvir-sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 5 infection: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(4):459-64.
112. Cunningham-Rundles S, Kim SH, Dnistrian A, Noroski L, Menendez-Botet C, Grasseley CB, et al. Micronutrient and cytokine interaction in congenital pediatric HIV infection. *J Nutr*. 1996;126(10 Suppl):2674S-2679S.
113. Johann-Liang R, O'Neill L, Cervia J, Haller I, Giunta Y, Licholai T, et al. Energy balance, viral burden, insulin-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. *AIDS Lond Engl*. 2000;14(6):683-90.
114. Oude Lashof AML, De Bock R, Herbrecht R, de Pauw BE, Krcmery V, Aoun M, et al. An open multicentre comparative study of the efficacy, safety and tolerance of fluconazole and itraconazole in the treatment of cancer patients with oropharyngeal candidiasis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2004;40(9):1314-9.
115. Paillaud E, Merlier I, Dupeyron C, Scherman E, Poupon J, Bories P-N. Oral candidiasis and nutritional deficiencies in elderly hospitalised patients. *Br J Nutr*. 2004;92(5):861-7.
116. Trehan I, O'Hare BA, Phiri A, Heikens GT. Challenges in the Management of HIV-Infected Malnourished Children in Sub-Saharan Africa. *AIDS Res Treat* 2012.
117. Calis JCJ, van Hensbroek MB, de Haan RJ, Moons P, Brabin BJ, Bates I. HIV-associated anemia in children: a systematic review from a global perspective. *AIDS Lond Engl*. 2008;22(10):1099-112.
118. Anema A, Vogenthaler N, Frongillo EA, Kadiyala S, Weiser SD. Food insecurity and HIV/AIDS: current knowledge, gaps, and research priorities. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2009;6(4):224-31.
119. Sunguya BF, Poudel KC, Mlunde LB, Urassa DP, Yasuoka J, Jimba M. Poor nutrition status and associated feeding practices among HIV-positive children in a food secure region in Tanzania: a call for tailored nutrition training. *PLoS One*. 2014;9(5):e98308.
120. Chege PM, Ndungu ZW, Gitonga BM. Food security and nutritional status of children under-five in households affected by HIV and AIDS in Kiandutu informal settlement, Kiambu County, Kenya. *J Health Popul Nutr*. 2016;35(1):21.
121. Bukusuba J, Kikafunda JK, Whitehead RG. Food security status in households of people living with HIV/AIDS (PLWHA) in a Ugandan urban setting. *Br J Nutr*. 2007;98(1):211-7.
122. Rollins NC, Coovadia HM, Bland RM, Coutsooudis A, Bennish ML, Patel D, et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected and uninfected women in rural and urban South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007;44(3):321-8.
123. Leroy V, Ladner J, Nyiraziraje M, De Clercq A, Bazubagira A, Van de Perre P, et al. Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994. Pregnancy and HIV Study Group. *AIDS Lond Engl*. 1998;12(6):643-50.

124. Magadi MA. Household and community HIV/AIDS status and child malnutrition in sub-Saharan Africa: evidence from the demographic and health surveys. *Soc Sci Med* 1982. 2011;73(3):436-46.
125. Fergusson P, Tomkins A. HIV prevalence and mortality among children undergoing treatment for severe acute malnutrition in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009;103(6):541-8.
126. Kerac M, Bunn J, Chagaluka G, Bahwere P, Tomkins A, Collins S, et al. Follow-up of post-discharge growth and mortality after treatment for severe acute malnutrition (FuSAM study): a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9(6):e96030.
127. Chinkhumba J, Tomkins A, Banda T, Mkwangama C, Fergusson P. The impact of HIV on mortality during in-patient rehabilitation of severely malnourished children in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(7):639-44.
128. Fergusson P, Chinkhumba J, Grijalva-Eternod C, Banda T, Mkwangama C, Tomkins A. Nutritional recovery in HIV-infected and HIV-uninfected children with severe acute malnutrition. *Arch Dis Child*. 2009;94(7):512-6.
129. Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2008;22(1):97-105.
130. Weigel R, Phiri S, Chiputula F, Gumulira J, Brinkhof M, Gsponer T, et al. Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health*. 2010;15(8):934-44.
131. Kim RJ, Rutstein RM. Impact of antiretroviral therapy on growth, body composition and metabolism in pediatric HIV patients. *Paediatr Drugs*. 2010;12(3):187-99.
132. Cervia JS, Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Meyer WA 3rd, Hodge J, et al. Associations of proinflammatory cytokine levels with lipid profiles, growth, and body composition in HIV-infected children initiating or changing antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(12):1118-22.
133. McGrath CJ, Diener L, Richardson BA, Peacock-Chambers E, John-Stewart GC. Growth reconstitution following antiretroviral therapy and nutritional supplementation: systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2015;29(15):2009-23.
134. Taye B, Shiferaw S, Enquesselassie F. The impact of malnutrition in survival of HIV infected children after initiation of antiretroviral treatment (ART). *Ethiop Med J*. 2010;48(1):1-10.
135. Benki-Nugent S, Eshelman C, Wamalwa D, Langat A, Tapia K, Okinyi HM, et al. Correlates of age at attainment of developmental milestones in HIV-infected infants receiving early antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(1):55-61.
136. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS*. 2011;25(3):345-55.
137. Chhagan MK, Kauchali S, Van den Broeck J. Clinical and contextual determinants of anthropometric failure at baseline and longitudinal improvements after starting antiretroviral treatment among South African children. *Trop Med Int Health* TM IH. 2012;17(9):1092-9.
138. Purchase SE, Van der Linden DJ, McKerrow NH. Feasibility and effectiveness of early initiation of combination antiretroviral therapy in HIV-infected infants in a government clinic of Kwazulu-Natal, South Africa. *J Trop Pediatr*. 2012;58(2):114-9.
139. Mwiru RS, Spiegelman D, Duggan C, Seage GR 3rd, Semu H, Chalamilla G, et al. Growth among HIV-infected Children Receiving Antiretroviral Therapy in Dar es Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr*. 2014;
140. Kabue MM, Kekitiinwa A, Maganda A, Risser JM, Chan W, Kline MW. Growth in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy at a pediatric infectious diseases clinic in Uganda. *AIDS Patient Care STDs*. 2008;22(3):245-51.
141. Kekitiinwa A, Lee KJ, Walker AS, Maganda A, Doerholt K, Kitaka SB, et al. Differences in factors associated with initial growth, CD4, and viral load responses to ART in HIV-infected children in Kampala, Uganda, and the United Kingdom/Ireland. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008;49(4):384-92.

142. Prendergast A, Bwakura-Dangarembizi MF, Cook AD, Bakeera-Kitaka S, Natukunda E, Nahirya Ntege P, et al. Hospitalization for severe malnutrition among HIV-infected children starting antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2011;25(7):951-6.
143. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Munsanje B, Hamangaba F, Sinywimaanzi P, Thuma PE, et al. Weight and height z-scores improve after initiating ART among HIV-infected children in rural Zambia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:54.
144. Gsponer T, Weigel R, Davies M-A, Bolton C, Moultrie H, Vaz P, et al. Variability of growth in children starting antiretroviral treatment in southern Africa. *Pediatrics*. 2012;130(4):e966-977.
145. Shiao S, Arpadi S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Initiation of antiretroviral therapy before 6 months of age is associated with faster growth recovery in South African children perinatally infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 2013;162(6):1138-45, 1145-2.
146. Aupibul L, Puthanakit T, Taecharoenkul S, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Reversal of Growth Failure in HIV-Infected Thai Children Treated with Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *AIDS Patient Care STDs*. 2009;23(12):1067-71.
147. Puthanakit T, Aupibul L, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Efficacy of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in Thai HIV-infected children aged two years or less. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3):246-8.
148. Hansudewechakul R, Sirisanthana V, Kurniati N, Puthanakit T, Lumbiganon P, Saphonn V, et al. Antiretroviral therapy outcomes of HIV-infected children in the TREAT Asia pediatric HIV observational database. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010;55(4):503-9.
149. Marazzi MC, De Luca S, Palombi L, Scarcella P, Ciccacci F, Ceffa S, et al. Predictors of Adverse Outcomes in HIV-1 Infected Children Receiving Combination Antiretroviral Treatment: Results from a DREAM Cohort in Sub-Saharan Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;
150. Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, Meyers T, Martens L, Sherman G, et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(10):1082-90.
151. Eley B, Davies M-A, Apolles P, Cowburn C, Buys H, Zampoli M, et al. Antiretroviral treatment for children. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 2006;96(9 Pt 2):988-93.
152. Jaspan HB, Berrisford AE, Boule AM. Two-year outcomes of children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and protease inhibitor regimens in a South African pediatric antiretroviral program. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(11):993-8.
153. Meyers TM, Yotebieng M, Kuhn L, Moultrie H. Antiretroviral therapy responses among children attending a large public clinic in Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(11):974-9.
154. Reitz C, Coovadia A, Ko S, Meyers T, Strehlau R, Sherman G, et al. Initial response to protease-inhibitor-based antiretroviral therapy among children less than 2 years of age in South Africa: effect of cotreatment for tuberculosis. *J Infect Dis*. 2010;201(8):1121-31.
155. Bunupuradah T, Puthanakit T, Kosalaraksa P, Kerr S, Boonrak P, Prasitsuebsai W, et al. Immunologic and virologic failure after first-line NNRTI-based antiretroviral therapy in Thai HIV-infected children. *AIDS Res Ther*. 2011;8:40.
156. Zandoni BC, Phungula T, Zandoni HM, France H, Cook EF, Feeney ME. Predictors of poor CD4 and weight recovery in HIV-infected children initiating ART in South Africa. *PLoS One*. 2012;7(3):e33611.
157. Feinstein L, Yotebieng M, Moultrie H, Meyers T, Van Rie A. Effect of baseline immune suppression on growth recovery in HIV positive South African children receiving antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012;61(2):235-42.
158. Musoke PM, Mudiope P, Barlow-Mosha LN, Ajuna P, Bagenda D, Mubiru MM, et al. Growth, immune and viral responses in HIV infected African children receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2010;10:56.
159. Nacro B, Zoure E, Hien H, Tamboura H, Rouet F, Ouiminga A, et al. Pharmacology and immuno-virologic efficacy of once-a-day HAART in African HIV-infected children: ANRS 12103 phase II trial. *Bull World Health Organ*. 2011;89(6):451-8.

160. Feucht UD, Van Bruwaene L, Becker PJ, Kruger M. Growth in HIV-infected children on long-term antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2016;21(5):619-29.
161. Congdon M, Gjelsvik A, Lurie MN, Enimil A, Antwi S, Kwara A. The Role of Nutritional Status on Follow-up among HIV-infected Children at a Teaching Hospital Clinic in Ghana. *West Afr J Med*. 2015;34(1):20-6.
162. Naidoo R, Rennert W, Lung A, Naidoo K, McKerrow N. The influence of nutritional status on the response to HAART in HIV-infected children in South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(6):511-3.
163. Mwiru RS, Spiegelman D, Duggan C, Seage GR, Semu H, Chalamilla G, et al. Nutritional Status and Other Baseline Predictors of Mortality among HIV-Infected Children Initiating Antiretroviral Therapy in Tanzania. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14(2):172-9.
164. Boettiger DC, Aupibul L, Hudaya DM, Fong SM, Lumbiganon P, Saphonn V, et al. Antiretroviral Therapy in Severely Malnourished, HIV-infected Children in Asia. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(5):e144-151.
165. Lake JE, Currier JS. Metabolic disease in HIV infection. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):964-75.
166. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, Musoke PM. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18600.
167. Musoke PM, Fergusson P. Severe malnutrition and metabolic complications of HIV-infected children in the antiretroviral era: clinical care and management in resource-limited settings. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6):1716S-1720S.
168. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med*. 2004;350(12):1220-34.
169. Aupibul L, Puthanakit T, Taejaroenkul S, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Recovery from lipodystrophy in HIV-infected children after substitution of stavudine with zidovudine in a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(4):384-8.
170. Kinabo GD, Sprengers M, Msuya LJ, Shayo AM, van Asten H, Dolmans WMV, et al. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children in Tanzania on highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(1):39-44.
171. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc*. 2015;18:19033.
172. Innes S, Levin L, Cotton M. Lipodystrophy syndrome in HIV-infected children on HAART. *South Afr J HIV Med*. 2009;36:76-80.
173. Tremeschin MH, Sartorelli DS, Cervi MC, Negrini BV de M, Salomão RG, Monteiro JP. Nutritional assessment and lipid profile in HIV-infected children and adolescents treated with highly active antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011;44(3):274-81.
174. Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Cervia JS, Meyer WA, Hodge J, et al. Lipid and glucose alterations in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2008;122(1):e129-138.
175. Piloya T, Bakeera-Kitaka S, Kekitiinwa A, Kanya MR. Lipodystrophy among HIV-infected children and adolescents on highly active antiretroviral therapy in Uganda: a cross sectional study. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(2):17427.
176. Arpadi S, Shiao S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy. *Arch Dis Child*. 2013;98(4):258-64.
177. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction in HIV-infected patients in France, relative to the general population. *AIDS Lond Engl*. 2010;24(8):1228-30.
178. Aboud M, Elgalib A, Pomeroy L, Panayiotakopoulos G, Skopelitis E, Kulasegaram R, et al. Cardiovascular risk evaluation and antiretroviral therapy effects in an HIV cohort: implications for clinical management: the CREATE 1 study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(9):1252-9.
179. Strehlau R, Coovadia A, Abrams EJ, Martens L, Arpadi S, Meyers T, et al. Lipid profiles in young HIV-infected children initiating and changing antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012;60(4):369-76.

180. Innes S, Abdullah KL, Haubrich R, Cotton MF, Browne SH. High Prevalence of Dyslipidemia and Insulin Resistance in HIV-infected Prepubertal African Children on Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(1):e1-7.
181. Viganò A, Aldrovandi GM, Giacomet V, Merlo M, Martelli L, Beretta S, et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir Ther*. 2005;10(8):917-24.
182. Hazra R, Hance LF, Monteiro JP, Ruz NP, Machado DM, Saavedra M, et al. Insulin resistance and glucose and lipid concentrations in a cohort of perinatally HIV-infected Latin American children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(7):757-9.
183. Blázquez D, Ramos-Amador JT, Saínez T, Mellado MJ, García-Ascaso M, De José MI, et al. Lipid and glucose alterations in perinatally-acquired HIV-infected adolescents and young adults. *BMC Infect Dis*. 2015;15:119.
184. Puthanakit T, Siberry GK. Bone health in children and adolescents with perinatal HIV infection. *J Int AIDS Soc*. 2013;16:18575.
185. Arpadi SM, Shiao S, Marx-Arpadi C, Yin MT. Bone health in HIV-infected children, adolescents and young adults: a systematic review. *J AIDS Clin Res*. 2014;5(11).
186. Eckard AR, Mora S. Bone health in HIV-infected children and adolescents. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(3):294-300.
187. Grant PM, Cotter AG. Tenofovir and bone health. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(3):326-32.
188. Dave JA, Cohen K, Micklesfield LK, Maartens G, Levitt NS. Antiretroviral Therapy, Especially Efavirenz, Is Associated with Low Bone Mineral Density in HIV-Infected South Africans. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144286.
189. Matovu FK, Wattanachanya L, Beksinska M, Pettifor JM, Ruxrungtham K. Bone health and HIV in resource-limited settings: a scoping review. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(3):306-25.
190. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T. Protein metabolism in severe childhood malnutrition. *Ann Trop Paediatr*. 2008;28(2):87-101.
191. Tomkins AM, Garlick PJ, Schofield WN, Waterlow JC. The combined effects of infection and malnutrition on protein metabolism in children. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1983;65(3):313-24.
192. Bartz S, Mody A, Hornik C, Bain J, Muehlbauer M, Kiyimba T, et al. Severe acute malnutrition in childhood: hormonal and metabolic status at presentation, response to treatment, and predictors of mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2128-37.
193. Sodjinou R, Bosu WK, Fanou N, Déart L, Kupka R, Tchibindat F, et al. Nutrition training in medical and other health professional schools in West Africa: the need to improve current approaches and enhance training effectiveness. *Glob Health Action*. 2014;7:24827.
194. Sodjinou R, Bosu WK, Fanou N, Déart L, Kupka R, Tchibindat F, et al. A systematic assessment of the current capacity to act in nutrition in West Africa: cross-country similarities and differences. *Glob Health Action*. 2014;7:24763.
195. WHO. Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years): handbook, chart booklet and guideline for country adaptation. Geneva: World Health Organization;2009. WHO.
196. McHenry MS, Apondi E, Vreeman RC. The importance of nutritional care in HIV-infected children in resource-limited settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;1-4.
197. Picot J, Hartwell D, Harris P, Mendes D, Clegg AJ, Takeda A. The effectiveness of interventions to treat severe acute malnutrition in young children: a systematic review. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2012;16(19):1-316.
198. Lenters LM, Wazny K, Webb P, Ahmed T, Bhutta ZA. Treatment of severe and moderate acute malnutrition in low- and middle-income settings: a systematic review, meta-analysis and Delphi process. *BMC Public Health*. 2013;13(Suppl 3):S23.
199. Irlam JH, Siegfried N, Visser ME, Rollins NC. Micronutrient supplementation for children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010666.
200. Grobler L, Siegfried N, Visser ME, Mahlangu SSN, Volmink J. Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev Online*. 2013;2:CD004536.

201. McHenry MS, Dixit A, Vreeman RC. A Systematic Review of Nutritional Supplementation in HIV-Infected Children in Resource-Limited Settings. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14(4):313-23.
202. Semba RD, Ndugwa C, Perry RT, Clark TD, Jackson JB, Melikian G, et al. Effect of periodic vitamin A supplementation on mortality and morbidity of human immunodeficiency virus-infected children in Uganda: A controlled clinical trial. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2005;21(1):25-31.
203. Fawzi WW, Mbise RL, Hertzmark E, Fataki MR, Herrera MG, Ndossi G, et al. A randomized trial of vitamin A supplements in relation to mortality among human immunodeficiency virus-infected and uninfected children in Tanzania. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(2):127-33.
204. Villamor E, Mbise R, Spiegelman D, Hertzmark E, Fataki M, Peterson KE, et al. Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics*. 2002;109(1):E6.
205. Bobat R, Coovadia H, Stephen C, Naidoo KL, McKerrow N, Black RE, et al. Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV-1 infection in South Africa: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9500):1862-7.
206. Mda S, van Raaij JMA, de Villiers FPR, MacIntyre UE, Kok FJ. Short-term micronutrient supplementation reduces the duration of pneumonia and diarrheal episodes in HIV-infected children. *J Nutr*. 2010;140(5):969-74.
207. Mda S, van Raaij JMA, Macintyre UE, de Villiers FPR, Kok FJ. Improved appetite after multi-micronutrient supplementation for six months in HIV-infected South African children. *Appetite*. 2010;54(1):150-5.
208. Rollins NC, van den Broeck J, Kindra G, Pent M, Kasambira T, Bennish ML. The effect of nutritional support on weight gain of HIV-infected children with prolonged diarrhoea. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2007;96(1):62-8.
209. Moreno YF, Sgarbieri VC, da Silva MN, Toro A a. DC, Vilela MMS. Features of whey protein concentrate supplementation in children with rapidly progressive HIV infection. *J Trop Pediatr*. 2006;52(1):34-8.
210. Simpole J, Zongo F, Kabore F, Dansou D, Bere A, Nikiema J-B, et al. Nutrition rehabilitation of HIV-infected and HIV-negative undernourished children utilizing spirulina. *Ann Nutr Metab*. 2005;49(6):373-80.
211. Sunguya BF, Poudel KC, Mlunde LB, Otsuka K, Yasuoka J, Urassa DP, et al. Ready to Use Therapeutic Foods (RUTF) improves undernutrition among ART-treated, HIV-positive children in Dar es Salaam, Tanzania. *Nutr J*. 2012;11:60.
212. Ndekha MJ, Manary MJ, Ashorn P, Briend A. Home-based therapy with ready-to-use therapeutic food is of benefit to malnourished, HIV-infected Malawian children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2005;94(2):222-5.
213. Kim MH, Cox C, Dave A, Draper HR, Kabue M, Schutze GE, et al. Prompt initiation of ART With therapeutic food is associated with improved outcomes in HIV-infected Malawian children with malnutrition. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012;59(2):173-6.
214. Bärnighausen T, Chaiyachati K, Chimbindi N, Peoples A, Haberer J, Newell M-L. Interventions to increase antiretroviral adherence in sub-Saharan Africa: a systematic review of evaluation studies. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(12):942-51.
215. Cantrell RA, Sinkala M, Megazinni K, Lawson-Marriott S, Washington S, Chi BH, et al. A pilot study of food supplementation to improve adherence to antiretroviral therapy among food-insecure adults in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008;49(2):190-5.
216. Kundu CK, Samanta M, Sarkar M, Bhattacharyya S, Chatterjee S. Food supplementation as an incentive to improve pre-antiretroviral therapy clinic adherence in HIV-positive children--experience from eastern India. *J Trop Pediatr*. 2012;58(1):31-7.
217. ISPED. [Cité 22 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.isped.u-bordeaux.fr/>
218. Bordeaux population Health | Centre de Recherche Inserm. [Cité 22 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.bordeaux-population-health.center/>
219. Programme PACCI. [Cité 22 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.pac-ci.org/>
220. Grandir Sidaction. [Cité 22 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.grandir.sidaction.org/#>
221. IeDEA. [Cité 22 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.iedea.org/>

222. leDEA Pediatric Working Group. A survey of paediatric HIV programmatic and clinical management practices in Asia and sub-Saharan Africa--the International epidemiologic Databases to Evaluate AIDS (leDEA). *J Int AIDS Soc.* 2013;16(1):17998.
223. Expertise France - Esther. [Cité 22 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.esther.fr/expertise-france.html>
224. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J.* 1972;3(5826):566-9.
225. WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
226. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660-7.
227. Thiébaud R, Walker S. When it is better to estimate a slope with only one point. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2008;101(10):821-4.
228. Benjamin DK Jr, Hirschfeld S, Cunningham CK, McKinney RE Jr. Growth as a part of the composite endpoint in paediatric antiretroviral clinical trials. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(4):701-3.
229. Keiser O, Blaser N, Davies M-A, Wessa P, Eley B, Moultrie H, et al. Growth in Virologically Suppressed HIV-Positive Children on Antiretroviral Therapy: Individual and Population-level References. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(10):e254-259.
230. ARROW Trial team, Kekitiinwa A, Cook A, Nathoo K, Mugenyi P, Nahirya-Ntege P, et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet.* 2013;381(9875):1391-403.
231. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Meyers T. Six-month gains in weight, height, and CD4 predict subsequent antiretroviral treatment responses in HIV-infected South African children. *AIDS Lond Engl.* 2010;24(1):139-46.
232. Yotebieng M, Meyers T, Behets F, Davies M-A, Keiser O, Ngonyani KZ, et al. Age-specific and sex-specific weight gain norms to monitor antiretroviral therapy in children in low-income and middle-income countries. *AIDS Lond Engl.* 2015;29(1):101-9.
233. Rizopoulos D. Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data: With Applications in R. CRC Press; 2012;
234. Diouf A, Badiane A, Manga NM, Idohou-Dossou N, Sow PS, Wade S. Daily consumption of ready-to-use peanut-based therapeutic food increased fat free mass, improved anemic status but has no impact on the zinc status of people living with HIV/AIDS: a randomized controlled trial. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1.
235. Ardura-Garcia C, Feldacker C, Tweya H, Chaweza T, Kalulu M, Phiri S, et al. Implementation and Operational Research: Early Tracing of Children Lost to Follow-Up From Antiretroviral Treatment: True Outcomes and Future Risks. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2015;70(5):e160-167.
236. Braitstein P, Songok J, Vreeman RC, Wools-Kaloustian KK, Koskei P, Walusuna L, et al. « Wamepotea » (they have become lost): outcomes of HIV-positive and HIV-exposed children lost to follow-up from a large HIV treatment program in western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2011;57(3):e40-46.
237. Sengayi M, Dwane N, Marinda E, Sipambo N, Fairlie L, Moultrie H. Predictors of loss to follow-up among children in the first and second years of antiretroviral treatment in Johannesburg, South Africa. *Glob Health Action.* 2013;6:19248.
238. Fotso J-C. Urban-rural differentials in child malnutrition: trends and socioeconomic correlates in sub-Saharan Africa. *Health Place.* 2007;13(1):205-23.
239. Julia M. Adoption of the WHO Child Growth Standards to classify Indonesian children under 2 years of age according to nutrition status: stronger indication for nutritional intervention. *Food Nutr Bull.* 2009;30(3):254-9.
240. Schwarz NG, Grobusch MP, Decker M-L, Goesch J, Poetschke M, Oyakhrome S, et al. WHO 2006 child growth standards: implications for the prevalence of stunting and underweight-for-age in a birth cohort of Gabonese children in comparison to the Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts and the National Center for Health Statistics 1978 growth references. *Public Health Nutr.* 2008;11(7):714-9.
241. Dairo MD, Fatokun ME, Kuti M. Reliability of the Mid Upper Arm Circumference for the Assessment of Wasting among Children Aged 12-59 Months in Urban Ibadan, Nigeria. *Int J Biomed Sci IJBS.* 2012;8(2):140-3.

242. Gernaat HB, Dechering WH, Voorhoeve HW. Absolute values or Z scores of mid-upper arm circumference to identify wasting? Evaluation in a community as well as a clinical sample of under fives from Nchelenge, Zambia. *J Trop Pediatr*. 1996;42(1):27-33.
243. Holden KR. Heads you win, tails you lose: measuring head circumference. *Dev Med Child Neurol*. 2014;56(8):705.
244. Hronek M, Kovarik M, Aimova P, Koblizek V, Pavlikova L, Salajka F, et al. Skinfold anthropometry--the accurate method for fat free mass measurement in COPD. *COPD*. 2013;10(5):597-603.
245. Innes S, Schulte-Kemna E, Cotton MF, Zöllner EW, Haubrich R, Klinker H, et al. Biceps skin-fold thickness may detect and predict early lipoatrophy in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. juin 2013;32(6):e254-262.
246. Musiime V, Cook A, Kayiwa J, Zangata D, Nansubuga C, Arach B, et al. Anthropometric measurements and lipid profiles to detect early lipodystrophy in antiretroviral therapy experienced HIV-infected children in the CHAPAS-3 trial. *Antivir Ther*. 2014;19(3):269-76.
247. WHO. Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva, Switzerland: WHO; 2013.
248. Prendergast AJ, Rukobo S, Chasekwa B, Mutasa K, Ntozini R, Mbuya MNN, et al. Stunting is characterized by chronic inflammation in Zimbabwean infants. *PLoS One*. 2014;9(2):e86928.
249. Sanitation Hygiene Infant Nutrition Efficacy (SHINE) Trial Team, Humphrey JH, Jones AD, Manges A, Mangwadu G, Maluccio JA, et al. The Sanitation Hygiene Infant Nutrition Efficacy (SHINE) Trial: Rationale, Design, and Methods. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;61 Suppl 7:S685-702.
250. Crane RJ, Jones KDJ, Berkley JA. Environmental enteric dysfunction: an overview. *Food Nutr Bull*. 2015;36(1 Suppl):S76-87.
251. Prendergast AJ, Humphrey JH, Mutasa K, Majo FD, Rukobo S, Govha M, et al. Assessment of Environmental Enteric Dysfunction in the SHINE Trial: Methods and Challenges. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;61 Suppl 7:S726-732.
252. Brasel JA. Changes in body composition during adolescence. *Curr Concepts Nutr*. 1982;11:13-8.
253. Woodruff, BA and Duffield, A. Adolescents: assessment of nutritional status in emergency affected populations. *ACC/SCN*. 2000.
254. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013;382(9890):427-51.
255. Save the Children. Adolescent Nutrition. Policy and programming in SUN+ countries. London, UK: Save the Children;2015. Save the Children UK. [cité 22 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.savethechildren.org.uk/resources/online-library/adolescent-nutrition>
256. Dewey KG, Begum K. Long-term consequences of stunting in early life. *Matern Child Nutr*. 2011;7 Suppl 3:5-18.
257. Prentice AM, Ward KA, Goldberg GR, Jarjou LM, Moore SE, Fulford AJ, et al. Critical windows for nutritional interventions against stunting. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):911-8.
258. Jesson J, Masson D, Adonon A, Tran C, Habarugira C, Zio R, et al. Prevalence of malnutrition among HIV-infected children in Central and West-African HIV-care programmes supported by the Growing Up Programme in 2011: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:216.
259. Steyn NP, McHiza ZJ. Obesity and the nutrition transition in Sub-Saharan Africa. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311:88-101.
260. Norris SA, Wrottesley S, Mohamed RS, Micklesfield LK. Africa in transition: growth trends in children and implications for nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2014;64 Suppl 2:8-13.

Annexes

1. Liste des publications et communications scientifiques

Publications

- **Jesson J, Leroy V.** *Challenges of malnutrition care among HIV-infected children on antiretroviral treatment in Africa.* **Med Mal Infect.** 2015; 45(5):149-56.
- **Jesson J, Koumakpaï S, Diagne N., Amorissani-Folquet M, Kouéta F, Aka A, Lawson-Evi K, Dicko F, Kouakou K, Pety T, Renner L, Eboua T, Coffié P, Desmonde S, Leroy V,** for the paediatric WADA leDEA collaboration. *Effect of age at ART initiation on catch-up growth within the first 24 months among HIV-infected children in the leDEA West African paediatric cohort.* **Pediatr Infect Dis J** 2015; 34(7):e159-68.
- **Jesson J, Masson D, Adonon A, Tran C, Habarugira C, Zio R, Nicimpaye L, Desmonde S, Serurakuba G, Kwayep R, Sare E, Konate T, Nimaga A, Saina P, Kpade A, Bassuka A, Gougouyor G, Leroy V,** for the Growing Up Working Group. *Prevalence of malnutrition among HIV-infected children in Central and West-African HIV-care programmes supported by the Growing Up Programme in 2011: a cross-sectional study.* **BMC Infect Dis** 2015; 15:216.
- **Jesson J, Dahourou DL, Renaud F, Penazzato M, Leroy V.** *Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis.* **Lancet HIV.** 2016;3(2):e64-75.

Communications

Oral

Dec 2013 : 17th International conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA), Cape Town, South Africa.

Jesson J, Koumakpaï S, Diagne N.R, Amorissani-Folquet M, Kouéta F, Aka A, Lawson-Evi K, Dicko F, Kouakou K, Pety T, Renner L, Eboua T, Coffié P, Desmonde S, Leroy V, for the paediatric WADA leDEA collaboration.

Effect of age at ART initiation on growth reconstitution among HIV-infected children in the leDEA West African Paediatric cohort (pWADA)

Poster

- **Mar 2014 : 18th International Workshop on HIV Observational Database (IWHOD), Sitges, Spain.**

Jesson J, Koumakpaï S, Amorissani-Folquet M, Desmonde S, Sy H.S, Malateste K, Kouéta F, Aka A, Lawson-Evi K, Dicko F, Kouakou K, Renner L, Eboua T, Coffié P, Leroy V, for the paediatric WADA leDEA Collaboration.

Growth reconstitution after ART initiation among HIV-infected children in the leDEA West African Paediatric cohort

- **Avr 2014 : 7th Conférence Internationale Francophone VIH/Hépatites (AFRAVIH), Montpellier, France.**

Masson D, **Jesson J, Tran C, Zio R, Desmonde S, Leroy V,** for the Grandir-Sidaction study group.

Prévalence de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH dans les associations soutenues par le programme Grandir (Sidaction/Initiative Développement)

- **Jui 2014 : 20th International AIDS Conference, Melbourne, Australie.**

Jesson J, Koumakpaï S, Amorissani-Folquet M, Desmonde S, Sy H.S, Malateste K, Kouéta F, Aka A, Lawson-Evi K, Dicko F, Kouakou K, Renner L, Eboua T, Coffié P, Leroy V, for the paediatric WADA leDEA Collaboration.

Growth evolution after ART initiation among HIV-infected children in the leDEA West African paediatric cohort by the the Growing up programme (Sidaction/Initiative Développement)

- **Mar 2015 : 19th International Workshop on HIV Observational Database (IWHOD), Catania, Sicily.**

Jesson J, Koumakpai S, Amorissani-Folquet M, Desmonde S, Sy H.S, Malateste K, Kouéta F, N'gbeche S, Ephoevi-Ga A, Dicko F, Kouakou K, Renner L, Eboua T, Coffié P, Leroy V, for the paediatric WADA leDEA Collaboration

Growth evolution during the first two years on ART among HIV-infected children in the leDEA West African paediatric cohort

- **Jui 2015 : 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Vancouver, Canada.**

Jesson J, Coulibaly A, Masson D, Sylla M, Ndiaye C, Dicko F, Leroy V

Malnutrition and pediatric HIV: prevalence and characteristics at inclusion from HIV-infected children enrolled in a nutritional protocol in Bamako, Mali

- **Jui 2015 : 7th International Workshop on HIV Pediatrics, Vancouver, Canada.**

Jesson J, Dahourou D, Amani-Bossé C, Coulibaly M, N'Gbeche MS, Ouégraogo S, Mea-Assande V, Kouéta F, Dainguy E, Kalmogho A, Meda N, Timité-Konan M, Leroy V ; for the MONOD ANRS 12206 Study Group
Malnutrition and growth response in the first 12 months of ART in HIV-infected children treated before the age of two years old in West Africa

- **Dec 2015 : 18th International conference on AIDS and STIs in Africa (ICASA), Harare, Zimbabwe**

Jesson J, Coulibaly A, Masson D, Sylla M, Ndiaye C, Dicko F, Leroy V.

Nutritional supplementation among malnourished HIV-infected children in Bamako, Mali.

- **Avr 2016 : 20th International Workshop on HIV Observational Database (IWHOD), Budapest, Hungary**

Jesson J, Koumakpai S, Amorissani-Folquet M, Desmonde S, Sy H.S, Malateste K, Kouéta F, N'gbeche S, Ephoevi-Ga A, Dicko F, Kouakou K, Renner L, Eboua T, Coffié P, Leroy V, for the paediatric WADA leDEA Collaboration

Weight evolution and risk of death after ART initiation among HIV-infected children in West Africa: a joint modelling approach

- **Avr 2016 : 8th Conférence Internationale Francophone VIH/Hépatites (AFRAVIH), Bruxelles, Belgique.**

Coulibaly A, **Jesson J**, Masson D, Sylla M, Ndiaye C, Maiga I, Dicko F, Leroy V

Supplémentation nutritionnelle chez des enfants malnutris et infectés par le VIH à Bamako, Mali.

Jesson J, Dahourou D, Amani-Bossé C, Coulibaly M, Malateste K, Yonaba C, N'Gbeche MS, Ouégraogo S, Mea-Assande V, Timité-Konan M, Leroy V ; for the MONOD ANRS 12206 Study Group

Malnutrition, croissance et métabolisme chez des enfants infectés par le VIH et traités avant l'âge de deux ans en Afrique de l'Ouest

Jesson J, Koumakpai S, Amorissani-Folquet M, Desmonde S, Sy H.S, Malateste K, Kouéta F, N'gbeche S, Ephoevi-Ga A, Dicko F, Kouakou K, Renner L, Eboua T, Coffié P, Leroy V, for the paediatric WADA leDEA Collaboration

Croissance pondérale et risqué de décès après l'initiation du traitement antiretroviral chez l'enfant infecté par le VIH, une approche par modèle conjoint

2. Article Médecine et Maladies Infectieuses 2015

General review

Challenges of malnutrition care among HIV-infected children on antiretroviral treatment in Africa

Les défis de la prise en charge de la malnutrition chez les enfants infectés par le VIH sous traitement antirétroviral en Afrique

J. Jesson^{1,*}, V. Leroy²

Inserm, centre de recherche U897, épidémiologie et biostatistiques, institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), université de Bordeaux – CS61292, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France

Received 30 December 2014; received in revised form 4 January 2015; accepted 9 March 2015

Available online 7 April 2015

Abstract

More than 90% of the estimated 3.2 million children with HIV worldwide, at the end of 2013, were living in sub-Saharan Africa. The management of these children was still difficult in 2014 despite the progress in access to antiretroviral drugs. A great number of HIV-infected children are not diagnosed at 6 weeks and start antiretroviral treatment late, at an advanced stage of HIV disease complicated by other comorbidities such as malnutrition. Malnutrition is a major problem in the sub-Saharan Africa global population; it is an additional burden for HIV-infected children because they do not respond as well as non-infected children to the usual nutritional care. HIV infection and malnutrition interact, creating a vicious circle. It is important to understand the relationship between these 2 conditions and the effect of antiretroviral treatment on this circle to taking them into account for an optimal management of pediatric HIV. An improved monitoring of growth during follow-up and the introduction of a nutritional support among HIV-infected children, especially at antiretroviral treatment initiation, are important factors that could improve response to antiretroviral treatment and optimize the management of pediatric HIV in resource-limited countries.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Africa; Child; Stunting; HIV; Malnutrition

Résumé

Parmi les 3 200 000 enfants infectés par le VIH estimés dans le monde en 2013, plus de 90 % vivent en Afrique sub-saharienne. Malgré les progrès dans l'accès au traitement antirétroviral, la prise en charge de ces enfants était encore limitée en 2014 : faute de diagnostic précoce du VIH à 6 semaines, beaucoup d'enfants sont encore mis sous traitement antirétroviral tardivement, à un stade avancé de la maladie et présentent déjà d'autres comorbidités, telles que la malnutrition. En plus d'être un problème majeur en Afrique subsaharienne dans la population générale, la malnutrition est un fardeau supplémentaire chez les enfants infectés par le VIH, car ils ne répondent pas de la même façon que les enfants non infectés à une prise en charge nutritionnelle classique. Ainsi, l'infection par le VIH et la malnutrition interagissent, en formant un cercle vicieux. Il est important de comprendre les liens entre les deux ainsi que l'effet du traitement antirétroviral sur ce cercle pour pouvoir les prendre en compte

dans une prise en charge pédiatrique optimale du VIH. Un monitoring plus soutenu de la croissance au cours du suivi et l'introduction d'un soutien nutritionnel adapté chez les enfants infectés par le VIH, notamment à l'initiation du traitement antirétroviral, sont des points importants qui pourraient améliorer la réponse au traitement antirétroviral et améliorer la prise en charge du VIH pédiatrique dans les pays à ressources limitées.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Afrique ; Retard de croissance ; Enfant ; Malnutrition ; VIH

* Corresponding author.

E-mail address: Julie.Jesson@isped.u-bordeaux2.fr (J. Jesson).

¹ JJ wrote the article and made the necessary bibliographic research.

² VL supervised the drafting of the article and provided additional information.

1. Introduction

A total of 3.2 million children less than 15 years of age were living with HIV worldwide in 2013, including 3 million in sub-Saharan Africa (91%). This region is the most affected by HIV, with still 240,000 children newly infected every year. [1].

The prevention of mother to child transmission (PMTCT) of HIV infection remained a major challenge in 2014, despite the progress made since 2000. Overall, in sub-Saharan Africa, 52% of children born from HIV-positive mothers received antiretroviral prophylaxis for PMTCT, in 2013. However, there were significant geographic disparities: in Southern Africa and East Africa, 65% of children had benefited from PMTCT while this rate was only 15% in West and Central Africa. Furthermore, 63% of HIV-infected pregnant women received antiretroviral treatment (ART) during their pregnancy for PMTCT, with the same geographic disparities: 75% in Southern and East Africa versus 30% in West and Central Africa [2]. Thus, the pediatric HIV infection epidemic was still ongoing in sub-Saharan Africa, in 2014 (Fig. 1).

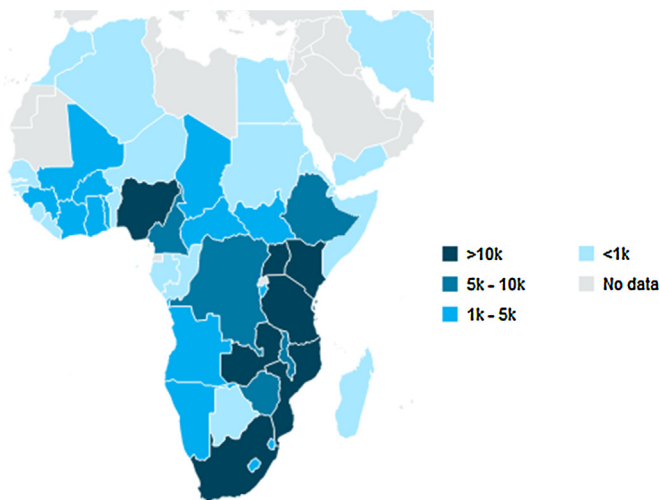


Fig. 1. New infections among children less than 15 years of age in Africa, in 2013.

Nouvelles infections chez les enfants de moins de 15 ans en Afrique en 2013.
UNAIDS.

Besides PMTCT to prevent new HIV infections, improving the management of HIV-infected children remains an important issue. Only 24% of HIV-infected children were treated with ART worldwide. This antiretroviral coverage remained inferior to that of adults living with HIV, ranging at 38% in 2014 [1]. Furthermore, antiretroviral therapy is initiated late in resource-limited countries, at a median age of 5 years (IQR 2–9) [3]. Without ART, one third of HIV-infected children will die before 1 year of age and more than half before 2 years of age [4]. Thus, despite the progress made, pediatric HIV remains a major public health problem in sub-Saharan Africa, and great efforts are needed to improve its management.

The continent is also strongly impacted by malnutrition, a fact to be taken into account in the management of pediatric HIV. Malnutrition is defined as a deficiency in nutrient intake,

leading to delayed gain in weight and height, deficiencies in vitamins and minerals, or edema.

The prevalence of malnutrition in sub-Saharan Africa decreased weakly from 32% to 27% between 1990 and 2010. The first of the Millennium Development goals targets extreme poverty and hunger by halving malnutrition between 1990 and 2015; it is far from being achieved in this region [5].

Pediatric malnutrition hinders the proper development and reduces the child's cognitive abilities [6]. It is associated with more than one third of all deaths in children under 5 years of age, worldwide [7]. More than half of these deaths are due to malnutrition in the Sahel region. There are many causes: malnutrition may be due to complications during pregnancy, inadequate nutritional intake, or correlated to an infectious disease such as pneumonia, malaria, measles, episodes of diarrhea, as well as HIV infection [8].

There are several forms of malnutrition [9]:

- stunting or chronic malnutrition (small height for age): due to multiple deficiencies and repeated infectious episodes in utero or in the early childhood, the child is below the height curve for his age. The toll on physical and cognitive development may be irreversible. This form of malnutrition concerns 39% of children less than 5 years of age in sub-Saharan Africa (56 million children);
- wasting or acute malnutrition (low weight for height): following a recent weight loss due to deficiency or acute infection, the body mass is reduced, vital functions are impaired, and the risk of death is greater. This condition can be quickly reversed with appropriate treatment. This form of malnutrition concerns 9% of children less than 5 years of age in sub-Saharan Africa (13 million children);
- underweight (low weight for age): the child is thin but this definition does not allow discriminating acute malnutrition from chronic malnutrition. But this indicator makes it easy to track the nutrition outcome of a child, and concerns 21% of children under 5 years of age in sub-Saharan Africa (30 million children).

As for HIV, there are wide regional disparities in the prevalence of malnutrition, whatever the presentation considered (Fig. 2). West and Central Africa are among the most concerned by underweight and acute malnutrition (22% and 11% respectively), while the highest chronic malnutrition rates are found in East Africa (42%) [9].

Child malnutrition and pediatric HIV infection are two major issues in sub-Saharan Africa, all the more so that they interact. It is important to focus on the relationships between these conditions and their interactions with ART, and to study the various options for nutritional supplementation, to improve growth and the overall management of HIV-infected children.

2. HIV infection and malnutrition in children: a vicious circle

Malnutrition was already, at the beginning of the epidemic, a clinical sign suggesting the evolution of HIV and AIDS, called

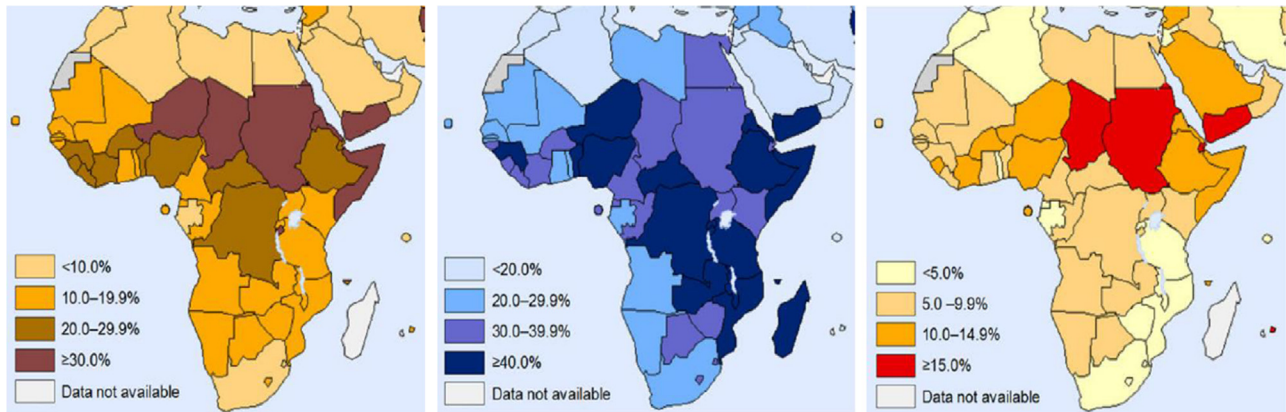


Fig. 2. Prevalence of underweight, stunting, and wasting (from right to left respectively) among children less than 15 years of age.

Prévalences de l'insuffisance pondérale, de la malnutrition chronique et de la malnutrition aiguë (de droite à gauche respectivement) chez les enfants de moins de 5 ans.

UNICEF, WHO, World Bank 2012.

the “slim disease” [10]. Malnutrition and HIV have common biological, immunological, and socio-economic consequences. These two conditions interact and create a vicious circle.

Malnutrition impairs the immune system, especially in children [11]. In malnourished individuals, lymphoid tissues containing immune cells are degraded, decreasing the concentration of CD4, target of HIV. The immune system is weakened and resistance to infection is reduced [12]. Malnutrition has similar effects as HIV on the immune system, and enhances the progression of HIV disease. Moreover, nutrients act as cofactors of the immune system metabolic pathways, vitamins and minerals deficiencies (for example vitamin A, C, E, selenium, and zinc) contribute to the oxidative stress, which accelerates the death of immune cells and increases viral replication [13]. Some authors have also reported that vitamin A and iron deficiencies increased the risk of death among HIV-infected patients [14]. Nevertheless, the impact of malnutrition on the alteration of immune mechanisms remains insufficiently investigated [11,15].

HIV infection increases the risk of malnutrition. HIV-infected patients have an enhanced activity of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6), which can cause a decrease of body mass and growth retardation in children [16]. Opportunistic infections associated with HIV can also alter the nutritional status. For example, oral and esophageal candidiasis make food intake difficult. HIV-infected children presenting with severe malnutrition frequently have several overlapping infections, such as tuberculosis, pneumonia, skin infection, or persistent diarrhea, which may explain the nutritional status [17]. Anemia, a possible consequence of malnutrition, is also a specific complication of HIV infection that can cause growth retardation [14].

HIV infection therefore directly alters the nutritional status of children through clinical manifestations of the disease. It also alters it indirectly by influencing the social environment of the child. Indeed, in resource-limited countries, HIV can infect the most productive family members, especially parents, reducing agricultural production and the economic capacity of the household, causing insecure provision of food for children [18].

Thus, many factors are implicated when considering the relationships between malnutrition and HIV infection (Fig. 3).

The relationships between malnutrition and HIV in children are complex. A nutritional deficiency can accelerate the progression of HIV infection, affect the immune system, and lead to opportunistic infections. HIV infection, in turn, worsens the nutritional status after altering immune functions, due to HIV-related co-infections and to its negative impact on the socio-economic environment.

Malnutrition is therefore a common complication of HIV infection. A high prevalence of malnutrition when accessing to care highlights the fact that HIV-infected children are already at an advanced stage of the disease before management [3]. HIV infection is also diagnosed relatively frequently in children hospitalized for severe acute malnutrition.

The authors of a meta-analysis of 17 studies conducted in sub-Saharan Africa reported an HIV seroprevalence of 29% overall, ranging from 2% in rural Nigerian hospitals, up to 72% in a large central hospital in Malawi [19]. An HIV infection rate of 43% was reported recently among children with severe acute malnutrition in this country [20]. Furthermore, the mortality risk in severely malnourished children was 3 times higher in HIV-infected than in non-infected children [21]. Low weight for age and anemia are important predictors of mortality in untreated HIV-infected children [22].

3. Antiretroviral treatment and nutritional status in children

Antiretroviral treatments are aimed at suppressing viral replication and helping to recover immune functions. They can then have an impact on the nutritional status. For example, with ART, the concentration of pro-inflammatory cytokines is decreased, which improves the condition of the immune system and reduces the risk of opportunistic infections in children. Consequently, their nutritional status can be improved also [23]. The HIV-related pediatric morbidity and mortality was significantly

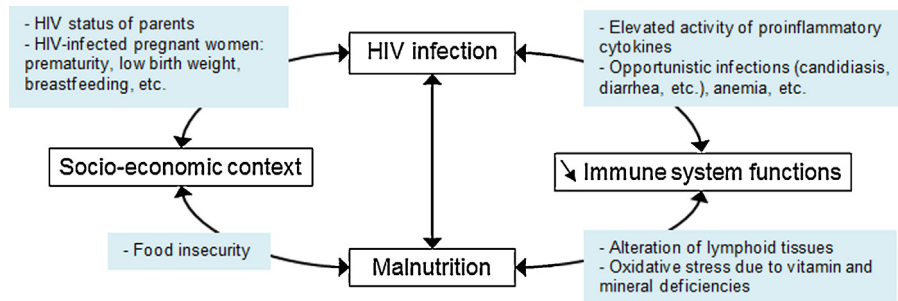


Fig. 3. Causal links between HIV infection and malnutrition in children.
Liens causaux entre l'infection par le VIH et la malnutrition chez l'enfant.

decreased after introducing antiretrovirals in resource-limited countries, in 2004 [3,24,25].

ART initiation in children can also cause metabolic disorders, and adverse effects on the nutritional status, especially in the first months of treatment. There are many complications, such as nausea and vomiting, lipodystrophy, or reduced bone mineral density [26].

Lipodystrophy, a disorder in the distribution of fatty tissues and dysregulation of lipid metabolism, is a source of depression and treatment failure among adolescents. Lipid disorders in children may be exacerbated by an antiretroviral regimen, especially if it includes protease inhibitors (PI) [27,28] or stavudine [29].

Low bone mineral density is observed especially in children and adolescents treated early by antiretrovirals, which increases the risk of fractures. Treatments based on PI, tenofovir, and stavudine could increase this reduction in bone density [30].

It is important to consider the nutritional status of HIV-infected children when ART is initiated. Underweight has been reported in more than 50% of HIV-infected children at ART initiation in resource-limited countries [12,24,25]. Chronic malnutrition can affect more than two thirds of these children [31–33]. And, at initiation of treatment, severely malnourished children have a higher risk of morbid events requiring hospitalization in the first weeks of treatment [34]. They are also more at risk of being lost to follow-up [25]. Many authors have reported that the risk of death in the first month of treatment was an average 2 to 3 times higher in malnourished children than in non-malnourished children [19,25,35,36]. Likewise, a deterioration of the nutritional status in the first month of treatment comes with a 2 to 3 times higher risk of death [35]. Nutritional assessment and support during this period would be a solution to decrease morbidity and mortality in the first months of ART.

Several authors have reported that growth retardation due to HIV could be corrected with ART initiation [24,31–33,37–41]. Several factors can influence the response to antiretroviral therapy, and therefore the nutritional response.

The authors of many studies in sub-Saharan Africa have reported that the evolution of growth after ART initiation was higher among the most severely malnourished children at initiation [23,31,38–41]. However, despite an overall improvement in the nutritional status of children after initiating ART, there remain important factors associated with the quality of antiretroviral response.

Children severely immunodeficient at initiation of ART may have a better growth outcome than non-immunodeficient children at initiation [32,37,41]. Other results do not prove any association between the level of immunodeficiency and nutritional recovery. [42] Presumably the nutritional problems of severely immunodeficient children at initiation may be due in part to the effects of HIV. Children treated with ART become less immunodeficient and their nutritional status improves. Nutritional problems cannot be fully explained by the effects of HIV in non-immunodeficient children, and other factors, independent of the infection, may explain why treatments are insufficient to restore the nutritional status. Furthermore, a better growth trend was observed in children with a more advanced clinical stage at ART initiation [32,37,41].

The evolution of growth after ART initiation could be less significant for boys [38], but the authors of a study in Malawi could not find any gender related difference [31]. Few studies have been made on this subject. Gender difference in immune response to infectious diseases has been little investigated [43]. It is therefore difficult to consider this potential difference of response to treatment between boys and girls.

PI-based treatments are associated with a better virological response and less resistant mutations compared to non-PI-based treatments [44]. Their effects on growth are still uncertain. The outcome of growth was better with a PI-based treatment compared to a non-PI-based regimen, in a prospective cohort study in the United States [45]. But it was less significant in a clinical trial conducted in India and sub-Saharan Africa [44]. Adding a PI to the regimen enabled HIV-infected children to catch up their growth retardation, as reported by the authors of a European cohort [46].

Finally, the age at which ART is initiated in a child may influence the nutritional response. Many authors focusing on this issue have reported that the earlier the treatment was initiated in children, the better was the nutritional response in weight [32,33,37,38,41,42,47] and height [38,42,47,48]. However, some authors reported no effect of age on the nutritional response to treatment [31,45] or even a lower growth in younger children [32].

These age-related findings could be an additional element for an early ART initiation in children. The World Health Organization (WHO) now recommends that ART should be initiated in all HIV-infected children less than 5 years of age, regardless of

the disease stage [49]. The question remains as to when to start ART to have the best response [50]. The nutritional status could be a clue and guide recommendations.

Finally, even if all HIV-infected children presented a nutritional recovery with ART, with a significant gain in weight and height, the nutritional status was not completely restored for a significant number of children who remained malnourished, even after 1 to 2 years of treatment [24,31,33,34,38,41,47,51]. Thus, ART alone is not sufficient and specific interventions are needed to improve the nutritional care of HIV-infected children.

4. Nutritional care of HIV-infected children

According to WHO recommendations, the energy needs of an HIV-infected child, compared to a non-infected child, are increased by 10% when asymptomatic, 20 to 30% in case of symptomatic HIV infection or opportunistic infections, and 50 to 100% in cases of severe malnutrition [52]. However, these recommendations are based on studies in HIV-infected adults or in non-HIV-infected children, and therefore have a low level of evidence. Two literature reviews identified 8 clinical trials focusing on micronutrient supplementation [53], and 3 clinical trials focusing on macronutrient supplementation [54] in HIV-infected children, most of which were conducted before antiretrovirals became available. Another recent systematic review identified 6 cohort studies on macronutrient supplementation [55].

In these reviews, vitamin A decreased pediatric mortality by 50% whatever the cause, and improved short-term growth, in untreated HIV-infected children in Tanzania.

Zinc supplementation reduced morbidity due to diarrhea, and multi-micronutrient supplementation reduced the duration of hospital stay in malnourished children. It also improved appetite and nutritional status when taken for 6 months after hospital discharge. None of these micronutrient intake caused harmful effects.

Although the various macronutrients studied (increased powder milk intake based on maltodextrin, concentrated protein lactoserum, spirulina) improved energy and protein intake, they did not significantly alter the risk of morbidity and mortality compared to placebos (standard powder milk intake based on maltodextrin, maltodextrin and traditional meals, respectively).

Observational studies analyzed the effect of Ready-to-Use Therapeutic Food (RUTF) in populations of malnourished children, including some infected with HIV. The recovery from acute malnutrition and underweight was often complete with these products [56], but the result was less effective in HIV-infected children compared with non-infected children, according to a study conducted in Malawi in 2001, before use of ART [57]. In the same country, when ART became available, the nutritional recovery was improved when ART was initiated in children at the same time as nutritional support, then when it was initiated after the period of nutritional support [58].

These supplementation strategies are beneficial to the child's nutritional status and decrease the risk of morbidity and mortality, but their effects on immunological and viral responses are not very significant. These strategies are not an alternative to ART. In addition to improving the nutritional status, these

supplementation strategies could also improve compliance to ART in HIV-infected children, as frequently reported in adults in Africa [59,60].

5. Perspectives

Thus, nutrition remains a key element in improving pediatric HIV care. The best method to take into account nutrition and to integrate it in HIV care is still a challenge in 2015 [17,61]. Anthropometric and nutritional data of HIV-infected children is still too rarely available routinely in pediatric HIV programs in sub-Saharan Africa. An improved integration of this data could help to better understand the barriers to the global healthcare of HIV-infected children in resource-limited countries.

5.1. Using anthropometric data in the follow-up of children

The response to antiretroviral therapy is commonly assessed using biological indicators: CD4 cell count and HIV viral load [62]. However, these indicators can be difficult to measure, particularly in resource-limited countries, because sophisticated and expensive technologies are required and not always available in routine. This is why using more easily measurable clinical parameters such as weight and height, could be an interesting alternative to improve the monitoring of response to ART in HIV-infected children [63]. A correlation between the evolution of clinical and immunological parameters on one hand, and the evolution of other anthropometric parameters could be possible in HIV-infected children, particularly at ART initiation [38]. More research is needed to this end, especially to identify the prognostic values of weight and height corresponding to a poor response to ART, and weight and height thresholds below which a poor nutritional status could indicate a low CD4 count or a high viral load.

Anthropometric data should be more systematically taken into account in pediatric care. The WHO recommends that moderate to severe unexplained malnutrition, not improved by appropriate care, should lead to suspecting HIV infection [30]. A better monitoring of growth in HIV-infected children could prevent the occurrence of morbid events and optimize the response to ART. A better integration of nutritional management in pediatric HIV care should include better information on nutrition for children and their families [64], and better training on this issue for healthcare professionals [65,66].

5.2. Identifying a suitable nutritional support for HIV-infected children at initiation of antiretroviral therapy

There is an interaction between malnutrition and HIV in children and these problems should be treated together in HIV-infected children in a global management including both access to ART and nutritional support, adapted according to the needs. ART initiation is not sufficient to restore the nutritional status of malnourished HIV-infected children, which account for more than half of the population in many studies. Moreover, 10 years after the availability of ART in sub-Saharan Africa, cohorts of adolescents infected perinatally with HIV have been

emerging. These adolescents often present with stunting, irreversible at this point, that can be explained by a lack of management, and a late initiation of ART. This type of chronic malnutrition impedes their adequate physical and cognitive development, and can stigmatize them [67]. It is essential to take into account their nutritional management, in 2015.

Currently, the WHO recommendations for the nutritional care of HIV-infected children are not very specific: no nutritional support is specified, nor is the optimal time to incorporate this nutritional support to the therapeutic care [52]. It is therefore important to define an adequate nutritional support to improve growth and decrease morbidity in HIV-infected children, in resource-limited countries. The period of ART initiation should be supported nutritionally since children are often malnourished. It is necessary to deal with these nutritional problems quickly, before they become irreversible. Research protocols should be implemented and evaluated for this nutritional support.

Research to improve the nutritional status in sub-Saharan Africa should focus primarily on community actions; studies on this subject should take into account the social acceptability of the intervention, its effectiveness, and its impact on populations [65]. Besides quantitative studies on nutritional supplementation, it is also important to reflect on the qualitative level, to avoid long-term adverse effects. Indeed, rapid weight gain in childhood may be associated with cardiovascular problems, diabetes, or obesity in adulthood [68]. All these elements should be taken into account to develop and evaluate nutritional interventions in the specific context of pediatric HIV.

6. Conclusion

Nutrition is an issue for HIV-infected patients in resource-limited countries [69], especially in children who have special needs for growth and development. However, anthropometric and nutritional data remains insufficient, whether on interactions between nutrition and antiretroviral treatment, or on the impact of HIV infection and treatment on metabolism, or on nutritional supplementation and its effects. Moreover, the available studies concerned mainly South and East Africa. Few studies have been conducted on this issue in West and Central Africa, while the epidemiology and management of HIV are rather heterogeneous in the various sub-Saharan regions, making extrapolation of results difficult. Further research is needed for a better understanding of the interactions between HIV and malnutrition, adapted to the geographical context, to optimize pediatric HIV management and the response to ART. The use of anthropometric data in the follow-up of HIV-infected children, as an indicator of disease progression, would be an attractive alternative in a context where measuring CD4 and viral load, usual markers of infection, is difficult and expensive for healthcare programs. The cost-effectiveness of proposed nutrition interventions should also be evaluated to facilitate the operational implementation of these public health interventions. Providing nutritional support to HIV-infected children at ART initiation should help to decrease morbidity and mortality, ensure an optimal growth and a better cognitive and social development. All

this progress should improve their quality of life from childhood to adulthood.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Funding: Julie Jesson has a post-graduate contract with the Ministry of Education and Research.

References

- [1] UNAIDS. UNAIDS gap report 2014. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2014.
- [2] UNICEF. Towards an AIDS-free generation. Children and AIDS sixth stocktaking report 2013. New York, USA: UNICEF; 2013.
- [3] Leroy V, Malateste K, Rabie H, Lumbiganon P, Ayaya S, Dicko F, et al. Outcomes of antiretroviral therapy in children in Asia and Africa: a comparative analysis of the IeDEA pediatric multiregional collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62(2):208–19.
- [4] Newell M-L, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004;364(9441):1236–43.
- [5] ONU. Objectifs du millénaire pour le développement. Rapport de 2013. New York, USA: Organisation des Nations unies; 2013.
- [6] Victora CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008;371(9609):340–57.
- [7] UNICEF. Committing to child survival: a promise renewed. Progress report 2012. New York, USA: UNICEF; 2012.
- [8] Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382(9890):42751.
- [9] United Nations Children's Fund, World Health Organization, World Bank. UNICEF-WHO-World Bank joint child malnutrition estimates. New York, USA/Geneva, Switzerland/Washington DC, USA: UNICEF/WHO/World Bank; 2012.
- [10] Serwadda D, Mugerwa RD, Sewankambo NK, Lwegaba A, Carswell JW, Kirya GB, et al. Slim disease: a new disease in Uganda and its association with HTLV-III infection. *Lancet* 1985;2(8460):849–52.
- [11] Rytter MJH, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition—a systematic review. *PLoS ONE* 2014;9(8):e105017.
- [12] Anabwani G, Navario P. Nutrition and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: an overview. *Nutrition* 2005;21(1):96–9.
- [13] Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Tam C, Kovacs CM, Salit IE, et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS* 1998;12(13):1653–9.
- [14] Kruger HS, Balk LJ, Viljoen M, Meyers TM. Positive association between dietary iron intake and iron status in HIV-infected children in Johannesburg, South Africa. *Nutr Res* 2013;33(1):850–8.
- [15] Jones KDJ, Berkley JA. Severe acute malnutrition and infection. *Paediatr Int Child Health* 2014;34(Suppl. 1):S1–29.
- [16] Johann-Liang R, O'Neill L, Cervia J, Haller I, Giunta Y, Licholai T, et al. Energy balance, viral burden, insulin-like growth factor-1, interleukin-6 and growth impairment in children infected with human immunodeficiency virus. *AIDS* 2000;14(6):683–90.
- [17] Trehan I, O'Hare BA, Phiri A, Heikens GT. Challenges in the management of HIV-infected malnourished children in Sub-Saharan Africa. *AIDS Res Treat* 2012;2012:790786.
- [18] Anema A, Vogenthaler N, Frongillo EA, Kadiyala S, Weiser SD. Food insecurity and HIV/AIDS: current knowledge, gaps, and research priorities. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009;6(4):224–31.
- [19] Fergusson P, Tomkins A. HIV prevalence and mortality among children undergoing treatment for severe acute malnutrition in sub-Saharan

- Africa: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103(6):541–8.
- [20] Kerac M, Bunn J, Chagaluka G, Bahwere P, Tomkins A, Collins S, et al. Follow-up of post-discharge growth mortality after treatment for severe acute malnutrition (FuSAM study): a prospective cohort study. *PLoS ONE* 2014;9(6):e96030.
- [21] Chinkhumba J, Tomkins A, Banda T, M Kangama C, Fergusson P. The impact of HIV on mortality during in-patient rehabilitation of severely malnourished children in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102(7):639–44.
- [22] Cross Continents Collaboration for kids (3Cs4kids) analysis writing committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS* 2008;22(1):97–105.
- [23] Cervia JS, Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Meyer 3rd WA, Hodge J, et al. Associations of proinflammatory cytokine levels with lipid profiles, growth, and body composition in HIV-infected children initiating or changing antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(12):1118–22.
- [24] Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell R, Chintu N, Stringer E, Chi B, et al. Clinical outcomes and cd4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. *JAMA* 2007;298(16):1888–99.
- [25] Anaky M-F, Duvignac J, Wemin L, Kouakoussui A, Karcher S, Touré S, et al. Scaling up antiretroviral therapy for HIV-infected children in Côte d'Ivoire: determinants of survival and loss to programme. *Bull World Health Organ* 2010;88(7):490–9.
- [26] Ali MK, Magee MJ, Dave JA, Ofotokun I, Tungsiripat M, Jones TK, et al. HIV and metabolic, body, and bone disorders: what we know from low- and middle-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67(Suppl. 1):S27–39.
- [27] Tremeschin MH, Sartorelli DS, Cervi MC, Negrini BV, Salomão RG, Monteiro JP. Nutritional assessment and lipid profile in HIV-infected children and adolescents treated with highly active antiretroviral therapy. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;44(3):274–81.
- [28] Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C, Cervia JS, Meyer 3rd WA, Hodge J, et al. Lipid and glucose alterations in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2008;122(1):e129–38.
- [29] Kinabo GD, Sprengers M, Msuya LJ, Shayo AM, van Asten H, Dolmans WMV, et al. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children in Tanzania on highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(1):39–44.
- [30] WHO. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
- [31] Weigel R, Phiri S, Chiputula F, Gumulira J, Brinkhof M, Gsponer T, et al. Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health* 2010;15(8):934–44.
- [32] Gsponer T, Weigel R, Davies M-A, Bolton C, Moultrie H, Vaz P, et al. Variability of growth in children starting antiretroviral treatment in southern Africa. *Pediatrics* 2012;130(4):e966–77.
- [33] Shiau S, Arpadi S, Strehlau R, Martens L, Patel F, Coovadia A, et al. Initiation of antiretroviral therapy before 6 months of age is associated with faster growth recovery in south african children perinatally infected with Human Immunodeficiency Virus. *J Pediatr* 2013;162(6):1138–45 [1145.e1-2].
- [34] Prendergast A, Bwakura-Dangarembizi MF, Cook AD, Bakeera-Kitaka S, Natukunda E, NahiryaNtege P, et al. Hospitalization for severe malnutrition among HIV-infected children starting antiretroviral therapy. *AIDS* 2011;25(7):951–6.
- [35] Mwiru RS, Spiegelman D, Duggan C, Seage 3rd GR, Semu H, Chalamilla G, et al. Nutritional status and other baseline predictors of mortality among HIV-infected children initiating antiretroviral therapy in Tanzania. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2013.
- [36] Zononi BC, Phungula T, Zononi HM, France H, Feeney ME. Risk factors associated with increased mortality among HIV infected children initiating antiretroviral therapy (ART) in South Africa. *PLoS ONE* 2011;6(7):e22706.
- [37] McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS* 2011;25(3):345–55.
- [38] Sutcliffe CG, Van Dijk JH, Munsanje B, Hamangaba F, Sinywimaanzi P, Thuma PE, et al. Weight and height z-scores improve after initiating ART among HIV-infected children in rural Zambia: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2011;11:54.
- [39] Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Meyers T. Six-month gains in weight, height, and CD4 predict subsequent antiretroviral treatment responses in HIV-infected South African children. *AIDS* 2010;24(1):139–46.
- [40] Davies M-A, Keiser O, Technau K, Eley B, Rabie H, Van Cutsem G, et al. Outcomes of the South African National Antiretroviral Treatment Programme for children: the IeDEA Southern Africa collaboration. *S Afr Med J* 2009;99(10):730–7.
- [41] Mwiru RS, Spiegelman D, Duggan C, Seage 3rd GR, Semu H, Chalamilla G, et al. Growth among HIV-infected children receiving antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania. *J Trop Pediatr* 2014.
- [42] Feinstein L, Yotebieng M, Moultrie H, Meyers T, Van Rie A. Effect of baseline immune suppression on growth recovery in HIV positive South African children receiving antiretroviral treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61(2):235–42.
- [43] Muenchhoff M, Goulder PJR. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis* 2014;209(Suppl. 3):S120–6.
- [44] Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med* 2012;366(25):2380–9.
- [45] Miller TL, Mawn BE, Orav EJ, Wilk D, Weinberg GA, Nicchitta J, et al. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics* 2001;107(5):E77.
- [46] Steiner F, Kind C, Aebi C, Wyler-Lazarevitch CA, Cheseaux JJ, Rudin C, et al. Growth in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with protease inhibitors. *Eur J Pediatr* 2001;160(10):611–6.
- [47] Jesson J, Koumakpaï S, Diagne NR, Amorissani-Folquet M, Kouéta F, Aka A, et al. Effect of age at ART initiation on catch-up growth within the first 24 months among HIV-infected children in the IeDEA West African paediatric cohort. *Pediatr Infect Dis J* 2015 [in press].
- [48] Musoke PM, Fergusson P. Severe malnutrition and metabolic complications of HIV-infected children in the antiretroviral era: clinical care and management in resource-limited settings. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6):1716S–20S.
- [49] WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
- [50] Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD004772.
- [51] Sunguya BF, Poudel KC, Otsuka K, Yasuoka J, Mlunde LB, Urassa DP, et al. Undernutrition among HIV-positive children in Dar es Salaam, Tanzania: antiretroviral therapy alone is not enough. *BMC Public Health* 2011;11:869.
- [52] WHO. Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years): handbook, chart booklet and guideline for country adaptation. Geneva: World Health Organization; 2009.
- [53] Irlam JH, Siegfried N, Visser ME, Rollins NC. Micronutrient supplementation for children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD010666.
- [54] Grobler L, Siegfried N, Visser ME, Mahlangu SSN, Volmink J. Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD004536.
- [55] McHenry MS, Dixit A, Vreeman RC. A systematic review of nutritional supplementation in HIV-infected children in resource-limited settings. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2014 [2325957414539044].
- [56] Sunguya BF, Poudel KC, Mlunde LB, Otsuka K, Yasuoka J, Urassa DP, et al. Ready to use therapeutic foods (RUTF) improves undernutrition

- among ART-treated, HIV-positive children in Dar es Salaam, Tanzania *Nutr J* 2012;11:60, <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-11-60>.
- [57] Ndekha MJ, Manary MJ, Ashorn P, Briend A. Home-based therapy with ready-to-use therapeutic food is of benefit to malnourished, HIV-infected Malawian children. *Acta Paediatr* 2005;94(2):222–5.
- [58] Kim MH, Cox C, Dave A, Draper HR, Kabue M, Schutze GE, et al. Prompt initiation of ART with therapeutic food is associated with improved outcomes in HIV-infected Malawian children with malnutrition. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59(2):173–6.
- [59] Berhe N, Tegabu D, Alemayehu M. Effect of nutritional factors on adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected adults: a case control study in Northern Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2013;13:233.
- [60] Rawat R, Faust E, Maluccio JA, Kadiyala S. The impact of a food assistance program on nutritional status, disease progression, and food security among people living with HIV in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66(1):e15–22.
- [61] Sint TT, Lovich R, Hammond W, Kim M, Melillo S, Lu L, et al. Challenges in infant and young child nutrition in the context of HIV. *AIDS* 2013;27(Suppl. 2):S169–77.
- [62] WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: Towards universal access, Recommendations for a public health approach, 2010 revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010.
- [63] Yotebieng M, Meyers T, Behets F, Davies M-A, Keiser O, Ngonyani KZ, et al. Age-specific and sex-specific weight gain norms to monitor antiretroviral therapy in children in low-income and middle-income countries. *AIDS* 2015;29(1):101–9.
- [64] Sunguya BF, Poudel KC, Mlunde LB, Urassa DP, Yasuoka J, Jimba M. Poor nutrition status and associated feeding practices among HIV-positive children in a food secure region in Tanzania: a call for tailored nutrition training. *PLoS ONE* 2014;9(5):e98308.
- [65] Holdsworth M, Kruger A, Nago E, Lachat C, Mamiro P, Smit K, et al. African stakeholders' views of research options to improve nutritional status in sub-Saharan Africa. *Health Policy Plan* 2014.
- [66] Sodjinou R, Bosu WK, Fanou N, Déart L, Kupka R, Tchibindat F, et al. Nutrition training in medical and other health professional schools in West Africa: the need to improve current approaches and enhance training effectiveness. *Glob Health Action* 2014;7:24827.
- [67] Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis* 2014;14(7):627–39.
- [68] Adair LS, Fall CHD, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet* 2013;382(9891):525–34.
- [69] Kelly P, Saloojee H, Chen JY, Chung RT. Noncommunicable diseases in HIV infection in low- and middle-income countries: gastrointestinal, hepatic, and nutritional aspects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67(Suppl. 1):S79–86.

3. Protocole Wadanut



International epidemiologic Databases to Evaluate AIDS in West Africa

Paediatric West African Database (pWADA)

WADANUT

Dépistage systématique de la malnutrition et prise en charge nutritionnelle
chez les enfants infectés par le VIH au sein de la cohorte IEDEA PWADA

Protocole d'étude pour le _____

Version du _____

Groupe d'étude leDEA pédiatrique, pWADA

Co-investigateurs

Pr Sikiratou ADEOTHY KOUMAKPAI

CNHU Hubert K. Maga,
Cotonou, Bénin

Pr Madeleine AMORISSANI FOLQUET

CHU de Cocody, Service Pédiatrie,
Abidjan, Côte d'Ivoire

Pr FLA KOUETA

CHU Pédiatrique Charles De Gaulle
Ouagadougou, Burkina Faso

Dr Valériane LEROY

Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et
de Développement (ISPED), Inserm U897,
Bordeaux, France

Promoteur :

National Institute of Health (NIH), USA. <http://www.nih.gov/>

Gestion administrative :

ADERA, Centre Condorcet, 162, Avenue A. Schweitzer, BP 196, 33608 Pessac Cedex, France

Centre de coordination :

ISPED, Inserm U897, Université de Bordeaux, CS61292, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux
Cedex, France

Bureau régional : CHUCDG BP 1198 Ouagadougou 01 Tél : (226) 503667/76/77/79

Chef de projet

Julie JESSON, Doctorante

ISPED, Inserm U897
Bordeaux, France

Dr Désiré Lucien DAHOUROU

ARC MONOD ANRS 12206
Ouagadougou, Burkina Faso

Abréviations

ATPE : Aliments Thérapeutiques Prêt-à-l'Emploi = **RUTF** : Ready-to-Use Therapeutic Food

CSB : Corn Soya Blend = mélange maïs-soja

DS : Déviations Standards

SNPE : Suppléments Nutritionnels Prêt- à – l'Emploi = **RUSF** : Ready-to-Use Supplementary Food

FBF : Fortified Blended Food = farines enrichies

leDEA : International Epidemiologic Databases to Evaluate AIDS

IMC : Indice de Masse Corporelle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé = **WHO** : World Health Organisation

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Définitions : Indicateurs anthropométriques et Z-score

Poids-pour-Taille : Il évalue le poids d'un enfant selon sa taille, quelque soit l'âge. Un enfant avec un petit rapport Poids-pour-Taille souffre d'émaciation, signe de malnutrition aigüe. Cet indicateur est valable chez les enfants jusqu'à 5 ans.

Indice de Masse Corporelle-pour-Age : Il se calcule en divisant le poids (en kg) par la taille (en mètres) au carré. La valeur obtenue est ensuite rapportée à l'âge de l'enfant. Cet indicateur est utilisé pour évaluer la malnutrition aigüe chez les enfants et les adolescents jusqu'à 19 ans.

Poids-pour-Age : Il évalue le poids d'un enfant pour un âge donné. Un enfant avec un petit rapport Poids-pour-Age souffre d'insuffisance pondérale. Il ne permet pas de distinguer la malnutrition aigüe de la malnutrition chronique et se calcule chez les enfants jusqu'à 10 ans. C'est un indicateur privilégié pour réaliser le suivi nutritionnel.

Taille-pour-Age : Il évalue la taille d'un enfant pour un âge donné. Un enfant avec un petit rapport Taille-pour-Age souffre d'un retard statural, signe de malnutrition chronique.

Chaque indice est standardisé en utilisant le **Z-score** : exprimé en déviations standards ou écarts-types, il évalue de combien les valeurs de poids et taille d'un enfant donné s'écartent des valeurs médianes de poids et taille de la population de référence, de même âge et de même sexe, dont les normes ont été fournies par l'OMS en 2006. Sa formule est :

$$\text{Z-score} = \frac{\text{valeur observée} - \text{valeur médiane de référence}}{\text{écart-type de référence}}$$

Sommaire

Abréviations	210
Définitions : Indicateurs anthropométriques et Z-score	210
Résumé	212
1. Justification	213
2. Objectif de recherche	214
3. Objectif opérationnel	214
4. Schéma d'étude	215
5. Taille d'échantillon	216
6. Période d'étude	216
7. Critères d'éligibilité	216
8. Critères d'évaluation	217
9. Documentation des pratiques nutritionnelles	218
9.1. Les pratiques d'alimentation chez les enfants de moins de 2 ans	218
9.2. Questionnaires sur la diversité alimentaire : rappel des 24h et construction de scores de diversité alimentaire	218
10. Intervention nutritionnelle	219
11. Déroulement de l'enquête	220
11.1. Formations et informations sur les sites	220
11.2. Inclusion des enfants	221
11.3. Suivi des enfants	221
11.4. Modalités pratiques	221
12. Aspects statistiques	221
13. Considérations éthiques	222
14. Traitement des données, conservation des documents et données relatives à l'enquête	222
15. Règles relatives à la publication des résultats et à la cession des données	223
16. Retombées	223
17. Budget	223
18. Références	224
19. Documents d'information et de consentement	225
20. Questionnaires nutritionnels	228
21. Budget	232

Résumé

Contexte : la malnutrition est un problème majeur chez les enfants infectés par le VIH en Afrique subsaharienne, et reste peu prise en compte au sein des programmes de prise en charge de pédiatrie du VIH. Un meilleur dépistage de la malnutrition et un monitoring de la croissance en routine est nécessaire pour améliorer le suivi de l'enfant infecté par le VIH. De plus, un soutien nutritionnel plus systématique pourrait aider à lutter contre l'avancée de la maladie et réduire les comorbidités liées au VIH, en plus du traitement antirétroviral et de la prophylaxie cotrimoxazole.

Objectif de recherche : Evaluer l'effet avant-après de la mise en place d'une prise en charge nutritionnelle systématique (dépistage et supplémentation) sur la croissance de l'enfant infecté par le VIH suivi dans les programmes de la cohorte leDEA pWADA.

Objectifs opérationnels : dépister activement la malnutrition, documenter et décrire les pratiques nutritionnelles, monitorer la croissance et offrir un soutien nutritionnel adapté aux besoins pour les enfants infectés par le VIH, de moins de 10 ans, inclus dans la cohorte leDEA pWADA.

Schéma d'étude : enquête pilote interventionnelle

Participants : tous les enfants infectés par le VIH, de moins de 10 ans, inclus et vus en consultation pendant la période d'étude au sein de la cohorte leDEA pWADA, dans les 6 centres participants : au Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire (3 centres), et Togo, soit un échantillon estimé à 1055 enfants.

Période d'étude : _____

Critère de jugement principal : Différence de prévalence de la malnutrition (selon le Poids/Taille et le Poids/âge, définis par l'OMS) entre le début et la fin de la période d'étude.

Critère de jugement secondaire : Différence de prévalence de la malnutrition selon les autres indicateurs anthropométriques (Taille/âge, Périmètre brachial), de score de diversité alimentaire et d'apports nutritionnels journaliers entre le début et la fin de la période d'étude. Evaluation des pratiques nutritionnelles à l'inclusion et de leur évolution.

1. Justification

En 2012, 3,3 millions d'enfants vivaient avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) dans le monde. Plus de 90 % d'entre eux vivaient en Afrique subsaharienne [1]. L'Afrique subsaharienne est aussi la région du monde la plus gravement affectée par la malnutrition : 21 % des enfants de moins de 5 ans souffrent d'insuffisance pondérale, 39 % ont un retard statural et 9 % ont un retard staturo-pondéral [2]. La malnutrition est la cause sous-jacente de 35 % des décès chez les enfants de moins de 5 ans [3], et peut conduire à des dommages irréversibles, comme une déficience cognitive, des maladies chroniques et un retard de croissance [4].

Par conséquent, la malnutrition infantile est un problème majeur, et particulièrement chez les enfants infectés par le VIH car elle forme un cercle vicieux avec l'infection à VIH. Un retard de croissance a été rapporté chez près de 50 % des enfants infectés par le VIH et non traités dans les pays à ressources limitées [5]. De plus, chez les enfants avec une malnutrition sévère, le risque de mortalité est trois fois plus élevé chez les enfants infectés que chez les enfants non infectés [6].

La malnutrition est donc une complication courante chez les enfants infectés par le VIH et a besoin d'être dépistée activement et prise en charge. Plusieurs études ont montré que le retard de croissance peut être corrigé avec l'initiation d'un traitement antirétroviral [7-9]. Récemment, une étude conduite dans la cohorte pédiatrique leDEA ouest-africaine (pWADA) a montré que les enfants malnutris à l'initiation du traitement peuvent rattraper leur croissance. Ce rattrapage était plus important chez les plus jeunes (moins de 5 ans), mais tous les enfants ne rattrapaient pas leur croissance. En effet, le traitement antirétroviral est insuffisant pour corriger complètement un retard de croissance et d'autres interventions, telles que le soutien nutritionnel, sont nécessaires. La prise en charge nutritionnelle pourrait alors constituer un élément majeur dans la prise en charge pédiatrique du VIH. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande ainsi que, par rapport aux enfants non infectés, les enfants infectés par le VIH et asymptomatiques devraient augmenter leurs besoins énergétiques de 10 %, de 20 à 30 % en cas de signes d'infection symptomatique du VIH ou d'infections opportunistes, et de 50 à 100 % en cas de malnutrition sévère [10].

Peu d'études ont évalué l'effet d'une intervention nutritionnelle chez les enfants infectés par le VIH recevant des antirétroviraux. Récemment, deux revues de la littérature ont permis d'identifier huit essais cliniques sur la supplémentation en micronutriments [11], et trois essais cliniques sur la supplémentation en macronutriments [12].

Les données sur les pratiques nutritionnelles des enfants infectés par le VIH sont encore trop peu disponibles dans les programmes de prise en charge pédiatrique du VIH en Afrique subsaharienne. Les données anthropométriques ne sont pas systématiquement récoltées non plus. Or, une meilleure intégration de ces données pourrait permettre d'améliorer la prise en charge globale des enfants infectés par le VIH dans les pays à ressources limitées.

Il existe plusieurs indicateurs nutritionnels pour définir la malnutrition : le Poids pour Taille, le Poids pour âge, le Taille pour âge, ainsi que le périmètre brachial. Actuellement, dans les centres cliniques, la prise en charge de la malnutrition est basée sur les recommandations de l’OMS pour la malnutrition aigüe sévère, basée sur l’indicateur Poids pour Taille. Les enfants dont le rapport Poids pour Taille est inférieur à -3 DS souffrent de malnutrition aigüe sévère et sont habituellement pris en charge en hospitalisation pour une réhabilitation nutritionnelle. Or, lorsqu’un enfant a un Poids pour Taille supérieur ou égal à -3 DS, aucune recommandation n’est clairement définie. Pourtant, il peut souffrir de malnutrition aigüe modérée [-3 ; -2 DS], ou d’une autre forme de malnutrition si on s’intéresse aux autres indicateurs nutritionnels. En effet, l’indicateur Poids pour Taille ne détecte pas tous les enfants malnutris : un enfant peut par exemple avoir un rapport Poids pour Taille normal mais un rapport Poids pour âge abaissé et ainsi souffrir d’insuffisance pondérale. L’indicateur Poids pour Taille n’est pas non plus adapté pour suivre l’évolution anthropométrique d’un enfant au cours du temps. C’est pourquoi ce protocole s’intéresse en plus de l’indicateur Poids pour Taille, plus spécifiquement à l’indicateur Poids pour âge, actuellement peu utilisé dans les recommandations OMS pour la prise en charge de la malnutrition.

Nous voulons donc étudier l’effet d’un dépistage en routine de la malnutrition et d’une intervention nutritionnelle chez les enfants infectés par le VIH souffrant de malnutrition aiguë modérée ou d’insuffisance pondérale, dans la cohorte pédiatrique leDEA ouest-africaine, pWADA. Les résultats de la récupération nutritionnelle avec intervention va nous permettre de mieux la caractériser quantitativement et qualitativement et d’améliorer les connaissances pour guider la prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH dans les pays à ressources limitées Cette première enquête pilote permettrait de réfléchir à un paquet de prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH, qui pourra ensuite être évalué dans un essai clinique sur cette question au sein du réseau pédiatrique leDEA.

2. Objectif de recherche

Evaluer l’effet avant-après de la mise en place d’une prise en charge nutritionnelle systématique (dépistage et supplémentation) sur la croissance de l’enfant infecté par le VIH suivi dans les programmes de la cohorte leDEA pWADA.

3. Objectif opérationnel

Dépister en routine la malnutrition et décrire les pratiques nutritionnelles des enfants infectés par le VIH dans la cohorte pédiatrique leDEA ouest-africaine

Apporter un soutien nutritionnel adapté à leur statut nutritionnel durant six mois aux enfants infectés par le VIH suivis dans la cohorte pWADA sous traitement antirétroviral ou non et mesurer leur récupération nutritionnelle quantitativement et qualitativement (quantité, qualité, durée, acceptabilité).

4. Schéma d'étude

Il s'agit d'une enquête interventionnelle avant-après nichée au sein de la cohorte pWADA, une cohorte ouverte, prospective, multicentrique et internationale. L'intervention nutritionnelle proposée sera adaptée selon le statut nutritionnel et l'âge de l'enfant lors de l'inclusion dans l'enquête WADANUT, qui se fera au cours de son suivi au sein de la cohorte pWADA.

On peut distinguer trois cas de prise en charge nutritionnelle selon la prévalence de la malnutrition à l'inclusion (figure 1). Tous les enfants auront un dépistage systématique de la malnutrition à l'inclusion dans l'étude, et un soutien selon leur statut nutritionnel :

- Les enfants malnutris sévères (Poids pour Taille ou Poids pour âge < -3 DS), recevront des Aliments Thérapeutiques Prêt-à-l'Emploi (ATPE ou RUTF), souvent en centre de réhabilitation nutritionnel comme cela est déjà préconisé dans les recommandations OMS quand le Poids pour Taille < -3DS.
- Les enfants modérément malnutris (Poids pour Taille ou Poids pour âge = [-3 ; -2[DS), recevront des farines enrichies (FBF), ou des Suppléments Nutritionnels Prêt-à-l'Emploi (SNPE ou RUSF).
- Les enfants non malnutris (Poids pour Taille et Poids pour âge ≥ -2 DS) ne recevront pas de soutien nutritionnel mais bénéficieront de conseils nutritionnels.

Dans tous les cas, les enfants seront suivis au moins tous les mois pendant toute la durée de l'étude qui durera six mois et les pratiques nutritionnelles seront documentées à l'inclusion dans le projet puis à six mois après la mise en place de cette prise en charge de routine. L'intervention sera définie par la supplémentation des enfants sévèrement (tel que préconisé par l'OMS aujourd'hui) et modérément malnutris qui seront supplémentés jusqu'à ce que les indicateurs repassent au-dessus de - 2DS.

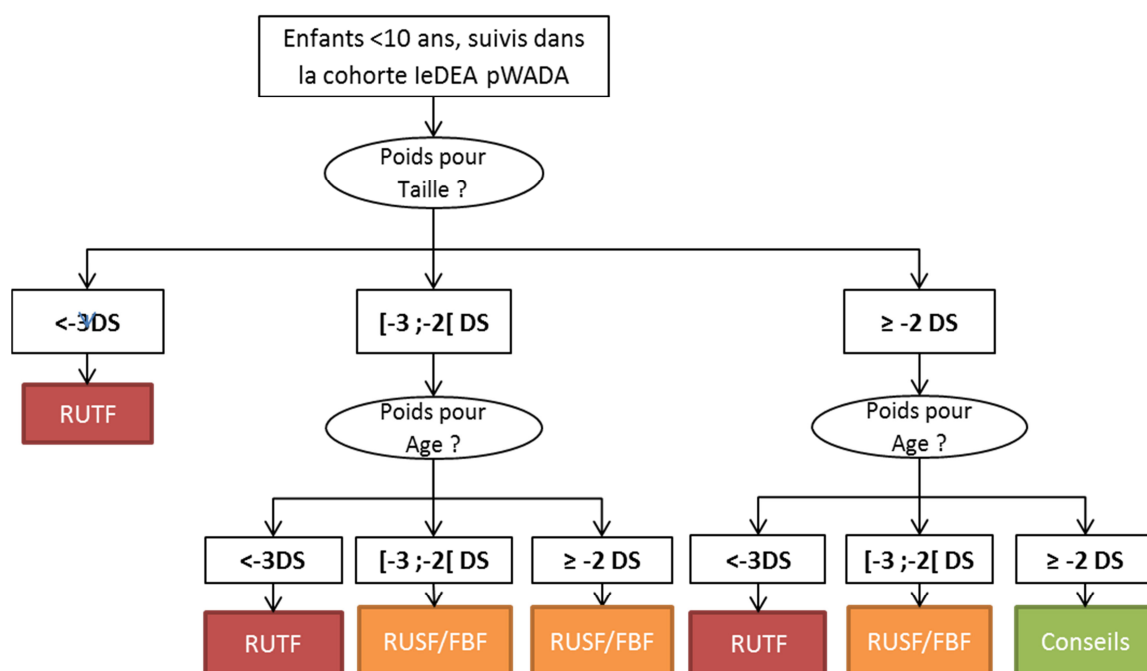


Figure 1 : Schéma d'étude de l'intervention WADANUT, 2014-2015

L'échantillon d'étude correspond à la population d'enfants de moins de 10 ans inclus dans la cohorte leDEA ouest-africaine pWADA, sous ART ou non, sur la période 2014-2015. Tous les enfants correspondant à ces critères pendant la période d'étude dans les centres participants seront inclus.

5. Taille d'échantillon

Afin d'estimer la population d'étude, nous nous basons sur les effectifs des enfants de moins de 10 ans vus en consultation sur la période 2011-2012, dates de clôtures de la base de données. Le recueil dans la cohorte pWADA ne précisant pas la prise en charge nutritionnelle, nous ne pouvons la décrire rétrospectivement mais simplement estimer les besoins nutritionnels selon le statut nutritionnel des enfants.

Au total, sur 1055 enfants de moins de 10 ans dans les 6 centres participants, 821 (78%) avait un statut nutritionnel déterminable en 2011-2012. Quarante-vingt-quatorze enfants (11%) étaient sévèrement malnutris et auraient dû bénéficier de RUTF, 123 enfants (15%) étaient modérément malnutris et auraient dû bénéficier de RUSF/FSF, et 611 (58%) n'étaient pas malnutris et auraient dû bénéficier de conseils nutritionnels.

L'étude concernant la totalité de la file active des enfants de moins de 10 ans remplissant les critères d'éligibilité, la taille d'échantillon est estimée à 1055 enfants, dont ___ vivants au _____.

6. Période d'étude

Il est prévu une période d'inclusion de trois mois afin d'intégrer la majeure partie de la file active dans l'étude. Puis les enfants inclus dans WADANUT seront suivis tous les mois pendant six mois. Le calendrier prévu s'étend ainsi de ___ à _____.

7. Critères d'éligibilité

La population cible correspond aux enfants de moins de 10 ans infectés par le VIH, sous traitement antirétroviral ou non, inclus dans les cohortes leDEA pWADA.

La population source correspond aux enfants de moins de 10 ans infectés par le VIH, sous traitement antirétroviral ou non, vus dans les centres participants de la cohorte leDEA ouest-africaine en 2014-2015.

Les critères d'éligibilité sont :

- être suivi dans la cohorte pédiatrique leDEA pWADA en 2014-2015 dans un des centres participants
- avoir un diagnostic confirmé de VIH (sérologie positive chez les enfants de plus de 18 mois, ou une PCR (polymerase chain reaction) positive quel que soit l'âge
- avoir de moins de 10 ans au moment de la première consultation de la période d'étude

Les centres de recrutement sélectionnés sont :

- CNHU Hubert K. Maga, Cotonou, Bénin
- Hôpital pédiatrique, CHU Charles de Gaulle, Ouagadougou, Burkina Faso
- CHU de Cocody, Service Pédiatrie, Abidjan, Côte d'Ivoire

- CHU de Yopougon, Service Pédiatrie, Abidjan, Côte d'Ivoire
- Centre de Prise en charge, de Recherche et de Formation (CePReF), Abidjan, Côte d'Ivoire
- CHU de Tokoin, Lomé, Togo.

Les enfants inclus seront donc ceux qui se présenteront en consultation dans ces centres et qui répondront à tous les critères d'éligibilité précédemment cités.

Les enfants présentant une malnutrition compliquée, avec des oedèmes au stade 2 (chevilles + jambes) et 3 (chevilles + jambes + haut du corps) ne sont pas éligibles pour ce protocole car ils nécessitent une prise en charge hospitalière d'urgence.

8. Critères d'évaluation

Les enfants seront systématiquement dépistés pour la malnutrition à l'inclusion puis classés dans les catégories de supplémentation en fonction en trois groupes de prise en charge nutritionnelle. La malnutrition est définie par l'OMS, selon la classification de Waterlow [13], par plusieurs indicateurs anthropométriques exprimés en Z-score :

- le Poids pour âge qualifiant un retard pondéral,
- le Taille pour âge qualifiant un retard statural ou malnutrition chronique,
- le Poids pour Taille qualifiant un retard staturo-pondéral ou malnutrition aiguë.

Les indicateurs anthropométriques qui seront utilisés principalement dans cette étude seront l'indicateur Poids pour Taille, qui sera le premier indicateur étudié, et le Poids pour âge, qui sera étudié en fonction du Z-score de Poids pour Taille précédemment déterminé. Pour les enfants de plus de 5 ans, l'indicateur Poids pour Taille n'étant plus disponible, c'est l'Indice de Masse Corporelle (IMC) pour âge qui sera utilisé.

Les enfants présentant des œdèmes du stade 1 (au niveau des chevilles seulement) seront directement classés comme malnutris sévères, quelque soit la valeur des indicateurs anthropométriques.

Le critère principal d'évaluation est le rattrapage d'une croissance normale pour l'âge au bout de 6 mois chez les enfants malnutris à l'inclusion. Il est défini comme :

- le passage d'un Z-score inférieur à -3 DS à un Z-score supérieur ou égal à -2 DS pour les enfants sévèrement malnutris au début de l'intervention.
- le passage d'un Z-score inférieur à -2 DS à un Z-score supérieur ou égal à -2 DS pour les enfants modérément malnutris au début de l'intervention.

Les critères secondaires d'évaluation sont notamment :

- la chute, ou cassure de croissance au bout de six mois chez les enfants non malnutris au début de l'intervention. Il est défini comme le passage d'un Z-score supérieur ou égal à -2 DS à un Z-score inférieur à -2 DS.

- la proportion d'enfants malnutris après six mois d'intervention, dans la population d'étude.

D'autres critères d'évaluation sont envisagés, comme le taux de morbidité (infections opportunistes, hospitalisations) et de mortalité, le taux de CD4, le score de diversité alimentaire et l'apport calorique journalier, et l'acceptabilité de l'intervention (familiale et enfant).

Les variables utilisées sont donc :

- le poids et la taille, périmètre brachial mesurés de façon standardisée en utilisant le même appareil de mesure dans chacun des centres,
- caractéristiques socio-démographiques : âge, sexe, responsable légal, statut orphelin...
- paramètres cliniques : co-morbidités (tuberculose, paludisme, diarrhées, et autres infections opportunistes...), stade clinique, présence d'œdèmes, décès
- paramètres immunologiques : taux de CD4, en pourcentage, permettant de définir le degré d'immunodéficience selon l'âge
- traitement : régime de traitement antirétroviral, prophylaxie au cotrimoxazole
- pratiques nutritionnelles : antécédents de malnutrition connus, allaitement, pratiques actuelles...

Les données de poids et de taille permettront de construire les indicateurs anthropométriques, soit en utilisant le logiciel WHO Anthro [14], soit en utilisant les tables de conversion fournis par l'OMS, afin de calculer les Z-scores et déterminer l'état de malnutrition.

9. Documentation des pratiques nutritionnelles

Les pratiques nutritionnelles de l'enfant seront documentées chez tous les enfants de moins de 10 ans vus en consultation à l'inclusion dans le projet puis à six mois. Les données sur la supplémentation nutritionnelle et leur acceptabilité seront recueillies.

9.1. Les pratiques d'alimentation chez les enfants de moins de 2 ans

Chez les enfants de moins de 2 ans au moment de l'étude, il sera demandé le type d'allaitement pratiqué (au sein exclusif, lait de substitution, alimentation mixte...), et la date de sevrage si réalisée.

9.2. Questionnaires sur la diversité alimentaire : rappel des 24h et construction de scores de diversité alimentaire

Tout d'abord, un questionnaire permettra de lister tous les aliments consommés par l'enfant la veille de l'entretien selon la déclaration de la personne en charge des soins. La mère, ou le responsable de l'enfant, indiquera ce que l'enfant a mangé et bu aux différents moments de la journée (matin, matinée, midi, après-midi, soir, nuit), en précisant la cuisson de l'aliment si besoin (cru, bouillie, grillé...) et la quantité ingérée (définir, par ex : bol, tasse, cuillère à café...).

Ceci permettra de donner une estimation de l'apport nutritionnel journalier de l'enfant, en se basant sur la table de composition des aliments d'Afrique de l'Ouest [15].

A la suite de ce questionnaire, à l'aide d'un tableau comprenant 16 groupes d'aliments, l'enquêteur cochera les groupes d'aliments consommés par l'enfant la veille de l'entretien.

Ces informations permettront de construire un score de diversité alimentaire. Certains groupes seront agrégés pour n'en former qu'un, et un point sera attribué pour chaque groupe cité. Plus le score est élevé, meilleure est la diversification alimentaire [16]. Pour les enfants de moins de 2 ans, il existe un score de diversité alimentaire minimum, utilisant sept groupes. Le lait maternel ne faisant partie d'aucun groupe, ce score s'adresse aux enfants ayant déjà commencé la diversification nutritionnelle [17].

Pour les enfants plus âgés, le score peut être calculé à partir de neuf ou 12 groupes, il n'existe à l'heure actuelle pas de normes sur la construction de ces scores de diversité alimentaire. Nous proposons de prendre une décision définitive sur le nombre de groupe une fois les résultats de l'étude obtenus, afin d'optimiser la construction de ces scores et leur utilisation dans l'analyse.

D'autres questions sont incluses dans le questionnaire : « est-ce que la journée d'hier était une journée atypique en termes d'alimentation (célébrations, ...) ? » et si oui, « est-ce que la consommation était plus ou moins importante que d'habitude pour l'enfant ? ».

10. Intervention nutritionnelle

L'intervention nutritionnelle sera différente suivant l'état nutritionnel de l'enfant au moment de la visite, et après dépistage de la malnutrition ce qui constituera les trois groupes de départ, et évoluera suivant l'état de récupération de l'enfant.

Les produits nutritionnels utilisés pour les enfants font notamment partie de la gamme Nutriset [18]. Ils se composent d'Aliments Thérapeutiques Prêt-à-l'Emploi (ATPE ou RUTF), et de Suppléments nutritionnels Prêt-à-l'Emploi (SNPE ou RUSF). Pour les malnutritions modérées, des farines enrichies, fabriquées au niveau local, sont envisagées.

Les enfants non malnutris lors de la visite bénéficieront de conseils nutritionnels afin de s'assurer que leurs besoins nutritionnels sont couverts. Pour rappel, d'après les recommandations de l'OMS, ils doivent augmenter leurs besoins de 10% par rapport aux enfants non infectés lorsqu'ils sont asymptomatiques, et de 20 à 30% en cas d'infections opportunistes [10].

Les enfants malnutris auront un soutien nutritionnel différent suivant le degré de malnutrition :

Pour les enfants sévèrement malnutris (Z -score < -3 DS), des sachets de Plumpy'Nut™ (RUTF : 92g, 500 kcal) seront utilisés jusqu'à recouvrement d'une malnutrition sévère. La dose nécessaire par enfant dépend de son âge et de son poids [10] :

- pour les moins de 5 ans souffrant de malnutrition sévère, les apports nécessaires sont de 150 à 220 Kcal/kg/jour
- pour les plus de 5 ans souffrant de malnutrition sévère, les apports nécessaires sont de 75 à 100 Kcal/kg/jour.

Un sachet de Plumpy'Nut™ correspondant à 500 Kcal, les besoins sont estimés entre 2 et 4 sachets par jour selon l'âge et le poids de l'enfant

Pour les enfants modérément malnutris ($-3 DS \leq Z\text{-score} < -2 DS$), des sachets de Plumpy'Sup™ ou des sachets de farines enrichies à reconstituer seront utilisés jusqu'à recouvrement d'un état nutritionnel normal (repasser au-dessus de $-2DS$). Là encore, les apports nécessaires dépendent de l'âge et du poids de l'enfant :

- pour les 0-2 ans souffrant de malnutrition modérée, les besoins sont de 85 Kcal/kg/jour
- pour les 2-5 ans souffrant de malnutrition modérée, les besoins sont de 75 Kcal/kg/jour
- pour les 5-10 ans souffrant de malnutrition modérée, les besoins sont de 55 Kcal/kg/jour.

Un sachet de Plumpy'Sup™ correspondant à 500 Kcal, les besoins sont estimés entre 1 et 2 sachets par jour selon l'âge et le poids de l'enfant. Si l'on utilise des farines enrichies, une dose de Supercerealor de 200g correspond à 840 Kcal, une dose de Cereso de 100g correspond à 392 Kcal, une dose de CSB (Corn Soya Blend) de 100g correspond à 380 Kcal, et une dose de nutrisoy de 100g à 400Kcal.

Des fiches pratiques de prescription en fonction des produits utilisés ont été construites afin de répondre au mieux aux besoins nutritionnels et faciliter le travail des médecins.

11. Déroulement de l'enquête

11.1. Formations et informations sur les sites

Avant la mise en place de l'intervention nutritionnelle, les enquêteurs seront formés spécifiquement pour l'enquête, afin de détecter les enfants malnutris, attribuer le soutien nutritionnel adapté et récolter toutes les informations nécessaires. Une formation particulière sera faite pour le recueil des pratiques nutritionnelles.

Ainsi, la fiche de recueil des données sera présentée et testée. Les enquêteurs seront formés à la mesure du poids et de la taille selon les recommandations de l'OMS [19] afin d'avoir des mesures standardisées. Ils seront formés à la construction des Z-scores anthropométriques, soit à l'aide du logiciel WHO anthro si disponible, soit à l'aide des tables.

Il sera fourni aux enquêteurs un aide-mémoire pour le type de soutien nutritionnel à attribuer selon les cas (Annexe VI), et les tables de calcul des Z-scores.

Lors de l'application de l'intervention, les enquêteurs seront en contact avec les responsables de l'enquête en cas de besoin. Il y aura un référent dans chacun des sites en plus du référent basé à Bordeaux.

11.2. Inclusion des enfants

Dépistage systématique de la malnutrition, lors de la visite de routine.

11.3. Suivi des enfants

Le suivi des patients est mensuel, six visites sont donc prévues par enfant, au cours desquelles une évaluation anthropométrique et nutritionnelle sera faite par l'enquêteur. Lors du premier mois de suivi, il sera demandé aux enfants malnutris sévères de revenir toutes les semaines le premier mois pour contrôler leur état de santé. Pour les malnutris modérés, un retour après 15 jours est également prévu pour une visite de contrôle. Le questionnaire de diversité alimentaire sera fait à l'inclusion dans l'étude, puis à 6 mois. Les familles pourront recevoir les produits nutritionnels nécessaires pour un mois, jusqu'à la prochaine visite.

En cas de non présentation à la visite suivante, un rappel sera fait par les enquêteurs afin de limiter le plus possible les perdus de vue.

11.4. Modalités pratiques

Les ressources en supports nutritionnels seront réparties et stockées dans chacun des centres.

Les données recueillies sur papier seront saisies informatiquement au cours de l'enquête, sur place, à l'aide du logiciel Access, par les opérateurs de saisies de la collaboration leDEA.

Le recrutement des patients au cours de l'étude pourra faire l'objet d'une analyse intermédiaire dans chaque centre afin de vérifier si l'intervention nutritionnelle est adaptée aux besoins.

A la fin de l'enquête, un rapport d'activité sera demandé par centre afin d'avoir un retour d'expérience des équipes de terrain. A la fin de l'étude, les résultats seront présentés aux sites partenaires, ce qui fera l'objet d'une mission de restitution des données.

12. Aspects statistiques

Le plan d'analyse commence par la description de la population incluse, avec des données :

- socio-démographiques, (âge, sexe, responsable légal...),
- cliniques et immunologiques (stade clinique OMS, immunodéficience...),
- de traitement (régime antirétroviral et prophylaxie au cotrimoxazole...)
- anthropométriques (Poids pour âge, Taille pour âge, Poids pour Taille...),
- nutritionnelles (soutien apporté à l'enfant, pratiques d'allaitement...)
- de suivi (durée de suivi, perdus de vue et décédés au cours du temps, événements morbides...)

Le test du Chi-2 de Pearson sera utilisé pour les variables qualitatives et le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives.

Une analyse de la complétude des données et de la qualité du suivi sera également effectuée (données manquantes, aberrantes, doublons, non-réponses), afin de prendre les décisions adaptées pour la gestion des données manquantes.

Les caractéristiques des perdus de vue qui ne seront pas inclus dans l'analyse finale seront comparées avec celles de la population finalement incluse.

Un contrôle du respect du protocole nutritionnel sera fait en mettant en rapport le statut nutritionnel et le soutien nutritionnel utilisé.

La prévalence de la malnutrition dans la population d'étude sera calculée au début de l'intervention, et pour chaque visite pendant les 6 premiers mois. Les facteurs associés à la malnutrition seront étudiés.

De même, le taux de rattrapage de croissance chez les enfants malnutris au début de l'intervention sera calculé à chaque temps de suivi. La probabilité de rattrapage de la croissance et les facteurs associés dans les 6 premiers mois d'intervention seront décrits en utilisant des méthodes d'analyse de survie.

Une analyse des résultats du questionnaire de diversité alimentaire sera également effectuée et comparée en fonction de la prévalence de la malnutrition à l'inclusion.

13. Considérations éthiques

Le protocole sera effectué dans le cadre de l'accord pour le recueil des données pWADA qui ont reçus l'aval des comités d'éthique nationaux. L'accord du comité d'éthique de chaque pays participant sera demandé spécifiquement pour cette étude.

Il s'agit d'une étude avec bénéfice individuel direct pour l'enfant. Il existe également un bénéfice indirect pour la famille de l'enfant, l'intervention pouvant réduire les complications de la maladie chez l'enfant, facilitant la situation pour la personne en charge des soins de l'enfant. Une notice d'information sera proposée et le consentement écrit des deux parents ou tuteur légal de l'enfant sera demandé lors de l'inclusion.

Pour les enfants, une fiche d'assentiment sera également fournie à l'enfant pour lui présenter l'étude avec des termes adaptés à sa compréhension.

Les aliments proposés ont déjà fait l'objet de nombreuses études en population générale et ne présentent pas de risques majeurs pour la santé. La prise en charge nutritionnelle des enfants infectés par le VIH fait déjà partie des recommandations de l'OMS, le but de l'intervention ici est de la mettre en place de façon pratique, au sein de la prise en charge globale du VIH pédiatrique.

14. Traitement des données, conservation des documents et données relatives à l'enquête

Les données seront collectées par l'enquêteur lors des visites médicales des enfants à l'aide d'une fiche de recueil. Certaines informations pourront être recherchées dans le dossier médical.

Au cours de l'enquête, les informations collectées seront saisies informatiquement, avec le logiciel Access, à l'aide d'un masque de saisie, sur place. Les données seront ensuite transférées à Bordeaux afin d'être analysées. Les données seront anonymisées dès le recueil papier, où ne figurera que le numéro de dossier, dont seul le personnel soignant a accès, tenu au secret médical.

Avant cette analyse, une phase de contrôle de la qualité des données (données aberrantes, doublons) sera effectuée.

15. Règles relatives à la publication des résultats et à la cession des données

A la fin de l'analyse, les résultats seront communiqués à chaque centre participant, aux responsables de l'enquête, aux bailleurs de fonds, ainsi qu'aux familles des patients.

Une publication scientifique de ce travail est prévue, avec comme auteurs les responsables de l'analyse, de la construction de l'enquête, et les responsables de chaque centre participant. Les travaux pourront également être présentés lors d'un congrès scientifique international, et un rapport sera adressé au comité d'éthique, à la direction de la Nutrition du _____ et ses partenaires notamment l'UNICEF, le PAM et l'OMS.

16. Retombées

Cette étude doit aider à définir les éléments d'un paquet de prise en charge nutritionnelle pour améliorer la survie des enfants infectés par le VIH en Afrique.

17. Budget

Pour mener cette étude, des fonds pour les produits nutritionnels et les missions sur le terrain sont nécessaires.

Pour les produits nutritionnels, nous avons évalué les besoins nutritionnels des enfants infectés par le VIH, selon leur statut nutritionnel et leur âge.

Pour rappel, tous les enfants de moins de 10 ans de la file active vus en consultation pendant la période d'étude sont éligibles. Ceci représente dans les 6 centres participants une population de 1055 enfants. Afin d'allouer l'enveloppe budgétaire déterminée pour le soutien nutritionnel de façon équitable entre les centres, le budget a été réparti selon la taille de la file active de chaque centre.

En fonction de l'enveloppe budgétaire disponible, nous avons évalué le budget nutritionnel pour chaque site, en faisant l'hypothèse que 15% des enfants auraient besoin de RUTF et 15% de RUSF. Nous avons pris les estimations par tranches d'âges les plus coûteuses afin d'avoir des estimations hautes des besoins financiers. De plus, le budget pour le soutien des enquêteurs au recueil des pratiques nutritionnelles a été fixé à 3€ par enfant pour deux questionnaires.

Des fonds pour prévoir les appareils de mesure du poids et de la taille dans chaque centre peuvent également être nécessaires, ainsi que les coûts de suivi des enfants (rappel des perdus de vue, impression des questionnaires,...).

Pour les missions sur le terrain, nous prévoyons une intervention dans chaque centre clinique, notamment pour la formation des enquêteurs, ainsi qu'une mission de restitution des résultats. Les frais de présentation des résultats au sein d'une conférence scientifique sont aussi prévus, ainsi que les frais pour un ordinateur professionnel, équipé avec les logiciels appropriés. Ce coût sera pris en charge par le centre coordonnateur de Bordeaux.

18. Références

1. UNAIDS. *UNAIDS report on the global AIDS*. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2013.
2. United Nations Children's Fund, World Health Organization, and World Bank. *UNICEF-WHO-World Bank Joint Child Malnutrition Estimates*. New York, USA: UNICEF; Geneva, Switzerland: WHO; and Washington DC, USA: World Bank; 2012.
3. WHO. *World Health Statistics 2012*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
4. Victora CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. 2008;371(9609):340-57.
5. Anabwani G, Navario P. Nutrition and HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: an overview. *Nutrition*. 2005;21(1):96-9.
6. Chinkhumba J, Tomkins A, Banda T, et al. The impact of HIV on mortality during in-patient rehabilitation of severely malnourished children in Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(7):639-44.
7. Weigel R, Phiri S, Chiputula F, et al. Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe, Malawi. *Tropical Medicine & International Health*. 2010;15(8):934-44.
8. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Munsanje B, et al. Weight and height z-scores improve after initiating ART among HIV-infected children in rural Zambia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:54.
9. Chantry CJ, Cervia JS, Hughes MD, et al. Predictors of growth and body composition in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2010;11(9):573-83.
10. WHO. *Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years): handbook, chart booklet and guideline for country adaptation*. Geneva, World Health Organization, 2009.
11. Irlam JH, Siegfried N, Visser ME, Rollins NC. Micronutrient supplementation for children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;10:CD010666.
12. Grobler L, Siegfried N, Visser ME, Mahlangu SS, Volmink J. Nutritional interventions for reducing morbidity and mortality in people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD004536.
13. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J*. 1972;3(5826): 566-59.
14. WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. *WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006.
15. FAO. West African food composition table / Table de composition des aliments d'Afrique de l'Ouest. Rome, Italy: Food & Agriculture Organization of the United Nations; 2012. Disponible sur : www.fao.org/docrep/015/i2698b/i2698b00.pdf
16. FAO. Guide pour mesurer la diversité alimentaire du ménage et de l'individu. Rome, Italy : Food & Agriculture Organization of the United Nations; 2012. Disponible sur : <http://www.fao.org/docrep/016/i1983f/i1983f.pdf>
17. WHO. *Indicateurs pour évaluer les pratiques d'alimentations du nourrisson et du jeune enfant*. Geneva, Switzerland : World Health Organization. 2008. Disponible sur : http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241596664/fr/index.html ('partie 1)
http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789242599299_fre.pdf (partie 2)
18. Nutriset [Internet]. [cité 21 oct 2013]. Disponible sur: <http://www.nutriset.fr/fr/nos-produits/presentation-gamme.html>
19. WHO. *Training Course on Child Growth Assessment. Module B: Measuring a child's growth*. Geneva, Switzerland: WHO. 2008. Disponible sur: http://www.who.int/childgrowth/training/module_b_measuring_growth.pdf

19. Documents d'information et de consentement

Notice d'information destinée à la personne en charge des soins des enfants auxquels est proposée la participation à l'étude WADANUT

Enquête pilote interventionnelle WADANUT : dépistage systématique de la malnutrition et prise en charge nutritionnelle chez les enfants infectés par le VIH, de moins de 10 ans, inclus dans la cohorte IeDEA pWADA.

Madame, Monsieur,

Le médecin qui prend en charge votre enfant, vous propose de le faire participer à un projet d'étude de la prévention et prise en charge de la malnutrition. Il s'agit d'une enquête pour évaluer la mise en place d'une prise en charge nutritionnelle systématique chez l'enfant infecté par le VIH. Plus précisément, il s'agit de dépister activement la malnutrition, documenter les habitudes d'alimentation, et offrir un soutien alimentaire adapté aux besoins de votre enfant.

Cette étude concerne tous les enfants infectés par le VIH de moins de 10 ans, suivi dans les centres de prise en charge pédiatrique partenaires de la collaboration IeDEA, au Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire (CHU de Yopougon, CHU de Cocody, CePREf-enfant) et Togo.

Ce projet de recherche est financé par le l'Institut National de la Santé aux USA, et sera mené en collaboration avec les partenaires de recherche de chaque centre de soins impliqués dans le projet.

Afin d'inclure votre enfant dans cette étude, nous vous demandons votre consentement écrit. Nous demandons aussi l'assentiment de votre enfant en veillant à ne pas lui dévoiler son statut d'infection s'il ne le connaît pas.

Si vous acceptez de faire participer votre enfant dans le projet WADANUT :

Les résultats obtenus à la fin de ce projet permettront de dégager des pistes afin d'évaluer plus formellement un soutien nutritionnel chez l'enfant infecté par le VIH, et à termes intégrer au mieux la prise en charge nutritionnelle à la prise en charge globale de l'enfant infecté par le VIH en Afrique. Les données seront analysées de façon anonyme. Vous aurez accès aux résultats de cette étude si vous le souhaitez.

Au cours de ce projet, la mesure du poids et de la taille de l'enfant permettront de dépister un éventuel état de malnutrition. Lors de la première visite, nous vous demandons également de répondre à un questionnaire des pratiques nutritionnelles de votre enfant.

En fonction de l'état nutritionnel de l'enfant, un soutien nutritionnel lui sera proposé.

- Si l'enfant n'est pas malnutri, nous vous donnerons des conseils nutritionnels pour maintenir l'état de santé de l'enfant.
- S'il est malnutri, une supplémentation nutritionnelle vous sera proposée jusqu'à la prochaine visite où l'état nutritionnel sera de nouveau évalué. Les suppléments nutritionnels utilisés ont déjà prouvés leurs bénéfices au sein de populations non-infectées par le VIH. Nous avons adapté les quantités de ces suppléments nutritionnels aux besoins spécifiques de votre enfant.

Ainsi, votre enfant obtiendra un bénéfice direct de ces suppléments nutritionnels, qui améliorerons son état nutritionnel. Ceci devrait s'accompagner par une amélioration plus générale de son état de santé. Ainsi vous bénéficierez indirectement des avantages de cette étude car la prise en charge de votre enfant devrait vous être plus facile.

Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, votre enfant sera toujours suivi dans le centre et cela n'aura aucune conséquence sur vos relations avec votre médecin et sur les soins qui seront donnés à votre enfant.

Même si vous commencez à participer à cette étude, vous aurez le droit à tout instant de revenir sur cette décision, sans donner de raison et sans altérer vos relations avec votre médecin.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Vous n'êtes pas obligée de donner une réponse ce jour.

Si vous avez des questions ou un problème relatif à cette étude, veuillez prendre contact avec le médecin du projet. Vous pouvez également contacter le comité d'éthique du Burkina Faso en cas de problèmes. **(contacts à compléter)**

Cordialement,

Les investigateurs du projet WADANUT

Fiche d'assentiment à destination de l'enfant

Enquête WADANUT : dépistage de la malnutrition et prise en charge nutritionnelle

Si tu veux, un adulte peut lire cette feuille avec toi. Pendant la lecture, n'hésites pas à poser des questions. Après ta lecture, tu pourras réfléchir et choisir si tu veux ou non participer à la recherche. C'est à toi que reviendra la décision.

Tu es invité à participer à la recherche du Dr _____. Le docteur mène actuellement une étude pour évaluer ton état nutritionnel et te proposer un soutien alimentaire si tu en as besoin.

Pourquoi le médecin et son équipe veulent-ils ton aide ?

L'étude a pour but d'améliorer la prise en charge nutritionnelle dans le centre de santé où tu es. Lors de tes visites chez le docteur, il passera un peu plus de temps que d'habitude à savoir si tu manges bien et si tu grandis bien. Il te pèsera et te mesurera, et s'il trouve que tu as besoin d'aide pour mieux manger et mieux grandir, il te proposera un soutien alimentaire, adapté à tes besoins et à ton âge.

Que devras-tu faire si tu décides de participer à la recherche ?

Lors de la 1^{ère} visite, le médecin va demander à toi ou à la personne qui t'accompagne ce que tu as mangé hier, pour savoir si ton alimentation est adaptée à tes besoins.

Ensuite, le médecin pourra te donner, en plus de ton traitement habituel, des sachets de nourriture à ajouter à ton alimentation chaque jour. Il t'expliquera combien de sachets tu as besoin de manger chaque jour pour améliorer ton état de santé.

Si tu écoutes bien ton médecin, tu devrais réussir à prendre du poids et à grandir, et te sentir en meilleure santé. S'il ne te donne pas de sachets de nourriture, c'est que tu n'as pas besoin de ça aujourd'hui. Il te donnera quand même des conseils pour améliorer tes habitudes alimentaires et faire en sorte que tu restes en bonne santé.

La recherche aidera qui ?

La recherche aidera les soignants à bien prendre en charge ton état nutritionnel, ainsi que celui des autres enfants qui viennent se faire soigner ici.

Comment décider si tu veux ou non participer ?

S'il y a des explications qui sont difficiles à comprendre, tu peux poser toutes les questions que tu veux.

Tu peux prendre tout le temps dont tu as besoin pour penser et décider si tu veux ou si tu ne veux pas participer à la recherche.

Une fois que tu auras décidé, tu dois donner ta réponse à tes parents ou à une personne de l'équipe du médecin.

Si tu n'as pas envie de faire partie de la recherche, personne ne sera fâché ou déçu. Tu peux refuser.

Si tu choisis de participer, tu dois écrire ton nom sur la ligne au bas du formulaire.

IMPORTANT : Si tu décides de participer à la recherche et que tu écris ton nom en bas de la page, tu pourras changer d'idée à n'importe quel moment. Personne ne sera fâché ou déçu. Tu devras simplement le dire à tes parents ou à une personne de l'équipe du médecin.

Nom de l'enfant : _____

Signature de l'enfant :

Empreinte digitale de l'enfant incapable de signer, mais capable de comprendre la nature de ce projet de recherche :

Personne ayant discuté avec l'enfant

Fonction _____

Signature :

Date :

Formulaire de consentement éclairé à destination de la personne en charge des soins de l'enfant

Enquête pilote interventionnelle WADANUT : dépistage systématique de la malnutrition et prise en charge nutritionnelle chez les enfants infectés par le VIH, de moins de 10 ans, inclus dans la cohorte IeDEA pWADA.

Madame, Monsieur,

Nous proposons de suivre activement l'état nutritionnel de votre enfant pendant 6 mois. Tous les détails sur la conduite de cette étude sont rappelés dans la notice de consentement fournie lors de cette première visite et expliquée par le médecin.

Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, votre enfant sera toujours suivi dans le centre et cela n'aura aucune conséquence sur vos relations avec votre médecin et sur les soins qui seront donnés à votre enfant.

Même si vous commencez à participer à cette étude, vous aurez le droit à tout instant de revenir sur cette décision, sans donner de raison et sans altérer vos relations avec votre médecin.

Après avoir lu la note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Vous n'êtes pas obligé de donner une réponse ce jour.

Cordialement,
Les investigateurs du projet WADANUT

La signature de ce document atteste que vous avez bien pris connaissance des objectifs de l'étude et de son déroulement.

Avez-vous compris ces informations ? Avez-vous des questions ? Etes-vous d'accord pour participer ?

Accord pour participer au protocole :

Nom et prénom de la mère :

Nom et prénom du père :

Signature de la mère : ou empreinte

Signature du père : ou empreinte

Nom et Prénom de l'investigateur :

Date :

Signature :

20. Questionnaires nutritionnels

Etude WADANUT : dépistage de la malnutrition et intervention nutritionnelle chez les enfants infectés par le VIH, < 10 ans Fiche d'inclusion

Identifiant (numéro de dossier) : _____ Sexe : Garçon Fille

Date de naissance : L _ J _ J / L _ J _ J / L _ J _ J _ J _ J _ J Date de visite : L _ J _ J / L _ J _ J / L _ J _ J _ J _ J _ J

Contact : Responsable légal : Père Mère Membre de la famille Institut Aucun
 Autre, précisez _____

L'enfant est-il **orphelin** ? Non Oui, de mère Oui, de père Oui, des 2 parents

Statut VIH : Méthode de diagnostic : **Sérologie** **PCR** Date : L _ J _ J / L _ J _ J / L _ J _ J _ J _ J _ J

Paramètres cliniques et immunologiques :

Infections opportunistes dans les 6 mois précédant la visite :

TB Pneumonie Paludisme Diarrhées Autre, précisez _____

Stade clinique OMS (au moment de la visite) : I II III IV

Dernier comptage de CD4 : _____ % ou _____ c/mm3 Date : L _ J _ J / L _ J _ J / L _ J _ J _ J _ J _ J

Dernier comptage Charge Virale : _____ copies/mL Date : L _ J _ J / L _ J _ J / L _ J _ J _ J _ J _ J
ou indétectable :

Traitements en cours: ART : Oui Non Si oui, date d'initiation : L _ J _ J / L _ J _ J / L _ J _ J _ J _ J _ J

Régime antirétroviral : L _ J _ J _ J _ J + L _ J _ J _ J _ J + L _ J _ J _ J _ J (+ L _ J _ J _ J _ J)

Prophylaxie CTX : Oui Non Si oui, date d'initiation : L _ J _ J / L _ J _ J / L _ J _ J _ J _ J _ J

Si enfant < 2 ans, l'enfant est-t-il allaité au sein actuellement ?

Oui, préciser le type : maternel exclusif allaitement prédominant allaitement mixte

Non, date de sevrage : L _ J _ J / L _ J _ J / L _ J _ J _ J _ J _ J jamais allaité

Diversification commencée : Oui Non

Evaluation nutritionnelle : Poids : L _ J _ J , L _ J _ J kg Taille : L _ J _ J _ J , L _ J cm

Poids pour Taille / IMC pour Age : + - L _ J , L _ J _ J DS **Poids pour âge :** + - L _ J , L _ J _ J DS

Malnutrition aigüe (P/T) :

Non
 Modérée ([-3 ; -2[DS)
 Sévère (< -3 DS)

Retard Pondéral (P/A) :

Non
 Modéré ([-3 ; -2[DS)
 Sévère (< -3 DS)

Œdèmes ?

Non
 Oui : X XX XXX

Antécédents de supplémentation nutritionnelle dans les 6 mois précédant la visite ?

Lait artificiel Aliments Farines enrichies
 RUTF ou lait thérapeutique Micronutriments (zinc, fer, vitamines...) Inconnu
 Non Autre, précisez _____

Décision thérapeutique prise pour l'enfant ce jour :

Conseils nutritionnels
 RUSF (Plumpy Sup) Nb de sachets/jr : _____
 Farines enrichies : Nb de sachets ou g/jr : _____ Précisez le produit : _____
 RUTF (Plumpy Nut) Nb de sachets/jr : _____ Hospitalisation

=> fiche rappel des 24h

Date de prochaine visite : L _ J _ J / L _ J _ J / L _ J _ J _ J _ J _ J

Etude WADANUT : dépistage de la malnutrition et intervention nutritionnelle chez les enfants infectés par le VIH, < 10 ans
Fiche de suivi (M1 à M6) : _____

Identifiant (num dossier) : Date de visite : / /

Paramètres cliniques et immunologiques :

Complications :

TB Pneumonie Paludisme Diarrhées Autre, précisez _____

Stade clinique OMS : I II III IV

Dernier comptage de CD4 : _____ % ou _____ c/mm3 Date : / /

Dernier comptage Charge Virale : _____ copies/mL Date : / /
 ou indétectable :

Traitements en cours :

Depuis la dernière visite, le traitement ARV a été :

Initié Date / / Régime: + + (+)

Poursuivi

Changé Date / / Régime : + + (+)

Arrêté Date / / Motif : _____

Prophylaxie CTX en cours : Oui Non

Si enfant < 2 ans, l'enfant est-t-il allaité au sein actuellement ?

Oui, préciser le type : maternel exclusif allaitement prédominant allaitement mixte

Non, date de sevrage : / / jamais allaité

Diversification commencée : Oui Non

Evaluation nutritionnelle : Poids : , kg Taille : , cm

Poids pour Taille / IMC pour Age : + - , DS Poids pour âge : + - , DS

Malnutrition aigüe (P/T) :

Non
 Modérée ([-3 ; -2[DS)
 Sévère (< -3 DS)

Retard Pondéral (P/A) :

Non
 Modérée ([-3 ; -2[DS)
 Sévère (< -3 DS)

Œdèmes ?

Non
 Oui : X XX XXX

Si soutien nutritionnel prescrit, utilisation complète des produits par l'enfant ? Oui Non

Si non, combien de sachets/jr ? _____ ou combien de g/jr ? _____ Arrêt du soutien : Oui Non

Pourquoi ? Manque d'appétit Distribution des produits à d'autres personnes
 Intolérance aux produits Mauvaise compréhension de l'utilisation des produits
 Autre, précisez : _____

Décision thérapeutique prise pour l'enfant ce jour :

Arrêt du soutien alimentaire : Oui Non

Conseils nutritionnels

RUSF (Plumpy Sup) Nb de sachets/jr : _____

Farines enrichies : Nb de sachets ou g/jr : _____ Précisez le produit : _____

RUTF (Plumpy Nut) Nb de sachets/jr : _____ Hospitalisation

Evénements majeurs à signaler ? Décès de la mère Décès du père Nouvelle grossesse mère

Autre, précisez _____

Si dernier suivi => fiche rappel des 24h

Date de prochaine visite : / /

Questionnaire Rappel des 24h – Evaluation apports journaliers et diversité alimentaire

Identifiant (num dossier) : Date de visite : _ _ _ / _ _ _ / _ _ _ _ _ _

Questions préliminaires : Les réponses sont données par : l'adulte l'enfant

Hier, votre enfant a-t-il mangé de façon inhabituelle par rapport aux autres jours de la semaine ?
(fête, cérémonie ou inversement absence inhabituelle de repas) ? Oui Non

Si OUI, sa consommation a-t-elle été plutôt PLUS importante que d'habitude ? Oui Non

Rappel des 24h : Veuillez indiquer ce que votre enfant a mangé et bu hier (repas et collations), que ce soit pendant la journée ou la nuit, à votre domicile ou à l'extérieur. Commencez par le premier aliment ou la première boisson consommé(e) le matin.

Noter tous les aliments et boissons cités. S'il est fait mention d'un plat cuisiné, demander la liste des ingrédients. Lorsque la personne a terminé, vérifier avec celle-ci qu'elle n'a pas omis de repas ni de collation.

Moment de la journée	Nom aliments	Cuisson aliments (crus, cuits, bouillis, fris...)	Contenant/Taille de la portion	Quantité
MATIN				
Matinée				
MIDI				
Après-midi				
SOIR				
Soirée				

Identifiant (num dossier) :

Date de visite : / /

Groupes d'aliments : Lorsque la personne interrogée a terminé sa description, cochez ci-après les groupes d'aliments consommés. Pour chaque groupe d'aliments non mentionné, demandez à la personne si un aliment de ce groupe a été consommé par l'enfant.

Utiliser le 1^{er} tableau pour les enfants ≥ 2 ans, et le 2^{ème} tableau pour les enfants < 2 ans.

Si enfant ≥ 2 ans ,

Question n°	Groupe d'aliments	Exemples	Oui = 1 Non = 0
1	CEREALES	maïs, riz, blé, sorgho, mil et tout autre céréale ou aliment élaboré à partir de céréales (pain, nouilles, bouillie ou autres) + aliments locaux (ugali, nshima, porridge, pâte)	
2	RACINES ET TUBERCULES BLANCS	patates blanches, ignames blanches, manioc blanc ou autres aliments tirés de racines	
3	LEGUMES ET TUBERCULES RICHES EN VITAMINE A	potiron, carotte, courge ou patate douce (chair orange) + autres légumes riches en vitamine A disponibles localement (poivron rouge...)	
4	LEGUMES FEUILLES VERT FONCE	légumes feuilles vert foncé, y compris les variétés sauvages + feuilles riches en vitamine A (feuilles d'amarante, de manioc, chou vert, épinards...)	
5	AUTRES LEGUMES	autres légumes (tomate, oignon, aubergine etc...)	
6	FRUITS RICHES EN VITAMINE A	mangue mûre, melon, abricot (frais ou sec), papaye, mûre, pêche séchée... et jus pur obtenu à partir de ces mêmes fruits	
7	AUTRES FRUITS	autres fruits, y compris les fruits sauvages et les jus purs obtenus à partir de ces autres fruits	
8	ABATS	foie, rognons, cœur et autres abats ou aliments élaborés à partir de sang	
9	VIANDE (MUSCLE)	bœuf, porc, agneau, chèvre, lapin, gibier, poulet, canard, autres volatiles ou oiseaux, insectes	
10	OEUFS	œufs de poule, de canard, de pintade ou tout autre œuf	
11	POISSONS ET FRUITS DE MER	poisson frais ou séché, coquillages ou crustacés	
12	LEGUMINEUSES, NOIX ET GRAINES	haricots secs, pois secs, lentilles, noix, graines ou aliments élaborés à partir de ceux-ci (hoummos ou beurre d'arachide par exemple...)	
13	LAIT ET PRODUITS LAITIERS	lait, fromage, yaourt ou autres produits laitiers	
14	HUILES ET GRAISSES	huiles, graisses ou beurre ajoutés aux aliments ou utilisés pour la cuisson	
15	SUCRERIES	sucre, miel, soda ou jus de fruit contenant du sucre ajouté, aliments sucrés tels que chocolat, bonbons, biscuits et gâteaux	
16	EPICES, CONDIMENTS, BOISSONS	épices (poivre noir, sel), condiments (sauce de soja, sauce piquante=, café, thé, boissons alcoolisées	

Groupes d'aliments spécifiques pour enfants < 2 ans

Question n°	Groupe d'aliments	Oui = 1 Non = 0
1	CEREALES, RACINES ET TUBERCULES	
2	LEGUMINEUSES ET NOIX	
3	PRODUITS LAITIERS (LAIT, YAOURT, FROMAGE)	
4	PRODUITS CARNES (VIANDE, VOLAILLE, ABATS) ET POISSON	
5	ŒUFS	
6	FRUITS ET LEGUMES RICHES EN VITAMINE A	
7	AUTRES FRUITS ET LEGUMES	

21. Budget

Tableau 1 : Budget global de l'étude WADANUT

Détails des frais à engager		Somme en €	Somme en FCFA
Forfait matériel (appareils de mesure, impressions, téléphonie)		2 175	1 426 691
Questionnaire (remplissage): 3€ par enfant		3 165	2 076 082
Soutien nutritionnel pour les enfants malnutris, selon le type de malnutrition	Modérée SM	4 874	3 197 100
		11 964	7 847 786
Sous-total Financement des sites		22 178	14 547 659
Mission de restitution des résultats		2 894	1 898 319
Missions de mise en place sur les sites (2 893€ par site)		17 362	11 388 604
Valorisation des résultats/conférence		3376	2 214 487
Sous-total financement des déplacements		23 632	15 501 410
Sous-total financement matériel informatique : Ordinateur + logiciels		1737	1 139 385
Total		47 547	31 188 455

Tableau 2 : Répartition du budget par site participant, en fonction de la file active des enfants de moins de 10 ans dans chaque site.

Sites	File active < 10 ans		Somme allouée €	Somme allouée FCFA
	N	%		
CEPREF	216	20	4 541	2 978 460
Cocody	203	19	4 267	2 799 200
CHU CDG	142	13	2 985	1 958 061
CHU Yopougon	186	18	3 910	2 564 785
CNHU	92	9	1 934	1 268 603
TOKOIN	216	20	4 541	2 978 460
Total	1 055	100	22 178	14 547 569

4. Descriptif des pays et des centres pédiatriques du Réseau leDEA pWADA en juin 2016

Tableau I : Caractéristiques générales et données sur la malnutrition et l'infection à VIH dans les pays partenaires du Réseau leDEA pWADA.

Caractéristiques par pays	Bénin	Burkina Faso	Côte d'Ivoire	Ghana	Mali	Sénégal	Togo
Général (estimations 2012)							
Nombre d'habitants (milliers)	10 051	16 460	19 840	25 366	14 854	13 726	6 643
Age médian de la population (années)	18	17	19	20	16	18	19
Revenu national brut par habitant selon la parité de pouvoir d'achat (UMN par US \$)	1 550	1 490	1 920	1 910	1 140	1 880	900
Espérance de vie à la naissance (années)	59	58	53	62	57	64	58
Taux de mortalité des enfants < 5 ans (pour 1000 naissances vivantes)	90	102	108	72	128	60	96
Malnutrition chez les enfants < 5 ans (%) (estimations 2012)							
Malnutrition aiguë	16,0	10,9	7,1	6,2	8,9	8,7	4,8
Retard de croissance	44,6	32,9	28	22,7	27,8	15,5	29,8
Insuffisance pondérale	21,3	24,4	14,1	13,4	18,9	14,4	16,5
Excès pondéral	17,9	2,8	2,8	1,4	4,7	0,7	1,6
Epidémie du VIH (estimations 2014-2015)							
Prévalence en population générale (15-49 ans) (%)	1,1	0,9	3,5	1,5	1,4	0,5	2,4
% de femmes infectées par le VIH	58	60	57	58	60	63	61
Couverture PTME chez la femme enceinte infectée par le VIH (%)	53	75	80	81	26	53	87
Nombre d'enfants <14 ans infectés par le VIH	7 800	13 000	42 000	21 000	18 000	3 700	12 000
Couverture antirétrovirale chez les enfants < 14 ans (%)	21	17	16	22	13	26	24

*UMN = Unités de monnaie nationale, PTME = Prévention de la transmission Mère-Enfant

Sources : WHO statistics 2014, Unicef statistics-HIV/AIDS- Global and regional trends, UNAIDS statistics

Tableau II : Descriptif des centres pédiatriques du Réseau leDEA pWADA en juin 2016

	CePReF	CHU Cocody	CHU Yopougon	CIRBA	CNHU	GABRIEL	KBTH	MTCT-Plus	ROYER	TOKOIN	CHUCDG*	Total
Enfants infectés par le VIH, sous TAR												
N	745	543	1078	391	369	1317	733	118	429	481	467	6671
Sexe, n (%)												
Garçon	379 (50.9)	280 (51.6)	547 (50.7)	209 (53.4)	194 (52.6)	761 (57.8)	374 (51.0)	59 (50.0)	240 (55.9)	240 (49.9)	251 (53.7)	3534 (53.0)
Fille	366 (49.1)	263 (48.4)	528 (49.0)	182 (46.5)	173 (46.9)	556 (42.2)	359 (49.0)	59 (50.0)	189 (44.1)	241 (50.1)	216 (46.2)	3132 (46.9)
Manquant	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.1)
Age médian à l'inclusion (années) (EIQ)	5.0 (1.9-8.7)	5.0 (1.6-9.1)	5.8 (2.8-9.8)	2.9 (1.6-5.4)	3.6 (1.4-7.3)	3.2 (1.6-7.1)	4.9 (2.0-8.0)	4.8 (1.4-7.3)	5.1 (2.3-9.4)	4.1 (1.8-7.6)	6.1 (2.9-9.7)	4.6 (1.9-8.3)
Enfants infectés par le VIH, non traités												
N	437	138	33	143	153	5	580	65	235	4	69	1862
Sexe, n (%)												
Garçon	211 (48.3)	73 (52.9)	13 (39.4)	57 (39.9)	80 (52.3)	2 (40.0)	285 (49.1)	37 (56.9)	126 (53.6)	4 (100.0)	33 (47.8)	921 (49.5)
Fille	226 (51.7)	65 (47.1)	20 (60.6)	86 (60.1)	73 (47.7)	3 (60.0)	295 (50.9)	28 (43.1)	109 (46.4)	0 (0.0)	36 (52.2)	941 (50.5)
Age médian à l'inclusion (années) (EIQ)	4.9 (2.2-8.6)	1.7 (0.7-6.5)	3.2 (0.6-5.7)	2.0 (1.2-4.4)	3.0 (1.6-5.4)	5.0 (1.9-5.0)	2.8 (0.8-6.6)	0.1 (0.02-2.4)	4.1 (1.8-8.1)	7.1 (2.7-9.2)	5.4 (3.0-9.3)	3.4 (1.2-7.2)
Enfants exposés au VIH												
N	2417	68	823	230	25	0	1220	297	13	62	0	5155
Sexe, n (%)												
Garçon	1218 (50.4)	39 (57.3)	401 (48.7)	115 (50.0)	16 (64.0)	-	590 (48.4)	155 (52.2)	8 (61.5)	30 (48.4)	-	2572 (49.9)
Fille	1198 (49.6)	29 (42.6)	419 (50.9)	113 (49.1)	9 (36.0)	-	630 (51.6)	142 (47.8)	5 (38.5)	32 (51.6)	-	2577 (50.0)
Manquant	1 (0.04)	0 (0.0)	3 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	6 (0.1)
Age médian à l'inclusion (mois) (EIQ)	2.0 (1.4-15.1)	43.0 (11.4-99.8)	2.4 (0.7-10.7)	1.0 (0.3-1.6)	4.7 (3.0-11.1)	-	1.8 (1.4-3.2)	0.4 (0.2-1.4)	39.3 (18.8-60.0)	2.0 (1.5-4.1)	-	1.8 (1.0-6.3)
Total	3599	749	1934	764	547	1322	2533	480	677	547	536	13152

TAR= Traitement antirétroviral, EIQ = Etendue Inter-Quartile * Données du site CHUCDG du merger 5