



**HAL**  
open science

**Prise en charge optimisée de la malnutrition aigüe chez  
les enfants âgés de 6 à 59 mois en République  
Démocratique du Congo : Analyse d'un essai de  
non-infériorité contrôlé randomisé à base communautaire**

Cécile Cazes

► **To cite this version:**

Cécile Cazes. Prise en charge optimisée de la malnutrition aigüe chez les enfants âgés de 6 à 59 mois en République Démocratique du Congo : Analyse d'un essai de non-infériorité contrôlé randomisé à base communautaire. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT : 2022BORD0142 . tel-03692419

**HAL Id: tel-03692419**

**<https://theses.hal.science/tel-03692419>**

Submitted on 9 Jun 2022

**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 **Cécile CAZES**

**Prise en charge optimisée de la malnutrition aigüe chez les enfants âgés de 6 à 59 mois  
en République Démocratique du Congo :**

*Analyse d'un essai de non-infériorité contrôlé randomisé à base communautaire*

Sous la direction de : **Renaud BECQUET**

Soutenue publiquement le 30/03/2022 à Bordeaux

Membres du jury :

ANGLARET Xavier, Directeur de recherche Inserm, UMR U1219, Université de Bordeaux, France: Président

BRIEND André, Professeur associé, School of Medicine, University of Tampere, Finland: Rapporteur

James BERKLEY, Professeur, KEMRI/Wellcome Trust Research Programme, Kilifi, Kenya: Rapporteur.

Mathilde SAVY, Chargée de recherche IRD, UMR MoiSA, Montpellier, France: Examineur.

Susan SHEPHERD, Directrice médicale, ALIMA, Dakar, Sénégal: Membre invitée.

Renaud BECQUET, Chargé de recherche Inserm, UMR U1219, Université de Bordeaux, France: Directeur de thèse.



*"We are guilty of many errors and many faults,*

*but our worst crime is abandoning the children,*

*neglecting the foundation of life.*

*Many of the things we need can wait. The child cannot.*

*Right now is the time his bones are being formed,*

*his blood is being made and his senses are being developed.*

*To him we cannot answer "Tomorrow".*

*His name is "Today"."*

*Gabriela Mistral (poétesse chilienne et prix Nobel de littérature), 1948*

**Justification :** L'accès au traitement de la malnutrition aiguë reste faible dans le monde. Les programmes nutritionnels actuels, sous financés, prennent en charge les cas de malnutrition aiguë sévère et de malnutrition aiguë modérée, séparément, en utilisant différents traitements avec un dosage non optimal. Nous avons évalué une stratégie simplifiée basée sur un programme unique, utilisant un seul traitement pour tous les enfants pris en charge.

**Méthodologie :** Nous avons mené un essai contrôlé randomisé ouvert, de non-infériorité, en République démocratique du Congo. Des enfants âgés de 6 à 59 mois souffrant de malnutrition aiguë présentant un périmètre brachial (PB) < 125mm ou des œdèmes nutritionnels, ont été randomisés (1:1), soit vers le protocole standard (un programme pour la malnutrition aiguë sévère utilisant des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi [ATPE] avec une dose croissante en fonction du poids et d'autres aliments supplémentaires prêts à l'emploi [ASPE] à dose fixe pour la malnutrition aiguë modérée), soit vers le protocole OptiMA (un seul programme pour la malnutrition aiguë sévère et modérée utilisant les ATPE à une dose décroissante en fonction du PB et du poids). Le critère de jugement principal était une issue favorable à 6 mois, définie par les critères suivants : le fait d'être en vie, de ne pas souffrir de malnutrition aiguë et sans rechute pendant la période d'observation de 6 mois. La randomisation était stratifiée sur les critères de sévérité de la maladie pour le critère de jugement secondaire prioritaire. La guérison était définie par la combinaison des critères suivants: un minimum de 4 semaines de traitement, une température axillaire < 37,5°C, absence d'œdèmes nutritionnel et amélioration anthropométrique ( $PB_{\geq}$  à 125 mm ou un indice poids pour taille (P/T)  $\geq$  -1.5 zscore) ; et mesurée au cours des 6 mois de suivi parmi les enfants avec un  $PB < 115$  mm ou des œdèmes nutritionnels ou un indice P/T < -3 zscore à l'inclusion. Ces deux critères de jugement ont été analysés en intention de traiter (ITT) (tous les enfants) et en per-protocole (PP) (participants à qui l'on avait prescrit au moins 4 semaines d'ATPE, qui avaient reçu au moins 90 % de la quantité totale d'ATPE qu'ils étaient censés recevoir conformément au protocole, ou à qui l'on avait prescrit des ASPE pendant au moins 4 semaines [c'est-à-dire au moins 28 sachets d'ASPE], et qui avaient un intervalle maximal entre deux visites de 6 semaines au cours des 6 mois de suivi dans l'essai). Ces deux analyses de non-infériorité (marge de 10%) devaient être suivies d'une analyse de supériorité (marge 0%) si la non-infériorité était conclue.

**Résultats :** Entre le 22 juillet 2019 et le 20 janvier 2020, 997 enfants ont été randomisés ; 896 ont été inclus dans l'analyse en ITT pour l'analyse du critère de jugement principal : 282/446 (63%) enfants dans le groupe standard et 325/450 (72 %) enfants dans le groupe OptiMA ont présenté une issue favorable (différence -9-0 %, IC95 % -15-9 à -2-0). Dans le groupe standard, 315/446 (71%) enfants ont été traités avec un total de 45 637 sachets d'ATPE ou d'ASPE prescrits [12 753 USD] comparé à 450/450 (100%) enfants traités avec 37 035 [10 374 USD] sachets d'ATPE dans le groupe OptiMA. 482 enfants avec une malnutrition aiguë sévère ont été inclus dans l'analyse en ITT du critère de jugement principal secondaire: 234/240 (98%) enfants du groupe standard et 231/242 (96%) enfants du groupe OptiMA ont guéris (différence 2-0%, IC 95% -2-0% à 6-4%). La quantité d'ATPE prescrite dans le groupe standard était inférieure de 31% par rapport au groupe OptiMA. Les analyses de non-infériorité en per-protocole ont montré des résultats similaires pour les deux critères de jugements.

**Conclusion :** Cet essai de non-infériorité montre que le traitement des enfants présentant un PB inférieur à 125 mm ou des œdèmes nutritionnels, avec une stratégie de diminution du dosage des ATPE au fur et à mesure que le PB et le poids augmentent, est supérieur au protocole standard en République Démocratique du Congo et non-inférieur chez les cas sévères. Ces résultats démontrent la sécurité et les avantages d'une approche qui pourrait augmenter considérablement l'accès au traitement pour des centaines de milliers d'enfants souffrant de malnutrition aiguë en Afrique subsaharienne.

**Mots clés :** malnutrition aiguë, malnutrition aiguë sévère, malnutrition aiguë modérée, ATPE, ASPE, périmètre brachial, Afrique

---

**Background:** Global access to acute malnutrition treatment is low and underfunded. Different programmes using different nutritional products with a sub-optimal dosage manage severe and moderate acute malnutrition separately. We aimed to assess whether integrating severe and moderate acute malnutrition treatment into one programme, using a single nutritional product and reducing the dose as the child improves, could achieve similar or higher individual efficacy, increase access to treatment and minimise costs compared with the current programmes.

**Methods:** We conducted an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial in the Democratic Republic of the Congo. Acutely malnourished children aged 6–59 months with a mid-upper-arm circumference (MUAC) of less than 125 mm or with oedema were randomly assigned (1:1), to either the current standard strategy (one programme for severe acute malnutrition using ready-to-use therapeutic food [RUTF] at an increasing dose as weight increased, another for moderate acute malnutrition using a fixed dose of ready-to-use supplementary food [RUSF]) or to the OptiMA strategy (a single programme for both severe and moderate acute malnutrition using RUTF at a decreasing dose as MUAC and weight increased). The primary endpoint was a favourable outcome at 6 months, defined as being alive, not acutely malnourished as per the definition applied at inclusion, and with no further episodes of acute malnutrition throughout the 6-month observation period. Randomisation was stratified on the severity criteria of the disease for the main secondary endpoint. Recovery was defined as a combination of the following criteria for two consecutive weeks after a minimum of 4 weeks' treatment: axillary temperature less than 37.5°C, absence of bipedal oedema and anthropometric improvement (MUAC of 125 mm or larger or WHZ of -1.5 or higher); measured over 6 months among children with a MUAC of less than 115 mm or a weight-for-height z-score (WHZ) of less than -3 or bipedal oedema. These two endpoints were analysed in the intention-to-treat (ITT) (all children) and per-protocol (PP) populations (participants who had a minimum prescription of 4 weeks' RUTF, received at least 90% of the total amount of RUTF they were supposed to receive as per the protocol, or were prescribed RUSF rations for a minimum of 4 weeks [ie, minimum of 28 RUSF sachets], and had a maximum interval of 6 weeks between any two visits in the 6-month follow-up). The non-inferiority analysis (margin 10%) was to be followed by a superiority analysis (margin 0%) if non-inferiority was concluded.

**Findings:** Between July 22, 2019 and Jan 20 2020, 997 children were randomly assigned; 896 were analysed in ITT for the primary endpoint: 282 (63%) of 446 children in the standard group and 325 (72%) of 450 children in the OptiMA group had a favourable outcome (difference -9.0%, 95% CI -15.9 to -2.0). In the standard group, 315/446 (71%) children were treated with 45,637 sachets of RUTF or RUSF [USD 12,753] compared to 450/450 (100%) children treated with 37,035 [USD 10,374] sachets of RUTF in the OptiMA group. 482 children were included in the ITT analysis of the primary secondary endpoint: 234/240 (98%) children in the standard group and 231/242 (96%) children in the OptiMA group recovered (difference 2.0%, 95% CI -2.0% to 6.4%) even though RUTF total amount provided in the OptiMA group was 31% less. Per-protocol analyses showed similar results for both main endpoints.

**Interpretation:** In this non-inferiority trial treating children with MUAC of less than 125 mm or oedema, decreasing RUTF dose according to MUAC and weight increase proved to be a superior strategy to the standard protocol in the Democratic Republic of the Congo and non-inferior in children with severe acute malnutrition. These results demonstrate the safety and benefits of an approach that could substantially increase access to treatment for hundreds of thousands of children with acute malnutrition in sub-Saharan Africa.

**Key words:** acute malnutrition, severe acute malnutrition, moderate acute malnutrition, RUTF, RUSF, MUAC, Africa

## Remerciements

### **Mes sincères remerciements vont :**

Au Dr Renaud Becquet, mon directeur de thèse, de m'avoir proposé de rejoindre l'équipe CORAL à travers le poste de cheffe de projet scientifique international de l'essai OptiMA en République Démocratique du Congo; un poste central pour la préparation, la conduite et la valorisation de l'essai ; un poste qui me convenait parfaitement car il s'inscrivait dans la suite logique de mon parcours humanitaire et de mon master en santé publique internationale. Je voudrais aussi lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir proposé de valoriser tout le travail qui m'attendait par un doctorat. L'idée de poursuivre vers une thèse après mon retour sur les bancs de l'université était un projet auquel je n'osais pas croire et que je gardais pour moi secrètement. Je le remercie profondément de m'avoir donné cette opportunité et d'avoir cru en mes capacités. Je lui suis reconnaissante également pour la confiance et l'autonomie qu'il m'a accordé ces dernières années tout en m'accompagnant de façon bienveillante. Merci infiniment pour son soutien et aussi de m'avoir permis d'acquérir des compétences en épidémiologie et en recherche clinique que je continuerais, je l'espère, à développer et à mettre à profit au sein de futurs projets. Merci aussi de m'avoir donné l'opportunité de participer à l'accompagnement des étudiants du master en santé publique internationale, une expérience enrichissante.

### Aux membres du jury :

Au Pr André Briend et au Pr James Berkley, d'avoir gentiment accepté d'être les rapporteurs de ma thèse. Je suis enchantée que deux experts aussi éminents dans le domaine de la malnutrition chez les enfants puissent me donner l'occasion d'enrichir mon travail. J'ai déjà eu par le passé la chance de bénéficier des connaissances du Pr André Briend dans le cadre d'une formation organisée par Médecins Sans Frontières et je suis ravie que nos chemins se croisent à nouveau.

Au Dr Mathilde Savy, pour sa présence au sein de mon jury de thèse. Son expérience de recherche sur la santé nutritionnelle des enfants en Afrique, la sécurité alimentaire des populations, sur l'Implementation Research (ou recherche sur la mise en œuvre programmatique) me sera certainement très bénéfique pour juger mon travail et contribuer à mes réflexions pour concevoir des études futures.

Au Dr Susan Shepherd, pour son engagement profond et continu à innover pour améliorer l'accès aux soins des enfants les plus vulnérables et les plus à la marge des systèmes de santé. La stratégie OptiMA résulte de sa grande connaissance clinique et des contextes dans lesquels sont soignés les enfants touchés par la malnutrition aigüe. Travailler à ses côtés ces dernières années a été enrichissant. Son expérience terrain, son expertise en pédiatrie, en malnutrition aigüe et dans les autres domaines de la médecine pratiquée dans les contextes humanitaires, en santé publique et dans les politiques de santé ont été très formateurs.

Au Dr Xavier Anglaret, de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, pour ses précieux conseils et ses avis qui ont contribué à la réussite de l'essai OptiMA, que ce soit en termes de méthodologie ou de valorisation des résultats et pour son soutien et sa confiance. Je souhaiterais également lui faire part de ma gratitude et de mon admiration pour son rôle dans la création du partenariat entre l'équipe qu'il dirige et l'ONG ALIMA. C'est cette même dynamique de partenariat entre des universitaires et des humanitaires qui a permis d'améliorer les stratégies de prise en charge de la malnutrition aigüe dans les années 2000. Espérons que le succès de l'essai OptiMA-RDC, fruit de ce partenariat réussi et prometteur, puisse influencer les politiques nationales et contribuer à améliorer l'accès au traitement de centaines de milliers d'enfants.

A l'équipe Epidémiologie & Santé Globale dans les Suds à Bordeaux, GHISH (Global Health in Global South), anciennement équipe IDLIC (Infectious Diseases in Low Income Countries), à l'équipe Mereva et à l'équipe du programme PAC-CI à Abidjan, pour leurs contributions de près ou de loin, qui m'ont beaucoup appris sur la méthodologie et l'ingénierie scientifique autour de la recherche clinique. Un grand merci tout particulièrement à Delphine Gabillard, Aurélie Beuscart, Sophie Karcher, Larissa N'guessan-Koffi, Cyrile Yao, Antoine Kouamé, Valérie Journot pour leur support, leur disponibilité et leur expertise dans leur domaine de compétences respectif. C'est grâce à vous que nous avons pu mettre en place cet essai dans les règles des bonnes pratiques cliniques dans un contexte rural, isolé, difficile d'accès, peu courant et peu propice pour mener des essais randomisés. Le défi a été relevé avec succès. Merci aussi à mes collègues Maguy, Laure, Shino, Mathias, Mélanie, Karen, Elodie, Thierry, Jean-Baptiste, Valérie pour leur bienveillance et leurs conseils.

A toute l'équipe ALIMA présente sur le site de m'essai, d'avoir mis en œuvre avec brio cet essai sur le terrain, pour avoir géré courageusement et efficacement des situations logistiques ou sécuritaires parfois difficiles ; pour leur professionnalisme, la qualité et la fluidité de nos échanges, notre belle collaboration tout au long de l'essai et leur accueil lors de mes visites. Je pense à Victoire Hubert bien sûr qui était responsable de la mise en œuvre de l'essai, de l'étude ancillaire sur le terrain et qui a géré tout ça, on ne peut mieux. Je la remercie aussi sa transparence et sa réactivité qui nous ont permis d'avancer ensemble sereinement à chaque étape. Je remercie également Harouna Boubacar pour son implication sans relâche auprès des communautés, pour sa grande part de responsabilité dans l'acceptation et la bonne compréhension de l'essai par la population. Son travail de moniteur et de responsable des équipes recherche a été d'une grande qualité également. Encore merci pour tout cet excellent travail qui a favorisé le respect du protocole et une récolte des données de très bonne qualité. Merci également à Dr Rodrigue Alitanou pour s'être démené à convaincre ECHO d'adhérer au projet de recherche et de financer les coûts opérationnels et pour avoir lancé le projet d'urgence dans lequel l'essai a été conduit. Je remercie également tout le reste de l'équipe sur le terrain à Kamuesha, Samy, Ombotimbe, Mansour, Abdoulaye ainsi que l'équipe de coordination pays à Kinshasa et les équipes du siège à Dakar qui ont contribué au succès de l'essai.

Aux membres du Programme National Nutrition à Kinshasa et au personnel du ministère de la santé à Tshikapa, à Kamuesha, dans les centres de santé et aux agents de santé communautaires, d'avoir adhéré et compris les enjeux de ce projet, de porter cet essai auprès des acteurs nationaux et pour la franche collaboration.

A Kevin Phelan, pour son soutien, sa réactivité et pour le partage de ses connaissances sur la nutrition, ses références bibliographiques intarissables sur le sujet et pour ses idées innovantes pour améliorer la santé des enfants.

Au Pr Claire Levy-Marchal, pour son soutien, ses conseils et son appui sur les aspects règlementaires en recherche clinique.

A la Fondation Innocent et à Echo, d'avoir financé les coûts de la recherche et le projet d'urgence médico-nutritionnel sans que cet essai ne serait pas.

A tous les parents et les enfants qui ont participé à l'essai, pour nous avoir accordé leur confiance.

A Médecins Sans Frontières, de m'avoir donné l'opportunité de coordonner des projets médicaux dans différents contextes humanitaires et de m'avoir permis, grâce au soutien de sa fondation, de reprendre des études après plusieurs années sur le terrain.

A ma famille et à mes proches pour leur soutien et leurs encouragements. A mes enfants et à leur papa, merci d'être là, je suis fière d'être à vos côtés. Naïa et Saliah, j'espère que cette expérience et ces travaux vous inspireront et contribueront à vous transmettre les valeurs humanistes, de solidarité, de persévérance et de simplicité si importantes à nos yeux.

A tout ceux que j'aurais oublié de remercier et qui ont contribué de près ou de loin à ces travaux.

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES ACRONYMES.....</b>	<b>12</b>
<b>VALORISATION SCIENTIFIQUE ET ACTIVITES PEDAGOGIQUES EN LIEN AVEC LA THESE.....</b>	<b>1</b>
<b>RESUME EXECUTIF.....</b>	<b>5</b>
<b>I. ETAT DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>11</b>
<b>A. La malnutrition : généralités.....</b>	<b>11</b>
1. Principes de définitions des déficits anthropométriques.....	11
2. Les carences en micronutriments.....	14
3. Le retard de croissance.....	16
4. L'insuffisance pondérale.....	19
5. La malnutrition aigüe.....	19
6. Des déterminants multifactoriels et interdépendants.....	24
7. Un risque de mortalité à court terme majoré.....	29
8. Des conséquences individuelles et sociétales néfastes sur le long terme.....	32
9. Un cadre conceptuel des déterminants d'une nutrition adéquate.....	33
10. Les interventions clés en matière de nutrition.....	34
11. La lutte contre la malnutrition à l'agenda politique international.....	37

<b>B. La situation épidémiologique actuelle</b> .....	<b>44</b>
1. Les difficultés de l'estimation réelle du fardeau de la malnutrition aigüe .....	44
2. Retard de croissance : un fardeau mondial qui diminue sauf en Afrique .....	45
3. Malnutrition aigüe : une situation globale qui s'améliore sauf dans les pays à revenus moyens .....	46
4. Kwashiorkor: des données épidémiologiques rares .....	48
5. Une attention grandissante portée sur les enfants combinant malnutrition aigüe et retard de croissance	48
6. Une situation mondiale d'insécurité alimentaire qui se détériore .....	50
<b>C. Les stratégies de prise en charge de la malnutrition aigüe</b> .....	<b>52</b>
1. Des distributions alimentaires au développement des laits thérapeutiques .....	52
2. « La grande révolution » des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi .....	53
3. Les suppléments nutritionnels pour la malnutrition aigüe modérée .....	55
4. La prise en charge à base communautaire de la malnutrition aigüe .....	56
5. Les limites de la stratégie PCIMA actuelle .....	60
6. Le développement d'approches programmatiques dites simplifiées .....	61
<b>II. L'ESSAI OPTIMA-RDC</b> .....	<b>64</b>
<b>A. Le rationnel scientifique de la stratégie OptiMA</b> .....	<b>64</b>
<b>B. Le contexte congolais</b> .....	<b>70</b>
1. Présentation générale du pays.....	70
2. Le contexte sanitaire .....	71
3. Un des foyers de malnutrition aigüe les plus importants du continent africain .....	73
<b>C. Méthodes</b> .....	<b>76</b>
1. Objectifs et principes fondateurs de l'essai OptiMA .....	76
2. Schéma et traitement de l'essai .....	77
3. Sites de recherches .....	80

4.	Population d'étude .....	81
5.	Stratégie de recrutement et de suivi dans l'essai .....	81
6.	Critères de jugement .....	82
7.	Calcul d'échantillon .....	83
8.	Randomisation.....	85
9.	Principes généraux de l'analyse principale.....	86
10.	Aspects éthiques, réglementaires et sécurité du participant .....	89
11.	Risques potentiels des traitements de l'essai.....	91
<b>D.</b>	<b>Les parties prenantes de l'essai .....</b>	<b>91</b>
1.	L'ONG ALIMA .....	91
2.	Le centre Inserm U1219 et l'équipe IDLIC à Bordeaux .....	93
3.	Le programme de recherche PAC-CI à Abidjan en Côte d'Ivoire.....	94
4.	Centre de méthodologie et de gestion MEREVA.....	94
5.	La plateforme CORAL .....	95
6.	Le programme national Nutrition en RDC .....	95
7.	La Fondation Innocent .....	96
8.	La Commission européenne à la Protection Civile et Operations d'Aide Humanitaire Européennes (ECHO)	97
<b>E.</b>	<b>Article sur le protocole de l'essai (<i>article publié</i>) .....</b>	<b>99</b>
<b>F.</b>	<b>Gestion des données et procédures opératoires standardisées.....</b>	<b>109</b>
1.	Type de données recueillies .....	109
2.	Les outils élaborés pour le recueil des données sources .....	110
3.	Le monitoring des données .....	111
4.	Les registres.....	111
5.	La carte participant.....	112
6.	Les procédures opératoires standardisées (POS).....	113



7. Les règles d'arrêt de l'essai .....	116
<b>G. Les instances de suivi de l'essai et les aspects organisationnels .....</b>	<b>117</b>
1. Surveillance et suivi de la recherche .....	117
2. Les outils organisationnels .....	119
<b>H. Les étapes clés du déroulement de l'essai .....</b>	<b>123</b>
<b>III. L'ETUDE ANCILLAIRE SUR LES PRATIQUES ET LA SECURITE ALIMENTAIRE DANS LA ZONE DE L'ESSAI.....</b>	<b>124</b>
<b>A. Justification de l'étude .....</b>	<b>124</b>
<b>B. Les résultats de l'étude ancillaire .....</b>	<b>126</b>
<b>IV. LES RESULTATS DE L'ESSAI OPTIMA-RDC.....</b>	<b>145</b>
<b>A. Supériorité de la stratégie OptiMA parmi les enfants malnutris aigus .....</b>	<b>145</b>
1. Publication des résultats principaux (The Lancet Global Health) .....	145
2. Les facteurs associés au critère de jugement principal.....	156
3. Les facteurs associés à la récupération nutritionnelle à 12 semaines de suivi maximum après l'inclusion 159	
4. Résultats secondaires parmi les enfants avec malnutrition aigüe modérée .....	160
<b>B. Non-infériorité de la stratégie OptiMA parmi les enfants malnutris aigus sévères .....</b>	<b>162</b>
1. Résultats principaux ( <i>article révisé soumis au journal The Lancet Global Health</i> ) .....	162
2. Analyses de sensibilité sur la guérison parmi les cas sévères .....	185
3. Analyses secondaires parmi des sous-groupes d'enfants avec malnutrition aigue sévère.....	190
<b>V. PERSPECTIVES D'ANALYSES ET DE RECHERCHES FUTURES .....</b>	<b>200</b>
<b>A. Analyse sur les trajectoires de récupération des enfants avec malnutrition aigüe modérée .....</b>	<b>200</b>
<b>B. Analyse sur l'évolution des enfants cumulant plusieurs déficits anthropométriques .....</b>	<b>200</b>

<b>C. Etude sur l'impact communautaire de la stratégie OptiMA : augmente-t-elle l'accès au traitement ? et diminue-t-elle le fardeau de la malnutrition aigüe sévère ? .....</b>	<b>203</b>
1. Justification .....	203
2. Objectifs principaux .....	204
3. Objectifs secondaires .....	205
4. Méthodes .....	205
5. Autres questions en suspend sur les effets des stratégies simplifiées .....	209
<b>VI. CONCLUSION GENERALE .....</b>	<b>211</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>215</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>228</b>

## Liste des figures

Figure 1 : Seuil de Z score des indices anthropométriques par rapport à la médiane de la population de référence (source : OMS) .....	11
Figure 2. Conséquences des carences en vitamines et en minéraux pendant le cycle de la vie (Source : FAO 2009) .....	14
Figure 3. Le syndrome du retard de croissance (Source : Prendergas et Humphrey, Paediatrics and International Child Health 2014) .....	17
Figure 4. Schéma de la décompartmentalisation du tractus gastro-intestinal observée dans le contexte du retard de croissance (Source : Vonaesch et al., Proceedings of the National Academy of Sciences 2018) .....	18
Figure 5. Implication du système organique dans la malnutrition aigüe sévère (Source : Bhutta et al., Nature Reviews 2017) .....	21
Figure 6 : Détection et mesure de la malnutrition aigüe par le calcul de l'indice pour poids pour taille (photo 1 et 2), la recherche des œdèmes nutritionnels (photo 3) et la mesure du périmètre brachial (photo '4) (Source : adapté par l'auteur) .....	22
Figure 7. Le cadre conceptuel de la sous-nutrition maternelle et infantile (Source : Unicef, 2013).....	25
Figure 8 : Taux de mortalité des moins de cinq ans (décès pour 1 000 naissances vivantes) par pays (Source : UN et IGME, 2020).....	30
Figure 9. Causes mondiales des décès d'enfants de moins de 5 ans en 2019 (Source : Perin et al, The Lancet 2021) .....	30
Figure 10. Cadre conceptuel des facteurs déterminants de la nutrition maternelle et infantile (Source : UNICEF 2020) .....	33
Figure 11. Cadre d'action pour l'optimisation de la nutrition et du développement chez le fœtus et l'enfant (Source : Black et al., The Lancet 2013) .....	34
Figure 12. Cadre révisé pour la classification des actions de nutrition (Source : Keats, The Lancet 2021) .....	36
Figure 13. Revue de quelques initiatives en faveur de la nutrition mis à l'agenda politique et scientifique international entre 1990 et 2020 (Source : par l'auteur) .....	37
Figure 14. Les 8 Objectifs du Millénaire pour le Développement 2000 – 2015 (Source : PNUD, 2000)...	38
Figure 15. Les cibles mondiales nutrition 2025 (Source : OMS, 2017 adapté par l'auteur).....	41

Figure 16 : Programme d'action de la 2ème Conférence internationale sur la nutrition 2014 (Source : UNSCN, 2017).....	42
Figure 17. Les 17 objectifs de développement durable et leur lien avec la nutrition (source : PNUD, 2015) .....	43
Figure 18. Nombre d'enfants de moins de 5 ans (millions) affectés par le retard de croissance, par régions et sous-régions des Nations Unies, en 2000 et 2020 (Source : Unicef, OMS, Banque mondiale, 2020) ..	46
Figure 19. Pourcentage d'enfants de moins de 5 ans affectés par la malnutrition aigüe, par pays et sous-régions des Nations Unies (Source : Unicef, OMS, Banque mondiale, 2021) .....	47
Figure 20. Prévalence de l'émaciation et du retard de croissance chez les enfants de moins de 5 ans (Source: Victora et al., The Lancet 2021) .....	47
Figure 21. Proportion d'enfants (6-59mois) avec œdèmes nutritionnels parmi les cas de MAS identifiés sur base d'une PB <115 mm et/ou avec œdèmes nutritionnels (Source : Alvarez et al., 2016) .....	48
Figure 22. Estimation de la prévalence et du nombre d'enfants âgés de 6 à 59 mois souffrant simultanément d'émaciation et de retard de croissance dans 84 pays (Source : Khara et al., Mat and Child Nut 2018) .....	49
Figure 23. L'état de l'insécurité alimentaire de 2014 à 2019 (Source : FAO, 2020) .....	50
Figure 24 : Approvisionnement des ATPE par zone de production depuis l'origine 2007-2020 (source :Unicef).....	54
Figure 25. Les aliments thérapeutiques indiqués pour la malnutrition aiguë sévère et la malnutrition aiguë modérée (source : adapté par l'auteur) .....	56
Figure 26. Les composantes de la PCIMA (Source : guide FANTA, 2008) .....	57
Figure 27. Principes de la prise en charge actuelle de la malnutrition aiguë (Source : par l'auteur) .....	59
Figure 28 Un processus en deux étapes pour mettre à l'échelle les interventions nutritionnelles (source : Banque mondiale 2010) .....	60
Figure 29 Tableau de bord de suivi des projets de recherche sur les stratégies simplifiées en mars 2021 (Source : <a href="https://www.simplifiedapproaches.org">https://www.simplifiedapproaches.org</a> ) .....	63
Figure 30: Variation quotidienne moyenne de prise de poids (ligne pleine) et hebdomadaire du MUAC (ligne pointillée) par rapport au MUAC lors de la visite précédente (Source: Chase, PLoSOne, 2020)....	65
Figure 31 : Courbes de gain de poids et de Périmètre Brachial cumulés avec une ration ATPE de 175 kcal/kg/j (Source : Goossens, PLoSOne, 2012) .....	65
Figure 32. Localisation et carte administrative de la RDC (source : internet).....	70

Figure 33 : Inclusion dans la cohorte de l'essai OptiMA-RDC (Source : Protocole de l'essai, par l'auteur)	86
Figure 34. Organigramme et instances de suivi de l'essai OptiMA-RDC (Source : par l'auteur)	120
Figure 35. Revue des étapes clés du déroulement de l'essai OptiMA-RDC (Source : par l'auteur)	123
Figure 36 : Facteurs associés au critères de jugement principal (N=896)	156
Figure 37 Courbe ROC du modèle multivarié sur le succès à 6 mois post-inclusion	157
Figure 38. Facteurs associés à la récupération nutritionnelle survenues à 12 semaines maximum depuis l'inclusion (N=896)	159
Figure 39 Courbe ROC du modèle multivarié sur la récupération nutritionnelle à 12 semaines maximum de suivi depuis l'inclusion	160
Figure 41. Probabilité de guérison (Kaplan-Meier) en fonction des groupes de randomisation selon la définition du critère de jugement secondaire prioritaire (n=482)	186
Figure 42. Probabilité de guérison (Kaplan-Meier) en fonction des groupes de randomisation, selon la définition anthropométrique standard appliquée aux deux groupes (n=482)	187
Figure 43 Probabilité de guérison (Kaplan-Meier) en fonction des groupes de randomisation, selon la définition anthropométrique OptiMA appliquée aux deux groupes (n=482)	187
Figure 44. Evolution anthropométrique des enfants avec œdèmes à l'inclusion (sous-groupe 1, N=87)	191
Figure 45. Evolution anthropométrique des enfants avec PB <110 mm (sous-groupe 2, N=66)	193
Figure 46 Evolution anthropométrique des enfants avec PB<115 et P/T Z <-3 à l'inclusion (sous-groupe 3, N=95)	195
Figure 47. Evolution anthropométrique des enfants avec PB<115 et P/T Z >=-3 à l'inclusion (sous-groupe 4, N=197)	197
Figure 48. Evolution anthropométrique des enfants avec PB>=115 et P/T Z<-3 at inclusion (sous-groupe 5, N=114)	199
Figure 49. Répartition des enfants inclus dans la cohorte de l'étude OptiMA-RDC selon leur(s) déficit(s) anthropométrique(s) présentés à l'inclusion, sans les œdèmes (N=894)	201
Figure 50: Répartition des enfants inclus dans l'essai OptiMA-RDC selon leur(s) déficit(s) anthropométrique(s) sévères présentés à l'inclusion, sans les œdèmes (N=894)	202
Figure 51. Répartition des enfants inclus dans l'essai OptiMA-RDC avec multi déficits anthropométriques au stade de sévérité et sans œdèmes (N=627)	202

## Liste des tableaux

Tableau 1. Type de dénutrition selon l'OMS ( <i>Source : par l'auteur</i> ).....	12
Tableau 2. Classification de la malnutrition aigüe sévère et de la malnutrition aigüe modérée ( <i>adapté par l'auteur</i> ).....	22
Tableau 3. Codage du degré de sévérité des œdèmes nutritionnels ( <i>Source : adapté par l'auteur</i> ) .....	23
Tableau 4. Décès dus aux désordres nutritionnels à l'échelle mondiale chez les enfants de moins de 5 ans ( <i>Source : Black et al, The Lancet 2013</i> ) .....	31
Tableau 5 : Impact estimé du traitement de la malnutrition aiguë sévère sur 10 ans ( <i>Source : Banque mondiale 2016</i> ) .....	61
Tableau 6 Comparaison du gain de poids et du gain de PB moyen selon la catégorie de PB à l'admission ( <i>Source : Goossens, PloS One, 2012</i> ).....	67
Tableau 7: Traitements nutritionnels (type, dosage, critères de début et fin de traitement) selon les protocoles standard et OptiMA ( <i>Source: par l'auteur</i> ).....	77
Tableau 8: Table de dosage de l'ATPE selon le protocole standard RDC et la stratégie OptiMA ( <i>source : Protocole de l'essai, Susan Shepherd investigateur principal</i> ).....	79
Tableau 9 : Estimation des taux de guérison et de rechute selon quelques sources documentées dans la littérature ( <i>Source : Protocole de l'essai, par l'auteur</i> ) .....	83
Tableau 10 : Proportion d'enfants attendus dans chaque bras selon le degré de la malnutrition aigüe et d'enfants attendus avec un PB 115-124 avec et sans supplémentation par ATPE ( <i>Source : Protocole de l'essai, par l'auteur</i> ) .....	83
Tableau 11 : Estimation des taux de guérison et de succès à 6 mois selon le bras ( <i>Source : Protocole de l'essai, par l'auteur</i> ) .....	84
Tableau 12: Calcul du nombre de sujets nécessaires pour répondre à l'objectif principal (option 1) et à l'objectif secondaire prioritaire (option 2) ( <i>Source : sortie logiciel par auteur</i> ) .....	85
Tableau 13. Type de données recueillies de l'inclusion à la sortie de l'essai ( <i>Source : par l'auteur</i> ) ....	110
Tableau 14. Répartition des tâches-extrait Phase de préparation de l'essai ( <i>source : par l'auteur</i> ).....	122
Tableau 15. Score de sécurité et de diversité alimentaires dans les aires de santé de l'essai .....	158
Tableau 16. Caractéristiques à l'inclusion et à la fin de l'essai des enfants inclus avec une malnutrition aigüe modérée (e.g. MUAC 115-124 and WFH>-3 and no oedema) .....	161
Tableau 17. Analyse de sensibilité de la guérison selon la définition anthropométrique standard appliqué aux deux groups et comparée (ITT and PP) .....	185

Tableau 18. Analyse de sensibilité de la guérison selon la définition anthropométrique OptiMA appliqué aux deux groupes et comparée (ITT and PP) .....	185
Tableau 19. Résultats secondaires parmi les enfants guéris et analyses de sensibilité secondaires (ITT) .....	188
Tableau 20. Guérison selon la définition standard appliquée aux deux groupes § .....	188
Tableau 21. Guérison selon la définition OptiMA appliquée aux deux groupes §* .....	189
Tableau 22: Caractéristiques d'inclusion, de suivi et à 6 mois des enfants avec œdèmes (sous-groupe 1) .....	190
Tableau 23. Caractéristiques d'inclusion, de suivi et à 6 mois des enfants avec PB<110 mm (sous-groupe 2) .....	192
Tableau 24. Caractéristiques d'inclusion, de suivi et à 6 mois des enfants avec MUAC< 115 and WHZ<-3 at inclusion (sous-groupe 3) .....	194
Tableau 25. Caractéristiques d'inclusion, de suivi et à 6 mois des enfants avec PB<115 and P/T Z >-3 (sous-groupe 4) .....	196
Tableau 26 Caractéristiques d'inclusion, de suivi et à 6 mois des enfants avec P/T Z<-3 et PB>115 (sous-groupe 5).....	198
Tableau 27 : Calcul d'échantillon pour l'étude d'impact communautaire de la stratégie OptiMA ( <i>source : concept note du projet, calcul fait par Maguy Daures et Valérie Journot</i> ) .....	208

## Liste des annexes

Annexe 1 Valeurs nutritionnelles moyenne d'un sachet d'ATPE, Eléments pour 92 g (Source : catalogue Nutriset).....	228
Annexe 2 Valeurs nutritionnelles moyenne d'un sachet d'ASPE (Source : catalogue Nutriset).....	229
Annexe 3 Notice d'information du participant, essai OptiMA-RDC .....	230
Annexe 4 Formulaire de consentement éclairé OptiMA-RDC .....	233
Annexe 5. Accord du Comité National d'Ethique de la Santé (CNES) en RDC .....	234
Annexe 6 Renouvellement de l'accord du Comité National d'Ethique de la Santé (CNES) en RDC ....	235
Annexe 7 Accord du Comité d'Evaluation Ethique de l'INSERM (CEEI/IRB) .....	236
Annexe 8: Budget recherche allouée par la Fondation Innocent.....	237
Annexe 9 Répartition des tâches (source : par l'auteur).....	238
Annexe 10 Le cahier d'observation de l'essai OptiMA-RDC .....	241
Annexe 11 Fiche de déclaration des évènements indésirables.....	250
Annexe 12 Fiche de suivi thérapeutique des participants - Essai OptiMA-RDC .....	251
Annexe 13: Plan de monitoring des données de l'essai OptiMA-RDC .....	253
Annexe 14 Procédure sur la prise des mesures anthropométriques .....	259
Annexe 15: Procédures dédiée au dépistage actif de la malnutrition aigue .....	263
Annexe 16 Procédures d'inclusion et de suivi dans l'essai OptiMA-RDC .....	268
Annexe 17 Procédures de randomisation dans l'essai OptiMA-RDC.....	278
Annexe 18 Les profils de postes de l'équipe recherche .....	283
Annexe 19 Facteurs associés au critère de jugement principal « favorable outcome at 6 months », N=896 .....	287
Annexe 20 Tableau combiné de l'analyse univariée et multivariée (Modèle 1 et Modèle 2) sur la récupération nutritionnelle à 12 semaines maximum, ITT set, N=896 .....	289



## Liste des acronymes

ALIMA	The Alliance for International Medical Action
ASPE	Aliment de Supplémentation Prêt à l'Emploi
ATPE	Aliment Thérapeutique Prêt à l'Emploi
CEEI	Comité d'Evaluation Ethique de l'INSERM
CNES	Comité National d'Ethique de la Santé
CMG	Centre de méthodologie et de gestion
CORAL	Clinical & Operational Research Alliance
eCRF	Case report Form (Cahier observation électronique)
ECHO	European Civil Protection and Humanitarian Aid Operations
HGR	Hôpital Général de Référence
IC	Intervalle de confiance
ITT	Intention de traiter
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MAM	Malnutrition Aigüe Modérée
MAS	Malnutrition Aigüe Sévère
MEREVA Afrique	Méthodologie et Evaluation pour la Recherche clinique et Epidémiologique sur le VIH en Afrique
MICS	Multiple Indicator Cluster Survey
MUAC	Mid-Upper Arm Circumference
P/A	Indice du rapport poids pour l'âge exprimé en z score
PAM	Programme Alimentaire Mondial
PB	Périmètre Brachial
PCIMA	Prise en Charge Intégrée Communautaire de la Malnutrition Aigüe
PCIME	Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant
PRONANUT	Programme National de Nutrition
P/T	Indice du rapport poids pour taille exprimé en z score
RDC	République Démocratique du Congo
SMART	Standardized Monitoring and Assessment of Relief and Transitions
T/A	Indice du rapport taille pour l'âge exprimé en z score
UNICEF	Fonds des Nations unies pour l'enfance

## Valorisation scientifique et activités pédagogiques en lien avec la thèse

- **Production scientifique liée à la thèse**

- ❖ **Articles publiés**

**Cazes C**, Phelan k, Hubert V, Alitanou R, Boubacar H, Bozama LI, Tshibangu Sakubu G, Beuscart A, Yao C, Gabillard D, Kinda M, Augier A, Anglaret X, Shepherd S, Becquet R. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo. *BMJ Open* 2020;10:e041213. doi:10.1136/bmjopen-2020-041213

**Cazes C**, Phelan k, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Tshibangu Sakubu G, Kalenga Tshiala B, Tusuku T, Alitanou R, Kouamé A, Yao C, Gabillard D, Kinda, Daures M, Augier A, Anglaret X, Shepherd S, Becquet R. Simplifying and optimising the management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: a non-inferiority randomised controlled trial in the Democratic Republic of Congo. *The Lancet Global Health* 2022;10: e508–18

- ❖ **Article révisé et soumis au journal The Lancet Global Health**

**C. Cazes**, K. Phelan, V. Hubert, H. Boubacar, L.I. Bozama, G. Tshibangu Sakubu, B. Bindamba Senge, N. Baya, R. Alitanou, A. Kouamé, C. Yao, D. Gabillard, M. Daures, A. Augier, X. Anglaret, M. Kinda, S. Shepherd, R. Becquet. Optimising the dosage of ready-to-use therapeutic food in children with severe acute malnutrition: a non-inferiority randomised controlled trial in the Democratic Republic of Congo.

- ❖ **Article en cours de soumission au journal Maternal and Child Nutrition**

V. Hubert, **C. Cazes**, K. Phelan, L.I. Bozama, H. Boubacar, G. Tshibangu Sakubu, Susan Shepherd, Mathilde Savy, R. Becquet. Determinants of acute malnutrition among children under 5 years of age in the Democratic Republic of Congo: a community-based case-control study

- **Communication affichée et discutée**

**C. Cazes**, K. Phelan, V. Hubert, H. Boubacar, L.I. Bozama, B. Kalenga Tshiala, G. Tshibangu Sakubu, R. Alitanou, A. Antoine Kouamé, C. Yao, D. Gabillard, M. Kinda, A. Augier, X. Anglaret, S. Shepherd, R. Becquet. Optimising malnutrition treatment in children 6-59 months: primary outcome of a randomised control trial in Democratic Republic of Congo. MSF Scientific Days, 18th-20th May 2021, London.

C. **Cazes**, K. Phelan, V. Hubert, H. Boubacar, G. Tshibangu, L.I. Bozama, N. Baya, T. Tusuku, C. Yao, A. Kouamé, D. Gabillard, R. Alitanou, M. Kinda, A. Augier, X. Anglaret, S. Shepherd, R. Becquet. Optimising acute malnutrition treatment is non-inferior to standard protocol in uncomplicated severely wasted children: main secondary outcome of a randomised controlled trial in Democratic Republic of Congo. MSF Scientific Days, 18th-20th May 2021, London.

**Cécile Cazes**, Kevin Phelan, Victoire Hubert, Harouna Boubacar, Liévin Izie Bozama, Rodrigue Alitanou, Beatrice Kalenga Tshiala, Gilbert Tshibangu Sakubu, Cyrille Yao, Antoine Kouame, Gabillard Delphine, Moumouni Kinda, Augustin Augier, Xavier Anglaret, Susan Shepherd, Renaud Becquet. Optimising Malnutrition Treatment in Children 6–59 Months-OptiMA-DRC: Primary Outcome of a Randomised Control Trial in Democratic Republic of Congo. *Current Developments in Nutrition*, Volume 5, Issue Supplement\_2, June 2021, Page 111, [https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1093/cdn/nzab035\\_019](https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1093/cdn/nzab035_019)

**Cécile Cazes**, Kevin Phelan, Victoire Hubert, Harouna Boubacar, Gilbert Tshibangu Sakubu, Liévin Izie Bozama, Norbert Baya, Toussaint Tusuku, Cyrille Yao, Antoine Kouame, Gabillard Delphine, Rodrigue Alitanou, Moumouni Kinda, Augustin Augier, Xavier Anglaret, Susan Shepherd, Renaud Becquet. Optimising Malnutrition Treatment – OptiMA-DRC: Recovery of Severely Wasted Children 6–59 Months in a Randomised Control Trial in Democratic Republic of Congo. *Current Developments in Nutrition*, Volume 5, Issue Supplement\_2, June 2021, Page 110, [https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1093/cdn/nzab035\\_018](https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1093/cdn/nzab035_018)

- **Autres publications**

Daures, M., Phelan, K., Issoufou, M., Kouanda, S., Sawadogo, O., Issaley, K., **Cazes C.**, Séri B., Ouar B., Becquet, R. (2020). New approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months: The OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *British Journal of Nutrition*, 123(7), 756-767. doi:10.1017/S0007114519003258

Maguy Daures, Jérémie Hien, Kevin Phelan, Harouna Boubacar, Sanoussi Atté, Mahamadou Aboubacar, Ahmad A. G. M. Aly, Baweye Mayoum, Jean-Claude Azani, Jean-Jacques Koffi, Benjamin Séri, Aurélie Beuscart, Delphine Gabillard, Victoire Hubert, **Cécile Cazes**, Moumouni Kinda, Xavier Anglaret, Sivi Kangas, Susan Shepherd and Renaud Becquet. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a 3 arms community-based individually randomised controlled trial in decentralised Niger. *Trials* 23, 89 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05955-6>

- **Activités pédagogiques en lien avec la thèse**

❖ **Master Sciences, Technologies, Santé Mention Santé Publique - Université de Bordeaux, 2018-2019 UE STG101 – Projet tutoré**

**Rapporteur:** Evaluation de la couverture des programmes de traitement de la malnutrition aiguë sévère dans les pays à ressources limitées: méthodes, applications, avantages et limites par Canisius FANTODJI, Sarah LOMBARD, Anne-Laure MAILLARD sous la direction de Mathias ALTMANN et Mélanie PLAZY

❖ **Master Sciences, Technologies, Santé : mention Santé publique 2ème année Spécialité Santé Internationale – Université de Bordeaux, Année 2018-2019**

- **Rapporteur :** Elaboration d'une stratégie de sensibilisation concernant les pratiques d'alimentation du nourrisson, du jeune enfant ainsi que de la femme en âge de procréer, à Niamey, au Niger par Maëva Janvier.
- **Tutrice de stage :** Prise en charge de la malnutrition aiguë sévère des enfants de 0 à 59 mois, en fonction du niveau d'autonomie des UREN du district sanitaire de Linguère dans la région de Louga au Sénégal par Mégane Germain.
- **UE 201 Grandes endémies, surveillance et contrôle (Cours magistral - 3h) :** La malnutrition chez les enfants de 6 à 59 mois: introduction aux aspects épidémiologiques, cliniques et programmatiques et exemple de recherche clinique

❖ **Master Sciences, Technologies, Santé : mention Santé publique 2ème année Spécialité Santé Internationale – Université de Bordeaux, Année 2019/2020**

- **Tutrice de stage :** Mise en place d'un essai thérapeutique extrahospitalier dans le contexte de l'épidémie de sars-cov-2, essai Coverage, mars-juillet 2020, bordeaux, France enjeux opérationnels, faisabilité et acceptabilité par Carine Grenier.
- **UE 201 Grandes endémies, surveillance et contrôle (Cours magistral - 3h) :** La malnutrition chez les enfants de 6 à 59 mois: introduction aux aspects épidémiologiques, cliniques et programmatiques et exemple de recherche clinique.
- **UE GES202 Conduite de projets de santé en santé internationale (Travaux dirigés - 21h)**

❖ **Master Sciences, Technologies, Santé Mention Santé Publique - Université de Bordeaux, 2020-2021**

- **Co-Maître et tutrice de stage :** Revue de la littérature sur la malnutrition aiguë de type kwashiorkor chez les enfants âgés de 6 à 59 mois et analyse de leur guérison selon la stratégie simplifiée OptiMA comparée à la stratégie standard dans le cadre de l'essai clinique OptiMA-RDC par Federico Sirna.

❖ **Master Sciences, Technologies, Santé : mention Santé publique 2ème année Spécialité Santé Internationale – Université de Bordeaux, Année 2020/2021**

- **Rapporteur** : Proposition d'une stratégie de prévention et de lutte contre la résistance aux antibiotiques dans les Centres Délocalisés de Prévention et de Soins de Guyane, au regard de l'instruction ministérielle du 15 mai 2020 par Victorien Dachary.
- **Tutrice de stage** : Acceptabilité en Afrique et au Moyen-Orient de l'application sur smartphone AntibioGo : un outil d'aide à la lecture des antibiogrammes par Marie Nicolas.
- **Maître de stage** : Récupération nutritionnelle des enfants de 6-59 mois souffrant de malnutrition aiguë associée à un retard de croissance par Dr Rodrigue Alitanou.
- **UE 201 Grandes endémies, surveillance et contrôle (Cours magistral - 3h)**: La malnutrition chez les enfants de 6 à 59 mois: introduction aux aspects épidémiologiques, cliniques et programmatiques et exemple de recherche clinique.
- **UE GES202 Conduite de projets de santé en santé internationale (Travaux dirigés - 15h)**

## Résumé exécutif

**Titre : Prise en charge optimisée de la malnutrition aigüe chez les enfants âgés de 6 à 59 mois en République Démocratique du Congo : Analyse d'un essai de non-infériorité contrôlé randomisé à base communautaire.**

En 2020, la malnutrition aigüe touchait 46 millions enfants de moins de 5 ans dont 14 millions de cas sévères. Deux tiers des enfants souffrant de malnutrition aigüe vivent en Asie et un tiers en Afrique principalement dans les pays à faibles revenus. Au stade sévère, cette affection les expose à un risque de mortalité à court terme jusqu'à onze fois plus élevé comparé aux enfants non malnutris. La malnutrition aigüe est une cause sous-jacente d'environ 800 000 décès par an dans cette même tranche d'âge. Tous les types de dénutrition dont la malnutrition aigüe ont des effets délétères individuels et sociétaux sur long terme et un impact négatif sur l'économie des pays. Les problèmes de nutrition constituent une barrière majeure à l'atteinte des objectifs de développement durable.

Les protocoles nationaux de prise en charge de la malnutrition aigüe à base communautaire actuellement en vigueur résultent de l'évolution de stratégies opérationnelles qui ont évolué dans le contexte de l'aide humanitaire apportée lors des crises nutritionnelles, faisant suite à des conflits, à des déplacements de population, à l'emballement des prix des denrées de base ou à des grandes sécheresses. Des partenariats entre les scientifiques et les acteurs sur le terrain des interventions humanitaires ont permis de changer et d'améliorer les pratiques et l'efficacité des traitements depuis les années 2000 grâce à des innovations thérapeutiques. Le développement des laits spécialisés thérapeutiques puis des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi ont permis la décentralisation d'un traitement hospitalier vers un traitement ambulatoire avec des taux de guérison de plus de 90%.

La prise en charge de la malnutrition aigüe sévère et de la malnutrition aigüe modérée sont les interventions estimées comme ayant un effet maximal sur le nombre de vies qui pourraient être sauvées 435 000 [285 000-482 000] avec une couverture de 90% parmi les dix interventions clé jugées coût-efficace en matière de nutrition. Cependant, le constat de plus en plus partagé par bon nombre d'acteurs sur le terrain, d'experts dans le domaine et d'universitaires est que le protocole standard actuel est souvent peu fonctionnel pour l'ensemble des enfants malnutris aigus (modérés et sévères) voire absent des structures de santé. La couverture des programmes nutritionnels reste faible inférieure à 20% pour la prise en charge de la malnutrition aigüe globale et inférieure à 30% pour la malnutrition aigüe sévère, en 2019. La lutte contre la malnutrition sous toutes ses formes a été mis à l'agenda politique international depuis le années 90 mais malgré les efforts, la banque mondiale estimait en 2014 que seulement 25% des besoins de financement étaient couverts pour atteindre une couverture de traitement de 90%.

La plupart des pays concernés ont adopté un protocole national de prise en charge de la malnutrition aiguë à base communautaire (PCIMA). Cette approche communautaire est sûre et fondée sur des données probantes mais ces protocoles standards prévoient des stratégies de prise en charge différentes selon le degré d'émaciation alors que la malnutrition aiguë est un problème fonctionnel dont les différentes déficiences organiques relèvent d'un processus physiopathologique continu. Actuellement, la prise en charge est divisée et cloisonnée entre la malnutrition aiguë sévère (MAS) d'un côté, et la malnutrition aiguë modérée (MAM) de l'autre. Cette distinction se traduit par des programmes distincts, supervisés par différentes agences des Nations Unies, qui utilisent des protocoles et des produits différents : les aliments thérapeutiques prêts à l'emploi (ATPE) pour les enfants atteints de malnutrition aiguë sévère et des aliments complémentaires prêts à l'emploi (ASPE) ou des farines mixtes enrichies pour les enfants atteints de malnutrition aiguë modérée. Cela complique la détection des cas, la prestation des soins, la gestion de la chaîne d'approvisionnement et la collecte des données, tout en créant de la confusion et un surcroît de travail pour les soignants et les agents de santé. Aussi, les définitions actuelles de la malnutrition aiguë sévère et de la malnutrition aiguë modérée utilisent plusieurs paramètres anthropométriques indépendants: la mesure du périmètre brachial (PB), l'indice pour taille (P/T) couplée à la recherche d'œdèmes nutritionnels. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la malnutrition aiguë sévère par un PB inférieur à 115 mm ou un indice P/T < -3 z score ou par la présence d'œdèmes nutritionnels. La malnutrition aiguë modérée est définie par un PB compris entre 115 mm et 125 mm ou un indice P/T entre -3 et -2 z score. Des études ont montré que l'utilisation de l'indice P/T seul ou en combinaison avec le PB n'offre pas un avantage clair par rapport au PB seul pour identifier les enfants à risque de décès à court terme ; qu'à la fin de traitement avec un seuil de PB à 125mm et au-delà diminue le risque de rechute et que les enfants avec un PB de 125mm ou plus n'ont pas de risque majoré de décès par rapport à la population générale dans la tranche d'âge des moins de 5 ans. Aussi, les preuves s'accumulent sur la corrélation entre le gain de poids et le gain de PB. Il est également démontré qu'avec une formation de base, les mères peuvent utiliser les bracelets de mesure du PB pour dépister leurs enfants à la maison de façon précoce. Le PB est en train de devenir un outil pratique autonome pour toutes les phases des programmes de nutrition, du dépistage des enfants malnutris jusqu'à la sortie du traitement.

Les programmes de prise en charge actuels sont coûteux et largement sous-financés. Le coût des ATPE et des salaires du personnel constituent les principales dépenses. Le dosage de l'ATPE recommandée depuis les années 2000 pour le traitement de la malnutrition aiguë sévère est proportionnelle au poids (130-200 kcal/kg/jour) et résulte des gains de poids attendus en milieu hospitalier supérieurs à ceux obtenus avec une prise en charge en ambulatoire. Aussi, le dosage actuel présente un paradoxe dans la mesure où un enfant reçoit plus de calories lorsqu'il est proche de la guérison qu'au stade le plus menaçant au début du traitement. Le gain de poids et l'augmentation du périmètre brachial sont maximaux pendant les 2 à 3 premières semaines de traitement, réduire le dosage des ATPE au fur et à mesure que l'enfant récupère son poids normal pourrait permettre d'obtenir la même efficacité à moindre coût.

Dans ce contexte, il a été jugé nécessaire par de nombreux experts d'orienter les ressources plus intelligemment vers les enfants avec le plus grand risque de décès. Cette stratégie va dans le sens des nouveaux objectifs de développement durable, fixés à New York en septembre 2015 qui visent à éliminer tous les décès d'enfants évitables d'ici 2030 en s'attaquant notamment à la principale cause sous-jacente de la mortalité infantile, la malnutrition. En 2015, les objectifs mondiaux sur la nutrition visent une réduction de la prévalence de la malnutrition aiguë à moins de 5% chez les enfants de moins de cinq ans pour 2030. Les modélisations des effets indirects de la pandémie à Covid19 suggèrent cependant une aggravation notoire de la situation nutritionnelle et de l'insécurité alimentaire pour les années à venir. Parallèlement, la situation nutritionnelle va fort probablement s'aggraver dans les prochaines années du fait du réchauffement climatique.

Les acteurs sur le terrain et les chercheurs tentent de trouver des stratégies innovantes qui permettrait d'atteindre plus d'enfants, à un stade plus précoce tout en optimisant l'utilisation des budgets disponibles. C'est ainsi que plusieurs stratégies de prise en charge de la malnutrition dite « simplifiées », sont mises en œuvre et évaluées quelques années. La stratégie simplifiée et optimisée OptiMA pour « Optimizing Acute Malnutrition treatment » a été développée par des médecins de l'organisation non-gouvernementale ALIMA, The Alliance for International Medical Action.

La stratégie OptiMA consiste à prendre en charge la malnutrition aiguë sévère et de la malnutrition aiguë modérée des enfants âgés de 6 à 59 mois avec un PB inférieur à 125 mm ou présentant des œdèmes nutritionnels, au sein dans un programme unique, en utilisant un seul traitement nutritionnel, l'ATPE, avec un dosage progressivement réduit au fur et à mesure que le poids et le PB de l'enfant augmente. Cette stratégie pourrait permettre d'augmenter l'accès au traitement et de traiter les enfants à un stade plus précoce en optimisant l'allocation des coûts avec la même efficacité clinique. Après avoir été testée dans le cadre d'un essai pilote preuve de concept au Burkina-Faso, la stratégie OptiMA a été comparé au protocole national standard de la République Démocratique du Congo dans le cadre du partenariat entre l'équipe IDLIC de l'Inserm à Bordeaux et l'ONG ALIMA avec comme principal co-investigateur le Programme National Nutrition en RDC.

Nous avons mené un essai contrôlé randomisé ouvert, de non-infériorité, en République démocratique du Congo. L'essai comportait deux analyses principales de non-infériorité. Pour la première, des enfants âgés de 6 à 59 mois souffrant de malnutrition aiguë présentant un périmètre brachial (PB) inférieur à 125 mm ou des œdèmes nutritionnels, ont été randomisés (1:1), à l'aide d'un logiciel spécialement développé à cet effet et en utilisant une randomisation par blocs de tailles variables (la taille est restée confidentielle), soit à la stratégie standard actuelle (un programme pour la malnutrition aiguë sévère utilisant des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi [ATPE] avec une dose croissante en fonction du poids et d'autres aliments complémentaires prêts à l'emploi [ASPE] à dose fixe pour la malnutrition aiguë modérée), soit à la stratégie OptiMA (un seul programme pour la malnutrition aiguë sévère et la malnutrition aiguë modérée utilisant les ATPE à une dose décroissante



en fonction du PB et du poids). Le critère de jugement principal était une issue favorable à 6 mois, définie par les critères suivants : le fait d'être en vie, de ne pas souffrir de malnutrition aiguë selon les critères d'inclusion dans l'essai et sans nouvel épisode de malnutrition aiguë pendant la période d'observation de 6 mois. Le critère de jugement principal a été analysé en intention de traiter (ITT) (tous les enfants) et en per protocol (PP) (participants à qui l'on avait prescrit au moins 4 semaines d'ATPE, qui avaient reçu au moins 90 % de la quantité totale d'ATPE qu'ils étaient censés recevoir conformément au protocole, ou à qui l'on avait prescrit des ASPE pendant au moins 4 semaines [c'est-à-dire au moins 28 sachets d'ASPE], et qui avaient un intervalle maximal entre deux visites de 6 semaines au cours des 6 mois de suivi dans l'essai). L'analyse de non-infériorité (marge 10%) devait être suivie d'une analyse de supériorité (marge 0%) si la non-infériorité était conclue. Entre le 22 juillet et le 6 décembre 2019, 912 enfants ont été randomisés ; après l'exclusion de 16 d'entre eux, 896 ont été inclus dans les analyses (446 dans le groupe standard et 450 dans le groupe OptiMA). Dans l'analyse en intention de traiter (ITT), 282 (63%) des 446 enfants du groupe standard et 325 (72 %) des 450 enfants du groupe OptiMA ont présenté une issue favorable (différence -9-0 %, IC 95 % -15-9 à -2-0). Dans l'analyse PP, 161 (61%) enfants du groupe standard et 291 (74%) enfants du groupe OptiMA ont présenté une issue favorable (-13-2%, -21-6 à -4-9). La rechute est survenue chez 235 participants de la population incluse dans les analyses en ITT (135 dans le groupe standard vs 100 dans le groupe OptiMA). Sur ces 235 épisodes, 194 ont été résolus dans les 6 mois (98 vs 96) et 41 ne l'étaient pas encore à 6 mois (37 vs 4). Le nombre [coût en dollars américains] de sachets distribués par bras était 45 637 [12 753 USD] sachets d'ATPE ou ASPE dans le groupe standard et 37 035 [10 374 USD] sachets d'ATPE dans le groupe OptiMA. L'analyse principale montre que la stratégie OptiMA n'était pas seulement non-inférieure à la stratégie standard mais supérieure. Un programme unique utilisant un seul produit a permis de traiter 29% supplémentaire tout en fournissant 19% de produit nutritionnel en moins du fait de la réduction progressive du dosage et a mené le groupe à un meilleur statut nutritionnel évalué 6 mois après l'inclusion. Cela reflète une situation mondiale actuelle où les programmes pour la prise en charge de la malnutrition aiguë modérée sont encore moins fonctionnels que les programmes pour la malnutrition aiguë sévère.

Pour la deuxième analyse de non-infériorité restreinte à la population des enfants présentant une malnutrition aiguë sévère à l'inclusion, des enfants âgés de 6 à 59 mois et présentant un PB inférieur à 115 mm ou un indice poids pour taille (P/T Z) inférieur à -3 z score ou des œdèmes nutritionnels ont été randomisés (ratio 1:1) à l'aide du même logiciel contenant les listes de randomisation stratifiées sur la de gré de sévérité de la malnutrition aiguë soit à la stratégie standard, soit à la stratégie OptiMA. Le critère de jugement principal pour cette analyse était la proportion d'enfants guéris mesurée au cours des 6 mois de suivi dans l'essai, définie comme la combinaison des critères suivants pendant deux semaines consécutives après un minimum de 4 semaines de traitement: température axillaire inférieure à 37, 5°C, absence d'œdèmes et amélioration anthropométrique (PB de 125 mm ou plus ou P/T Z de -1-5 ou plus). Le critère de jugement a été analysé en ITT et en PP (participants ayant reçu une prescription minimale de 4 semaines d'ATPE, ayant reçu au moins 90% de la quantité totale de d'ATPE qu'ils étaient supposés recevoir selon le protocole, et avec un intervalle maximal de 6 semaines entre deux visites

au cours du suivi). La marge de non-infériorité était de 10%. Entre le 22 juillet 2019 et le 20 janvier 2020, 491 enfants ont été randomisés. Après l'exclusion de 9 d'entre eux, 482 ont été inclus dans les analyses (240 dans le groupe standard et 242 dans le groupe OptiMA). Dans l'analyse en ITT, 234 (98%) enfants du groupe standard et 231 (96%) enfants du groupe OptiMA ont guéri (différence 2-0%, IC 95% -2-0% à 6-4%). Dans l'analyse PP, 234 (98%) enfants dans le groupe standard et 228 (97%) dans le groupe OptiMA ont guéris (différence 1-3%, 95% CI -2-3% à 5-1%). Le temps médian de guérison était de 28 jours dans le groupe standard et de 43 jours dans le groupe OptiMA ( $p < 0.0001$ ). Lors de la visite de guérison, le gain de poids médian depuis l'inclusion était plus faible dans le groupe standard (+1 220 g) que dans le groupe OptiMA (+1 400 g ;  $p=0,0003$ ). À 6 mois, 131 enfants avaient rechuté vers la malnutrition aiguë modérée (87 dans le groupe standard et 51 dans le groupe OptiMA) après avoir été exempts de malnutrition aiguë lors d'une visite antérieure et 25 enfants avaient rechuté vers la malnutrition aiguë sévère (12 dans le groupe standard et 13 dans le groupe OptiMA). Parmi les premiers, ceux qui ont rechuté dans la malnutrition aiguë modérée, 43 étaient toujours affectés à 6 mois (32 dans le groupe standard et 11 dans le groupe OptiMA), reflétant la proportion plus élevée d'enfants présentant un MUAC inférieur à 125 mm dans le groupe standard (15% vs 5%,  $p=0,0004$ ). La période d'observation des rechutes était de 20 semaines dans chaque groupe. À 6 mois, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes de médiane de l'indice P/T, taille pour âge ou poids pour âge, de taux d'hospitalisation, de mortalité ou de taux de rechute vers un nouvel épisode de malnutrition aiguë sévère. Au total, et le nombre [coût en dollars américains] de sachets d'ATPE distribués par groupe était de 42 896 [12 012 USD] et 23 267 [6 510 USD] dans les groupes Standard et OptiMA respectivement, entre l'inclusion et la fin de suivi de suivi dans l'essai soit 46% d'ATPE prescrits en moins dans le groupe OptiMA.

Ces deux analyses de non-infériorité montrent que la stratégie OptiMA était supérieure dans la population des enfants avec une malnutrition aiguë et non inférieure dans la population des enfants avec une malnutrition aiguë sévère. Dans les deux populations, nous avons trouvé plus d'enfants de rechute et de rechute non résolues à 6 mois dans le groupe standard, ce qui suggère que le traitement de la malnutrition aiguë au sein d'un programme unique utilisant un seul produit a permis de traiter plus rapidement les enfants qui ont rechuté. Les analyses secondaires montrent que la réduction du dosage de l'ATPE n'est pas délétère d'un point de vue clinique et suggèrent que la stratégie dans sa globalité pourrait être coût-efficace par rapport à la stratégie standard.

Nos résultats et ceux d'autres essais portant sur une autre stratégie simplifiée basée sur les mêmes principes de programme unique et de traitement unique pour tous les enfants avec un PB inférieur à 125mm avec un dosage réduit davantage simplifié (2 sachets/jour d'ATPE pour les sévères et 1 sachet/jour pour les modérés) conduits au Kenya, en Soudan du Sud, et en Sierra-Léone et ceux d'un autre essai mené au Burkina-Faso parmi les cas sévères suggèrent qu'il est sûr et bénéfique de traiter des enfants avec un MUAC < 125 mm ou des œdèmes et des enfants avec une malnutrition aiguë sévère avec un dosage de l'ATPE diminuant au fur et à mesure que l'enfant récupère. Ces résultats démontrent la sécurité et les avantages d'une approche qui pourrait augmenter

considérablement l'accès au traitement pour des millions d'enfants souffrant de malnutrition aiguë en Afrique subsaharienne.

Afin d'évaluer les effets communautaires de la stratégie OptiMA, nous envisageons de mener une étude comprenant une enquête transversale répétée (début d'étude, pendant le pic de malnutrition et après un an de programme) pour comparer la couverture de traitement et la prévalence de la malnutrition aiguë sévère dans la communauté de façon répétée et une cohorte longitudinale pour comparer l'incidence de la malnutrition aiguë sévère parmi les enfants avec une malnutrition aiguë modérée pendant un an dans des aires de santé couvertes par la stratégie OptiMA et d'autres couvertes par un programme standard. Cette étude fournirait des résultats majeurs sur l'impact de la stratégie simplifiée et optimisée OptiMA au niveau communautaire et apporterait des preuves complémentaires solides aux décideurs pour la mise à l'échelle d'une stratégie nutritionnelle simplifiée et optimisée.

**Mots clés :** malnutrition aiguë, malnutrition aiguë modérée, malnutrition aiguë sévère, aliment thérapeutique prêt à l'emploi, essai clinique randomisé, République Démocratique du Congo, stratégie simplifiée, guérison, rechute, non-infériorité, traitement.

## I. Etat des connaissances

### A. La malnutrition : généralités

#### 1. Principes de définitions des déficits anthropométriques

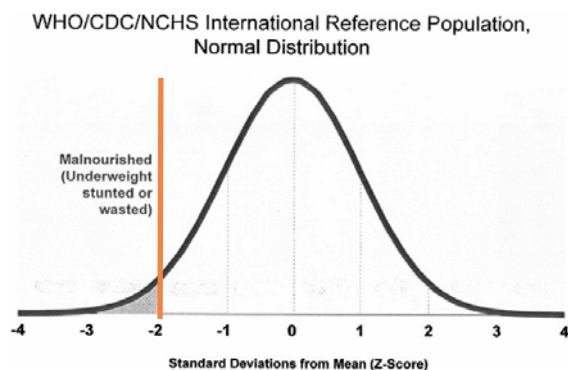
La « malnutrition » est un terme générique qui désigne un déséquilibre entre la quantité de nutriments absorbés par le corps et la quantité de nutriments requis par celui-ci.

La malnutrition sous toutes ses formes englobe les affections liées à une insuffisance d'apports nutritifs ou dénutrition et celles liées à un excès d'apports nutritifs par rapport aux besoins de l'organisme (surpoids, obésité, maladies non transmissibles liées à l'alimentation telles que les cardiopathies, le diabète et certains cancers).

L'organisation mondiale pour la santé (OMS) distingue 4 grands types de dénutrition:

- Le retard de croissance ou malnutrition chronique,
- L'émaciation ou malnutrition aiguë,
- L'insuffisance pondérale,
- Les carences en vitamines et en minéraux (1).

Pour définir le retard de croissance, l'émaciation et l'insuffisance pondérale, on utilise les mesures de la taille, du poids à partir desquelles des indices anthropométriques sont construits et comparés à des normes de croissance de référence définies par l'OMS. Ceux-ci permettent également d'apprécier l'état global de la santé et la survie. Nous verrons plus loin que tous les indices anthropométriques en deçà des normes de croissances sont associés à un plus grand risque de mortalité dont l'ampleur varie selon le type et le degré de la malnutrition.



**Figure 1** : Seuil de Z score des indices anthropométriques par rapport à la médiane de la population de référence (source : OMS)

Chez l'enfant, les indices anthropométriques poids pour taille (P/T), taille pour âge (T/A) et poids pour âge (P/A) sont les plus utilisés pour catégoriser les différents types de malnutrition. Ils sont exprimés sous forme de Z score ou score d'écart-type. Le Z score correspond à l'écart entre une valeur individuelle et la médiane de la population de référence, divisée par l'écart-type de la population de référence (

Figure 1). Les seuils habituellement utilisés sont Z score -3, -2, -1 (2).

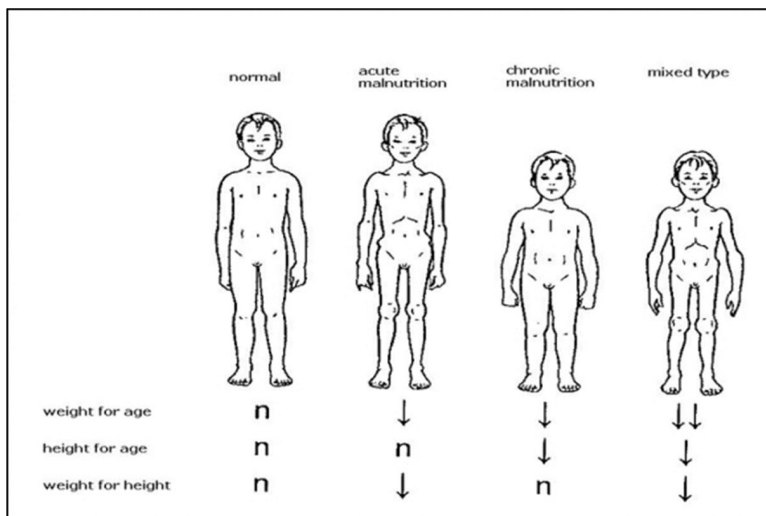
Les normes de croissance de référence ont été mises à jour en 2006 par l’OMS, à partir d’une population de référence représentative au niveau mondial d’enfants ayant grandi dans un contexte jugé propice à leur bon développement. L’OMS a mené, de 1997 à 2003, une étude longitudinale pour décrire la croissance des enfants, dans six pays différents (Brésil, Etats-Unis d’Amérique, Ghana, Inde, Norvège et Oman), auprès d’enfants dont les mères acceptaient de suivre les recommandations de l’OMS en matière d’alimentation (allaitement exclusif ou prédominant pendant au moins 4 mois, diversification alimentaire à 6 mois, poursuite de l’allaitement jusqu’à 12 mois minimum), de soins pédiatriques fondamentaux et d’absence de tabagisme maternel. Les résultats ont montré que les enfants ayant grandi dans cet environnement favorable et nourris suivant les recommandations de l’OMS avaient, jusqu’à l’âge de 5 ans, une croissance en poids et en taille similaire à travers le monde, malgré la diversité ethnique des populations. Au sein de cette population de référence, 95% des mesures anthropométriques étaient comprises entre -2 et + 2 écarts-types autour de la médiane ce qui a permis de définir les degrés de gravité des différents types de dénutrition par rapport à cette population de référence (3). Ainsi, les enfants souffrant de "retard de croissance", de « malnutrition aiguë » et/ou d’« insuffisance pondérale » présentent respectivement un indice taille pour âge (T/A), poids pour taille (P/T) et/ou poids pour âge (P/A) inférieurs à -2 Z score par rapport aux normes de croissance adoptées en 2006 (**Tableau 1**).

**Tableau 1.** Type de dénutrition selon l’OMS (*Source : par l’auteur*)

	Retard de croissance ou malnutrition chronique	Emaciation ou malnutrition aiguë	Insuffisance pondérale
Définition OMS	Indice taille pour âge <-2 Z score	Indice poids pour taille <-2 Z score	Indice poids pour âge <-2 Z score

De façon sommaire, les enfants présentant un retard de croissance sont petits pour leur âge mais ont un poids normal pour leur âge et pour leur taille. Ceux souffrant de malnutrition aiguë ont connu une croissance linéaire normale et peuvent être grands pour leur âge, mais sont trop minces par rapport à leur taille. Les enfants qui présentent une insuffisance pondérale ont un poids insuffisant par rapport à leur âge, mais

ne sont pas assez petits pour passer le seuil du retard de croissance ou assez minces pour passer le seuil de l'émaciation.



Nous n'aborderons pas, dans le cadre de cette thèse, les problèmes liés au problème croissant du surpoids et de l'obésité chez l'enfant mais il est important de savoir que la plupart des pays à faibles et moyens revenus sont affectés par le double fardeau de la malnutrition qui désigne la coexistence des différents types de dénutrition et du surpoids, de l'obésité ou des maladies non transmissibles liées aux excès alimentaires. Une série d'articles spécifiques au double fardeau de la malnutrition a été publiée dans le Lancet en 2020 et montre que les continents africains et asiatiques sont principalement concernés (4).

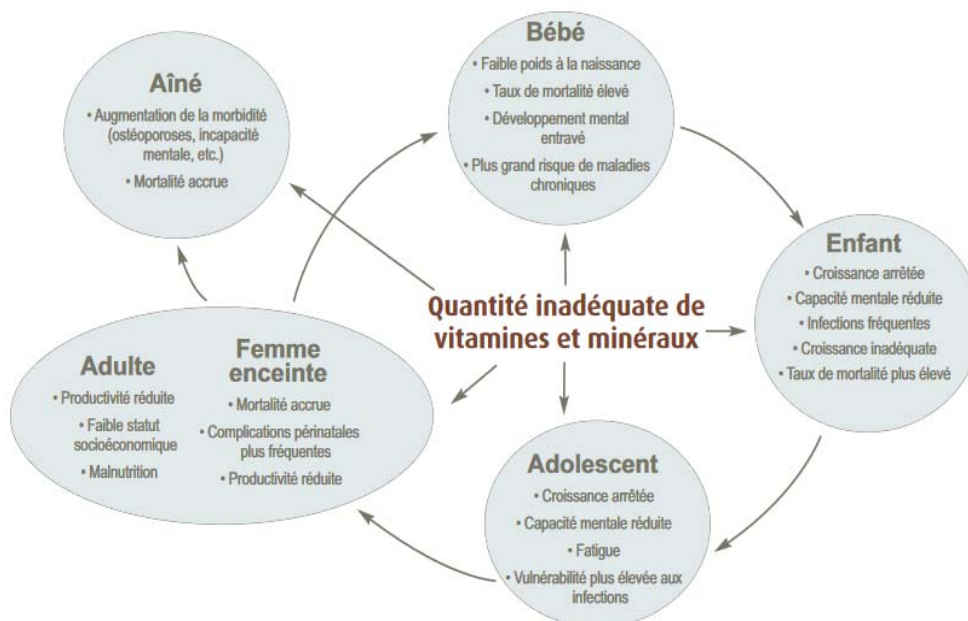
### **La malnutrition protéino-énergétique**

La malnutrition de type dénutrition en dehors des carences en micronutriments était d'abord désignée par le terme « malnutrition protéino-calorique ». Les premières classifications et définitions chez l'enfant étaient basées sur l'indice poids pour âge et sur des caractéristiques cliniques mais cet indice a été délaissé face aux difficultés de connaître l'âge des enfants et aussi car il ne distinguait pas les épisodes de dénutrition passés ou aigus. Depuis les années 70, on utilise l'indice taille pour l'âge pour définir le retard de croissance lorsque l'âge est disponible et l'indice poids pour taille pour définir l'émaciation (5). On estime que l'indice taille pour âge donne une image de l'histoire nutritionnelle passée caractérisée par une croissance linéaire réduite et que l'indice poids pour taille reflète l'état nutritionnel actuel indépendamment de l'âge. Comme ces indices mesurent des états nutritionnels différents, il a été convenu de les distinguer et de les associer à des terminologies différentes. La malnutrition protéino-calorique chez l'enfant est catégorisée depuis en deux principales affections (5) : le retard de croissance et la malnutrition aigüe selon divers degrés.

Toutes les formes de dénutrition ont un certain nombre de déterminants communs et peuvent coexister chez un même enfant. Cette thèse traite en particulier de la prise en charge de la malnutrition aiguë chez les enfants âgés de 6 à 59 mois en Afrique sub-saharienne, et plus particulièrement dans la province du Kasai située au centre de la République Démocratique du Congo (RDC). Mais avant de se concentrer sur la malnutrition aiguë, nous allons aborder quelques notions générales sur les carences en micronutriments, le retard de croissance et l'insuffisance pondérale.

## 2. Les carences en micronutriments

Les vitamines, les minéraux et oligo-éléments sont des micronutriments. Ils n'apportent pas d'énergie calorique mais ils sont cependant indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Ils jouent un rôle important dans le bon développement physique, intellectuel et le fonctionnement des systèmes nerveux, cardiovasculaire et immunitaire notamment. Ils sont actifs à très faibles doses. Un apport insuffisant en micronutriments peut engendrer des effets néfastes pour la santé tout au long du cycle de la vie comme illustré **Figure 2**.



**Figure 2. Conséquences des carences en vitamines et en minéraux pendant le cycle de la vie** (Source : FAO 2009)

Les déficiences en vitamine A, zinc et fer représentent de loin la plus grande charge de morbidité restante parmi les micronutriments chez les enfants (6).

### **a. Les carences en vitamine A**

Un apport alimentaire insuffisant en vitamine A sur une période prolongée affecte surtout les yeux et peut conduire à la cécité par destruction de la cornée. Pendant les dernières décennies, la xérophtalmie qui désigne les différents effets de la carence en vitamine A sur les yeux, a particulièrement frappé les enfants des familles pauvres d'Asie consommant surtout du riz (Bangladesh, Inde, Indonésie, Philippines) et dans certaines régions d'Afrique (Burkina Faso, Ethiopie, Malawi, Mozambique et Zambie). En Afrique de l'Ouest, la prévalence est restée faible, en partie grâce à la richesse en bêta-carotène de l'huile de palme, largement consommée. En Amérique, la xérophtalmie sévit surtout en Haïti et dans le Nordeste brésilien ainsi que dans des régions pauvres d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud. Le Sommet mondial pour les enfants de 1989 et la Conférence internationale sur la nutrition de 1992 ont plaidé pour l'élimination de la carence en vitamine A (7). Le rapport mondial de 2009 sur l'appel à l'action pour vaincre les carences en vitamines et en micronutriments rappelle que la vitamine A a également une puissante capacité de stimuler le système immunitaire. Il a été recommandé dès lors, de supplémenter en vitamine A deux fois par an, les enfants de 6 mois à 5 ans dans les zones endémiques. La prévention repose sur la sécurité alimentaire, les soins familiaux et les soins de santé (8). Une récente revue systématique paru en 2017 mentionne une réduction de 12% (95% CI 7–17) de la mortalité des 6-59 mois toutes causes confondues et une réduction de 12% (95% CI 2-21) de la mortalité spécifique liée à la diarrhée grâce à la supplémentation en vitamine A (9). De nos jours, le statut en vitamine A s'est amélioré mais la prévalence de la déficience en vitamine A persiste à des taux élevés en Asie du Sud (44%) et en Afrique sub-saharienne (ASS) (48%) chez les enfants (6).

### **b. Les carences en zinc**

Le zinc favorise l'immunité, la résistance aux infections, la croissance et le développement du système nerveux. Des études ont montré que l'administration de zinc réduit de 6% le taux de mortalité infantile, de 27% l'incidence des diarrhées et de 15% l'incidence des infections graves des voies respiratoires chez les enfants. Les carences en zinc sont courantes dans les pays d'Afrique sub-saharienne, elle toucherait environ la moitié des enfants dans les pays à revenus faibles ou moyens. Il est établi que la supplémentation en zinc est une méthode très rentable de lutte contre les maladies diarrhéiques, elle aide à prévenir la maladie et la durée des épisodes de diarrhées et pourrait réduire l'incidence de la pneumonie de 13% (IC 95% 6-19). Cet effet serait plus important chez les enfants malnutris et s'observe principalement dans les populations avec des taux élevés de carence en zinc (6).

En 2008, lors du Consensus de Copenhague, un panel d'experts économistes dont cinq lauréats du Prix Nobel ont étudié 30 options d'investissement en matière de développement. L'administration de suppléments de vitamine A et de zinc aux enfants, a été jugé comme étant le meilleur rendement sur investissement. Au niveau mondial, un investissement annuel de 60 M\$US en suppléments combinés de vitamine A et de zinc rapporterait des bénéfices d'une valeur de plus de 17 \$US par dollar investi (8).



### c. Les carences en fer

Le fer aide à produire l'hémoglobine, le constituant principal des globules rouges du sang qui véhicule l'oxygène jusqu'aux muscles et au cerveau. L'apport en fer est donc essentiel pour le développement moteur et cognitif de l'enfant, ainsi que pour l'activité physique chez tous les êtres humains. Lorsque les niveaux de fer sont trop faibles, le corps fabrique trop peu de globules rouges et l'individu est atteint d'anémie. L'anémie est associée à un faible développement cognitif et moteur (8). Les carences en fer sont la principale cause de l'anémie mais le paludisme et les infections parasitaires sont aussi des déterminants conséquents de l'anémie dans les zones endémiques. En Afrique sub-saharienne, la prévalence de l'anémie concerne de la moitié à plus de deux tiers des enfants selon les pays, en 2019, d'après l'OMS (10). La supplémentation en fer des enfants âgés de 1 à 59 mois dans les pays à revenus faibles ou moyens, entraîne une réduction du risque d'anémie de 45% (IC 95% 30-56) mais n'a pas d'incidence sur l'amélioration du retard de croissance ou de l'émaciation (11).

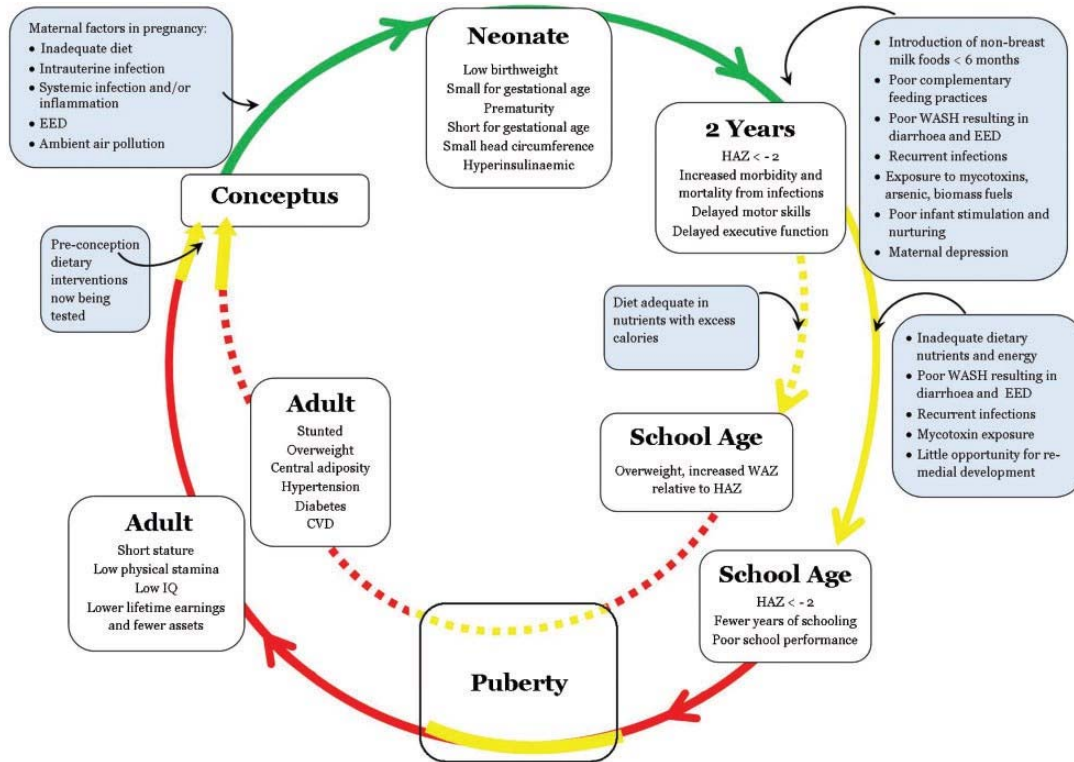
### 3. Le retard de croissance

Comme vu plus haut, le retard de croissance (stunting en anglais) est défini par un indice taille pour âge inférieur à - 2 Zscore des normes de croissance de l'enfant selon l'OMS. On distingue le retard de croissance sévère (taille pour âge < -3 Z) et le retard de croissance modéré (taille pour âge entre -3 et -2 Z). Le retard de croissance est également désigné par me terme « malnutrition chronique ». Ces deux termes seront utilisés de façon équivalente au cours de ce manuscrit.

Le retard de croissance résulte de carences chroniques en macro et micronutriments. Les macronutriments fournissent les calories, c'est-à-dire l'énergie ; ce sont les lipides, les glucides et les protéines. Le retard de croissance peut être initié ou exacerbé par des infections entériques répétées, une mauvaise hygiène en général et des pratiques de soins inadéquates spécialement au cours des 1000 premiers jours de la vie qui correspondant à la période comprise entre la grossesse et les deux premières années de la vie (12-14). Les principales causes et séquelles à court, moyen et long terme du retard de croissance sont résumées par Prendergas et Humphrey en 2014 **Figure 3**, plus bas (14). Des études ont montré que la diarrhée est la maladie infectieuse la plus associée au retard de la croissance linéaire. On sait aussi qu'il peut commencer in utero (retard de croissance intra-utérin), en lien avec à une malnutrition maternelle, et entraîner un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Le paludisme pendant la grossesse est également associé à un retard de croissance intra-utérin et augmente le risque de décès chez l'enfant. La malnutrition chronique entraîne un retard ou une diminution du développement physique, neurocognitif et physiologique, accroît la susceptibilité aux maladies, diminue la réponse aux vaccins oraux et expose davantage l'enfant aux risques de morbidité et de mortalité, et à long terme, à un risque accru de maladies dégénératives comme le diabète. Comme conséquence sociale, on relève notamment une scolarisation moins longue, de moins bons résultats scolaires au cours de l'enfance et de l'adolescence et une baisse de la capacité productive.

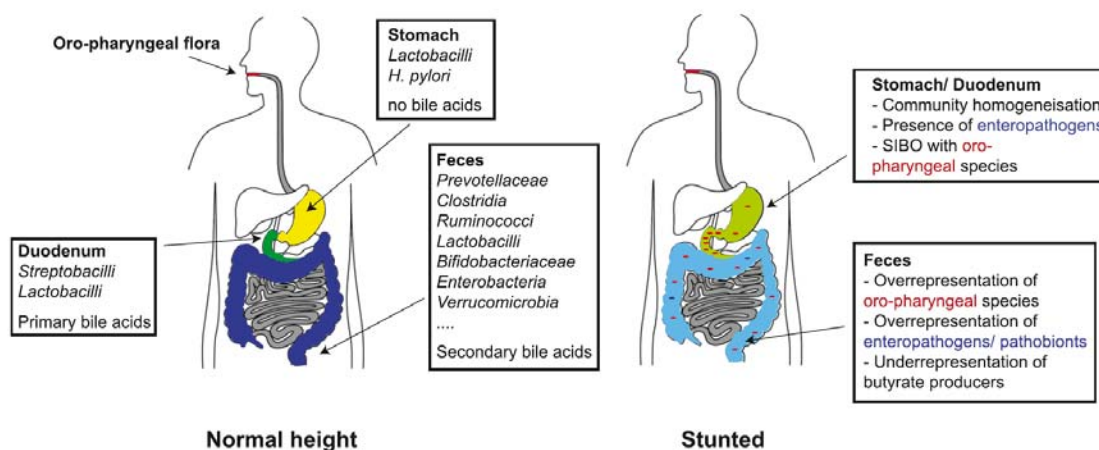
Le retard de croissance a également des effets à long terme au niveau sociétal. La Banque mondiale estime qu'une diminution de 1% de la taille de l'adulte imputable à un retard de croissance pendant l'enfance est associée à une perte de 1,4% de la productivité économique (15).

**Figure 3. Le syndrome du retard de croissance** (Source : Prendergas et Humphrey, *Paediatrics and International Child Health* 2014)



**La voie verte** désigne la période comprise entre la conception et 2 ans ("les 1000 premiers jours") lorsque le retard de croissance et probablement toutes les pathologies associées sont les plus sensibles aux interventions ou peuvent être évitées par celles-ci. **La voie jaune** désigne les périodes entre l'âge de 2 ans et le milieu de l'enfance, ainsi que la poussée de croissance de l'adolescent, au cours desquelles un certain rattrapage linéaire, bien que les effets de ces périodes sur d'autres composantes du syndrome de retard de croissance (par exemple, la cognition et la fonction immunitaire) soient moins clairs. Le court chemin jaune avant le Conceptus reflète les preuves que les interventions diététiques ciblant les femmes souffrant d'un retard de croissance pendant la période précédant la conception sont efficaces et améliorent les résultats des naissances. **Le chemin rouge** indique les périodes où le syndrome de retard de croissance ne semble pas répondre aux interventions. **Les cases bleues** énumèrent les facteurs causaux ou aggravants spécifiques à l'âge. Les encadrés blancs décrivent les résultats communs par âge. Entre l'âge de 2 ans et l'âge adulte, les trajectoires divergent pour indiquer : en pointillé, un enfant souffrant d'un retard de croissance dont l'environnement devient plus riche avec un accès abondant à la nourriture, ce qui entraîne une prise de poids excessive ; en trait plein, un enfant souffrant d'un retard de croissance dont l'environnement reste limité en ressources/insécurité alimentaire. Environmental enteric dysfunction (EED).

Par ailleurs, le retard de croissance est également lié à des problèmes immunitaires et d'inflammation chronique de l'intestin dont on ne connaît pas encore tous les mécanismes physiopathologiques. Le syndrome appelé entéropathie environnementale pédiatrique est défini comme étant un trouble subclinique acquis de l'intestin grêle, se manifestant par une atrophie villositaire, une perméabilité accrue et une inflammation des muqueuses de l'intestin, qui survient chez les jeunes enfants vivant dans des environnements insalubres. Il est associé au retard de croissance et à une exposition continue à la contamination par des germes fécaux-oraux suggérant un cercle vicieux entre dénutrition et infection (15,16). Les entéropathogènes sont considérés comme les principaux germes responsables de l'inflammation intestinale. Cependant, une étude (17) comparant des échantillons duodénaux, gastriques et fécaux d'enfants souffrant d'un retard de croissance a montré également un décroisement microbien du tractus oropharyngé vers le tractus gastro-intestinal comme représenté sur le schéma ci-dessous **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, jusqu'alors inconnu, et ceci, dans deux populations géographiquement, génétiquement et nutritionnellement divergentes (Madagascar et République Centrafricaine).



**Figure 4. Schéma de la décompartmentalisation du tractus gastro-intestinal observée dans le contexte du retard de croissance (Source : Vonaesch et al., Proceedings of the National Academy of Sciences 2018)**

Note figure 4 : (A gauche) La compartimentation gastro-intestinale est indiquée telle que décrite dans la littérature pour les enfants sans retard de croissance. (A droite) La décompartmentalisation observée et les changements associés chez les enfants souffrant d'un retard de croissance sont représentés (Vonaesch et al., PNAS, 2018)

En d'autres termes, les bactéries orales surreprésentées dans l'intestin grêle et le côlon pourraient être une caractéristique générale du retard de croissance et sont susceptibles de jouer un rôle majeur dans sa physiopathologie. Mieux comprendre la pathophysiologie et la physiopathologie du retard de croissance pourrait conduire à des changements majeurs dans la façon dont le syndrome est traité. Comme le souligne Pascale Vonaesch, auteur de cette étude « Avec une prise en charge classique, c'est-à-dire en apportant des micronutriments, en traitant les infections sous-jacentes et en donnant à l'enfant une alimentation équilibrée et abondante, on ne peut corriger que 30% des retards de croissance. Il semble donc vraiment exister des phénomènes que l'on n'a pas encore élucidés ».

Après avoir été négligé pendant de nombreuses années, le retard de croissance est désormais considéré comme une priorité sanitaire mondiale majeure. En 2012, l'Assemblée mondiale de la santé définit l'objectif de réduire le retard de croissance de 40 % entre 2010 et 2025. Pour réduire le retard de croissance, il est essentiel d'agir sur la période des 1000 jours qui s'étend du début de la grossesse à l'âge de 2 ans par une approche multisectorielle. Ceci afin de permettre l'accès à des soins prénataux et postnataux adéquats, de favoriser des pratiques d'allaitement maternel, une qualité adéquate du régime alimentaire de l'enfant par une plus grande diversité alimentaire, d'assurer la prévention des infections par l'adoption de pratiques d'hygiène, d'une source d'eau non contaminée et du prix abordable du savon (condition socioéconomique), et l'accès à des soins curatifs appropriés en cas de maladie (18).

#### **4. L'insuffisance pondérale**

L'insuffisance pondérale à la naissance est définie par l'OMS comme un poids de naissance de moins de 2 500 g, quel que soit l'âge gestationnel du nouveau-né. Un enfant de faible poids à la naissance est exposé à un risque de morbidité et de mortalité plus élevé et est également plus susceptible de développer ultérieurement des maladies non transmissibles comme le diabète et l'hypertension.

Après la naissance, l'insuffisance pondérale est mesurée par l'indice poids pour âge et définie comme un poids pour l'âge inférieur à - 2 Zscore des normes de croissance de l'enfant de l'OMS Tableau 1. Un enfant en insuffisance pondérale peut présenter un retard de croissance et souffrir d'émaciation ou souffrir de l'une ou l'autre des affections. Cet indice ne permet pas de faire la distinction entre les deux. L'indice poids pour âge n'est actuellement pas utilisé dans les programmes de routine de prise en charge de la malnutrition mais il est resté largement utilisé dans les programmes de surveillance, de promotion de la santé et comme indicateur de croissance des enfants. Il reste très utilisé dans les enquêtes épidémiologiques en population.

#### **5. La malnutrition aigüe**

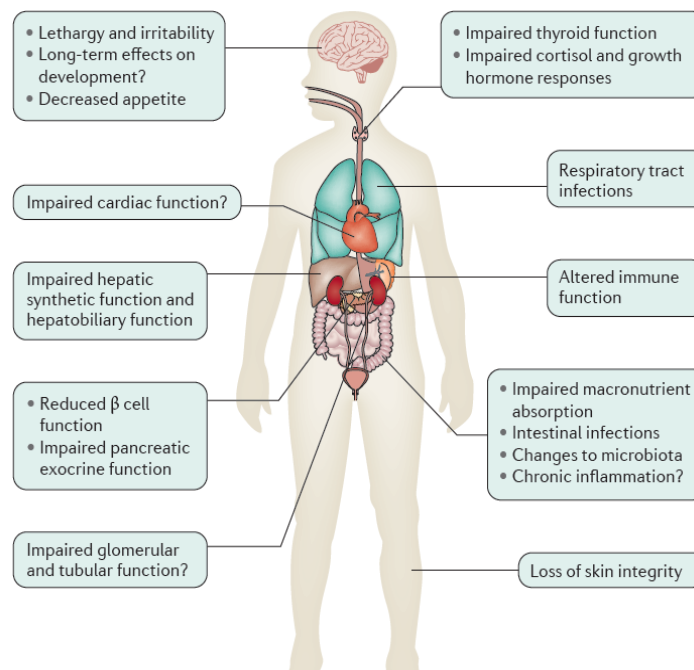
Le terme « malnutrition aigüe » ou « wasting » en anglais fait référence à l'émaciation ou à une cachexie définie par l'OMS par un rapport poids pour taille inférieur à -2 Z score de la norme de référence (2006) et à la forme œdémateuse de la malnutrition aigüe sévère ou maladie du kwashiorkor que nous aborderons plus bas. Contrairement à la malnutrition chronique, la malnutrition aigüe s'installe rapidement du fait d'une insuffisance importante et brutale d'apports caloriques et nutritifs ou suite à une maladie infectieuse causant une perte de poids.

Elle est caractérisée par des pertes tissulaires et d'autres anomalies physiologiques. La perte de masse grasseuse et la fonte musculaire sont causées par des apports insuffisants en protéines et en énergies caloriques. En effet, après plusieurs jours de jeûne, on observe une diminution des réserves de graisses

disponibles dans le tissu adipeux et une décomposition des protéines myofibrillaires en acides aminés qui se transforment en glucose pour maintenir les processus métaboliques essentiels. Donc, lorsque les graisses corporelles ont été épuisées, les protéines myofibrillaires sont largement dégradées et une fonte musculaire s'installe.

Plusieurs mécanismes cellulaires tels que la libération de cytokines (substances impliquées dans la régulation des fonctions immunitaires, dans l'hématopoïèse (formation des cellules sanguines) telles que les interleukines, les interférons, les facteurs de nécrose des tumeurs), l'autophagie (mécanisme cellulaire qui consiste en la dégradation partielle du cytoplasme de la cellule par des composants propres de la cellule), peuvent entraîner une réduction de l'appétit et des effets cataboliques directs sur les muscles squelettiques et le tissu adipeux. On observe au stade de sévérité, comme représentée Figure 5, une baisse de l'immunité, une altération des fonctions gastro-intestinales, pulmonaires, cutanées, endocriniennes, pancréatiques et du métabolisme des macronutriments, une diminution de la fonction thyroïdienne. On constate également une baisse de la concentration de la leptine qui reflète la perte du tissu adipeux (19). La leptine parfois dite « hormone de la satiété » est une hormone sécrétée par les cellules adipeuses qui envoie le signal de la satiété au cerveau. Elle permet de réguler les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété. C'est une hormone anorexigène qui a un rôle direct dans la fonction immunitaire, le métabolisme et la régulation de l'appétit. Par ailleurs, l'augmentation du stress oxydatif engendre la réduction de la production de l'énergie cellulaire ou ATP (adénosine triphosphate) et une altération de la fonction des cellules hépatiques, qui pourrait à des stades avancés conduire à des défaillances multi organiques.

Chez les enfants souffrant de malnutrition aigüe sévère, les pompes cellulaires qui maintiennent les niveaux de fluides, d'électrolytes tels que le sodium et le potassium et de substrats peuvent être altérées. On relève aussi une altération des fonctions hépatobiliaires et pancréatiques qui contribuent à une malabsorption des nutriments et favorisent les diarrhées. La malnutrition aigüe induit également une altération des villosités intestinales réduisant ainsi l'absorption intestinale en faveur de l'apparition de diarrhée osmotiques. On relève également une inflammation entérique subclinique et une perturbation du microbiote intestinal.

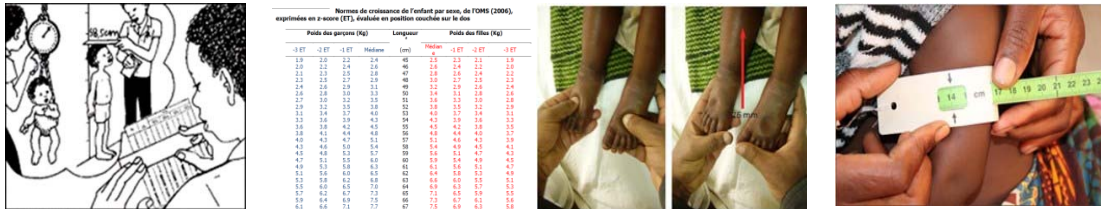


**Figure 5. Implication du système organique dans la malnutrition aigüe sévère** (Source : Bhutta et al., Nature Reviews 2017)

Une atrophie du muscle cardiaque a été observé à des degrés très avancés de la pathologie mais le lien entre une éventuelle altération de la fonction cardiaque et la malnutrition aigüe sévère n'est pas clairement établi. Les études évaluant la fonction rénale ont rapporté une altération de la filtration glomérulaire mais elles restent limitées. Les enfants souffrant de malnutrition aigüe sévère présentent des troubles de la fonction cérébrale et des changements comportementaux type irritabilité, apathie, des troubles du langage dont les mécanismes sous-jacents sont peu compris. Des effets sur le développement cérébral et l'apparition de troubles cognitifs à long terme ou les résultats scolaires sont peu documentés par rapport à la malnutrition chronique. Cependant, certaines études rapportent que les stimulations psycho-sensorielles améliorent le développement psychomoteur (19).

En résumé, la malnutrition aigüe est un problème fonctionnel dont les différentes déficiences organiques sont plus ou moins prononcées selon le stade de la maladie. Tous les mécanismes sous-jacents de ces dysfonctionnements organiques ne sont pas complètement élucidés. Il est difficile de mesurer directement toutes les atteintes organiques et ce d'autant plus dans le contexte des pays à revenus faibles.

Par conséquent, la malnutrition aigüe est détectée et catégorisée grâce à l'utilisation des mesures anthropométriques qui sont des indicateurs indirects et non des mesures directes de la malnutrition **Figure 6**. On utilise ainsi l'indice poids pour taille (P/T) (photo 1 et 2, Figure 6), la recherche des œdèmes nutritionnels (photo 3, Figure 6) et la mesure du périmètre brachial (PB) à l'aide d'une bande millimétrée (photo 4, Figure 6) pour évaluer l'état nutritionnel des enfants de 6 à 59 mois.



**Figure 6 : Détection et mesure de la malnutrition aigüe par le calcul de l'indice pour poids pour taille (photo 1 et 2), la recherche des œdèmes nutritionnels (photo 3) et la mesure du périmètre brachial (photo 4) (Source : adapté par l'auteur)**

Le PB et l'indice P/T sont deux indicateurs imparfaits utilisés comme proxy pour évaluer l'état nutritionnel, les catégoriser et les enfants et les admettre dans les programmes de prise en charge de la malnutrition aigüe. Le PB a été jugé simple à utiliser spécialement dans les contextes d'urgence, bon marché et plus acceptable pour les mères (21). Le code couleur permet d'indiquer si l'enfant présente une malnutrition aigüe au stade sévère (rouge), modéré (jaune) ou s'il ne présente pas de malnutrition aigüe (vert). Il permet d'orienter de façon simple et rapide les accompagnants et les soignants sur la conduite à tenir.

Un processus de consultations d'experts (19 spécialistes universitaires et 10 organisations opérationnelles) ayant pour objectif d'identifier les nouvelles connaissances sur l'utilisation du PB et de l'indice P/T dans le contexte des programmes nutritionnels et d'informer le groupe consultatif de l'OMS sur les directives en matière de nutrition a été lancé en février 2012. En conclusion, ce panel d'experts a recommandé le PB pour la recherche active des enfants nécessitant une prise en charge de la MAS, au niveau communautaire et au niveau des structures de santé. Si un enfant n'est pas identifié par le PB, l'indice P/T doit être mesuré lorsque cela est possible (capacité en termes de matériel, de temps et de ressources humaines formées) et sans mettre en danger d'autres services de santé essentiels, en particulier lorsqu'il existe des conditions cliniques pertinentes comme une émaciation sévère visible ou des facteurs contextuels (par exemple, une urgence aiguë ou prolongée où davantage d'enfants plus âgés sont pris en charge) (20).

L'OMS distingue deux degrés de malnutrition aigüe, la malnutrition aigüe modérée (MAM) et la malnutrition aigüe sévère (MAS) selon les seuils de P/T et PB présentés dans le Tableau 2 (21,22). Les enfants affectés par une MAS présentent un degré plus avancé de la maladie et ont un risque plus élevé de décès à court terme.

**Tableau 2. Classification de la malnutrition aigüe sévère et de la malnutrition aigüe modérée (adapté par l'auteur)**



Critères	Malnutrition aigüe sévère (MAS)	Malnutrition aigüe modérée (MAM)
Indice poids pour taille Z score	<-3	Entre -3 et <-2
Périmètre Brachial, mm	PB < 115	115 ≤ PB < 125
Œdèmes nutritionnels	Oui	Non

### La malnutrition aigüe sévère (MAS)

Les critères de définition de la MAS ont changé au cours du temps. Initialement basé sur l'indice P/T < -3 Z score calculé avec les références NCHS<sup>1</sup> de 1977, ou la présence d'œdèmes, le critère d'un PB < 110 mm a été ajouté en 2006, comme critère diagnostique indépendant de la MAS (23). Puis en 2009, les nouvelles normes de croissance établies en 2006 par l'OMS ont été recommandées pour le calcul de l'indice P/T et le seuil du PB a été augmenté à 115 mm pour identifier les enfants de 6 mois à 5 ans au stade de sévérité ayant une indication à un traitement nutritionnel thérapeutique (21).

La malnutrition aigüe sévère est catégorisée en deux principales formes : le marasme et le kwashiorkor. Le marasme fait référence à un enfant présentant une cachexie visible. Les signes cliniques les plus courants du marasme sont une apparence de maigreur avec dans sa forme extrême les côtes et os visibles, une peau flasque, fripée, une perte d'appétit. Le kwashiorkor est caractérisé par la présence d'œdèmes nutritionnels, une altération de la pigmentation cutanée, une apathie, une perte d'appétit, une irritabilité importante, un changement de la couleur des cheveux. L'enfant peut présenter au stade avancé un visage avec une peau craquelée, une dermatose de type desquamation.

### La maladie du Kwashiorkor

La présence d'œdèmes nutritionnels symétriques est caractéristique du kwashiorkor. Dans la classification internationale des maladies de l'OMS, CIM-10, le kwashiorkor est défini comme une malnutrition grave avec œdèmes nutritionnels et dépigmentation de la peau et des cheveux (24). Dans la pratique, un enfant est considéré comme atteint d'œdèmes nutritionnels ou kwashiorkor si un creux (une empreinte superficielle, on parle aussi d'œdèmes prenant le godet), reste marqué de façon bilatérale après avoir appuyé fermement avec le pouce au niveau des 3<sup>èmes</sup> et 4<sup>èmes</sup> tarse des deux pieds pendant 3 à 5 secondes **Figure 6**. Le degré de gravité des œdèmes nutritionnels est fonction de l'étendue des œdèmes sur le corps. Les œdèmes sont généralement classés selon 3 degrés de sévérité (+, ++, +++, **Tableau 3**). Des œdèmes symétriques sur les pieds et limités à la partie inférieure des jambes sont classés degré 1 ou +, étendue aux bras degré 2 ou ++. Dans les cas les plus avancés, les œdèmes peuvent se généraliser et affecter le visage, les mains, les bras et le tronc (degré 3 ou +++).

**Tableau 3. Codage du degré de sévérité des œdèmes nutritionnels** (Source : adapté par l'auteur)

<sup>1</sup> National Centre for Health Statistics



Degré de sévérité des œdèmes	Codage
<b>Léger:</b> œdèmes présents sur les deux pieds, limités à la partie inférieure des jambes	+
<b>Modéré:</b> présent sur les deux pieds et sur la partie inférieure des jambes et au niveau des bras	++
<b>Sévère:</b> généralisé, incluant les deux pieds, les jambes, les mains, les bras et le visage	+++

Le nom kwashiorkor dérive d'une expression *kwa ni oshi korkor* originaire d'une langue locale du Ghana qui signifie : la maladie qu'un enfant développe quand l'enfant suivant est né (25) car la naissance d'un nouvel enfant signifie souvent pour le premier l'interruption de l'allaitement au sein. Dans la langue Luganda (parlée en Uganda) le kwashiorkor est appelé *obwoosi*, ce qui signifie : l'enfant dont la mère est enceinte (26). Les œdèmes nutritionnels ont été décrits et associés à la malnutrition dans la littérature scientifique depuis plus de 80 ans. Dans un premier temps, on décrivait un régime monotone à base de maïs qui manquait d'acides aminés essentiels comme la lysine et le tryptophane chez des enfants atteints de kwashiorkor au Ghana (27). Malgré une connaissance de longue date du kwashiorkor, les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont toujours mal compris et les études longitudinales qui en recherchent les causes sont rares (19). La carence en protéines semble occuper une place d'importance primaire dans la physiopathologie du kwashiorkor mais plusieurs études ont ensuite remis en question cette hypothèse (28) et peu d'études ont identifié une carence nutritionnelle spécifique associée au développement de cette maladie ou de différences majeures dans la consommation des groupes d'aliments de ces enfants par rapport à ceux développant une malnutrition aigüe de type marasme (29). Certains enfants peuvent également présenter une forme combinée de kwashiorkor et de marasme.

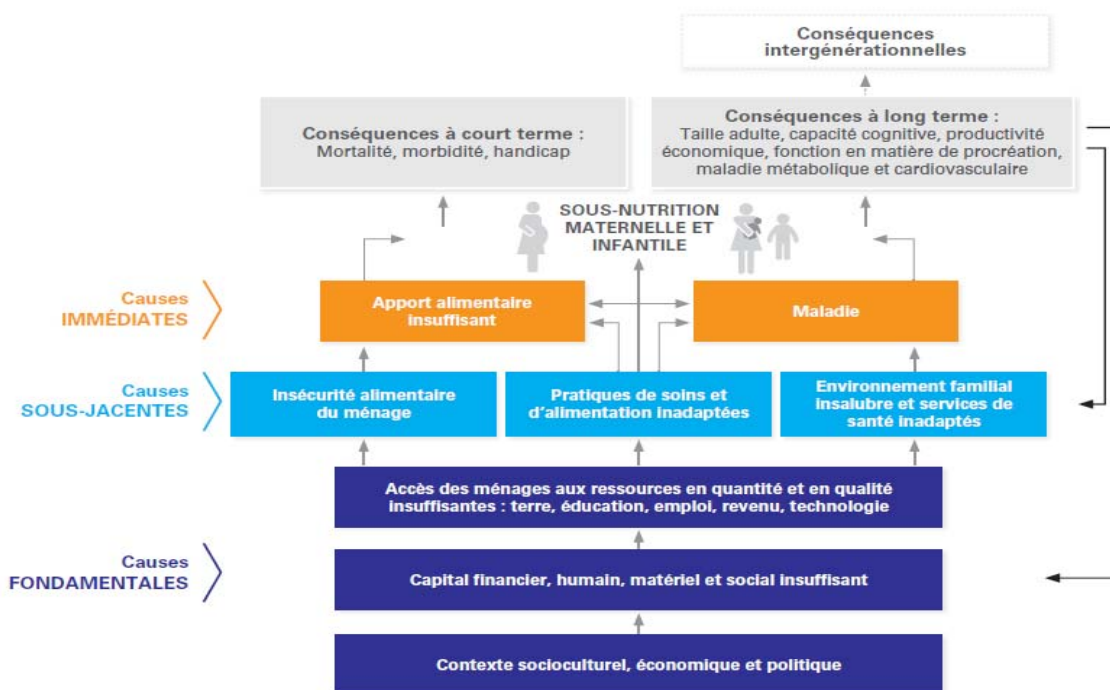
## 6. Des déterminants multifactoriels et interdépendants

Toutes les formes de malnutrition type dénutrition existent souvent dans les mêmes communautés et peuvent coexister chez un même individu. La dénutrition maternelle et infantile est abordée comme résultant des mêmes catégories de problèmes sous-jacents. A l'instar des autres types de dénutrition, la malnutrition aigüe est rarement causée par un facteur unique et résulte généralement d'une interaction entre des facteurs d'ordre individuel (maladie, infection aigüe ou chronique), des facteurs liés au contexte environnemental, structurel, alimentaire et des facteurs sociétaux, politiques et économiques.

Le cadre conceptuel pour la nutrition de l'UNICEF élaboré en 1992 et réadapté en 2013, s'adresse aux causes de la dénutrition maternelle et infantile dans leur ensemble. Malgré des signes cliniques et des temporalités d'installation différents, les différents types de dénutrition partagent un ensemble de causes communes distinguées selon trois niveaux : les causes immédiates que l'on retrouve au niveau individuel, les causes sous-jacentes au niveau du ménage ou de la famille et les causes fondamentales au niveau de la société. Ces causes peuvent être multifactorielles, interagir entre elles ; les déterminants d'un niveau influençant les autres niveaux (**Figure 7**).

**Les deux principales causes immédiates** au niveau individuel sont l'apport alimentaire insuffisant et la maladie. Elles résultent de l'impact des causes sous-jacentes et fondamentales. Un apport alimentaire insuffisant signifie que les besoins nutritionnels de l'organisme ne sont pas satisfaits du fait d'une consommation de nourriture trop faible, inadaptée ou du fait de maladies. Les maladies peuvent soit accroître les besoins du corps soit altérer l'absorption de la nourriture consommée. Dans la pratique, ces deux problèmes (maladie et apport alimentaire insuffisant) sont souvent reliés car l'un peut engendrer l'autre.

Les maladies infectieuses de la petite enfance telles que la rougeole, la diarrhée, les infections respiratoires, la méningite ou le paludisme, peuvent provoquer une malnutrition aigüe. La répétition des épisodes infectieux peut avoir aussi des effets à long terme sur la croissance linéaire. Une mauvaise nutrition peut aussi donner lieu à une immunité réduite, ce qui peut augmenter la probabilité qu'un enfant développe une infection, ou augmenter sa durée ou sa gravité. L'infection, à son tour, peut engendrer une perte d'appétit, une augmentation des besoins nutritionnels ou une perte de nutriments du corps en cas de diarrhée. Cela provoque une perte de poids, donnant lieu, de nouveau, à une diminution de la résistance à une autre infection. On décrit alors un cercle vicieux qui s'établit entre la maladie et la malnutrition. Par ailleurs, l'effet combiné d'un apport alimentaire insuffisant et d'un environnement malsain accroît la susceptibilité de l'enfant à présenter des problèmes de santé tels que des épisodes diarrhéiques, des infections



Les flèches noires montrent que les conséquences de la sous-nutrition peuvent à leur tour en alimenter les causes fondamentales et sous-jacentes, perpétuant ainsi le cycle sous-nutrition/pauvreté/inégalités.

Figure 7. Le cadre conceptuel de la sous-nutrition maternelle et infantile (Source : Unicef, 2013)

et de la fièvre, ce qui a pour effet de déprimer l'appétit, d'inhiber l'absorption des nutriments contenus dans les aliments et d'augmenter le besoin en calories (30).

Les causes sous-jacentes opèrent au niveau de l'environnement des ménages et de la communauté et déterminent principalement si une personne reçoit suffisamment de nourriture et des soins de façon adéquate. Elles sont directement liées à la sécurité alimentaire des ménages, aux mauvaises pratiques de soins des familles, à un environnement malsain en matière d'hygiène et au manque d'accès aux services sociaux et de santé.

Selon la définition du Comité de la sécurité alimentaire mondiale des Nations Unies, une personne est en situation de sécurité alimentaire lorsqu'elle a la possibilité physique, sociale et économique de se procurer une nourriture suffisante, saine et nutritive lui permettant de satisfaire ses besoins et ses préférences alimentaires pour mener une vie saine et active. Autrement dit, la nourriture doit être non seulement disponible sur le marché, mais aussi abordable, aussi bien d'un point de vue quantitatif que qualitatif de nourriture et ce tout au long de l'année. A noter que la marginalisation (politique, économique, ethnique) de groupes de population ou d'individus, ainsi que la dynamique à l'intérieur du ménage au niveau de la répartition de la nourriture peuvent aussi déterminer l'accès à une alimentation adéquate.

Les pratiques alimentaires et de soins regroupent les facteurs qui vont influencer la manière dont les membres du ménage reçoivent les aliments et les soins dont ils ont besoin. Cela inclut les pratiques d'alimentation, en particulier l'allaitement maternel et l'alimentation complémentaire ; l'hygiène et les pratiques orientées vers la santé ; la stimulation cognitive et les soins psychosociaux des enfants ; les soins des femmes, en particulier les adolescentes, les femmes enceintes ou allaitantes.

En ce qui concerne les pratiques liés à l'allaitement maternel, on relève dans la littérature que la durée prolongée de l'allaitement maternel pour les enfants de plus de 12 mois est associée au retard de croissance et à l'insuffisance pondérale ; deux études montrent aussi son association avec l'émaciation. Dans le même sens, une courte durée de l'allaitement peut aussi être associée à l'émaciation et à l'insuffisance pondérale (30). Même avec un allaitement maternel optimal pendant les six premiers mois de vie, les enfants sont exposés à des troubles nutritionnels s'ils ne reçoivent pas une alimentation complémentaire en quantité et en qualité adéquates après l'âge de 6 mois. La plupart des cas de retard de croissance et d'émaciation en dehors des situations de crise alimentaire surviennent au cours des deux premières années de la vie, lorsque les enfants ont une forte demande en nutriments et que les apports alimentaires sont limités, et ce tout particulièrement au-delà des six premiers mois de vie, après la période d'allaitement maternel exclusif (31).

L'environnement familial et des services de santé est le groupe de facteurs reliés à l'environnement de santé, et donc à l'exposition à la maladie, et à l'accès aux services de santé de base. Cet environnement est influencé par l'accès à de l'eau potable et à un assainissement correct, par la qualité de l'habitat, la

capacité à se protéger du chaud ou du froid et des vecteurs de maladies tels que les moustiques par exemple.

L'accès aux services de santé de base détermine dans quelle mesure les infections peuvent être évitées ou traitées, à travers le programme de vaccination élargi, les activités de prévention de base telles que l'administration de zinc en cas de diarrhée, de vitamine A de 6 à 59 mois, l'accès à des soins curatifs dans un délai convenable. Cet accès va notamment dépendre de la distance entre les structures de santé et le domicile, du coût du transport (aussi bien direct pour le paiement du transport, qu'indirect en ce qui concerne le coût d'opportunité de s'y rendre), du coût des soins, de la qualité de l'accueil et de la prise en charge. Des services de santé de qualité médiocres ou un mauvais accueil peuvent dissuader les personnes de se rendre dans les structures de santé, par exemple.

**Les causes fondamentales** font référence aux aspects sociaux, culturels, structurels, économiques et politiques de la société et se traduisent par un capital financier, humain, physique et social inadéquat pour l'accès des ménages à l'alimentation et aux soins. Elles constituent, en somme, le résultat des ressources disponibles (humaines, structurelles et financières) et de l'environnement géographique, politique et culturel qui influent sur la façon dont ces ressources sont utilisées.

La pauvreté et les inégalités socio-économiques sont des déterminants fondamentaux majeurs de la dénutrition chez les femmes et les enfants, ceci est démontré aussi bien par des analyses entre les pays, qu'au sein des pays. La lutte contre la pauvreté est jugée essentielle pour améliorer la sécurité alimentaire et la nutrition des enfants (6). La pauvreté est liée à des systèmes économiques néfastes, à des conflits, à des facteurs environnementaux tels que la sécheresse, le changement climatique et à la croissance démographique.

L'éducation parentale est aussi un déterminant social majeur du retard de croissance, de l'émaciation et des autres formes de malnutrition (6). Le faible niveau d'éducation des parents est l'un des facteurs systématiquement associés à la malnutrition. Les ménages avec un faible niveau d'éducation ont des revenus insuffisants pour accéder à une nourriture en quantité et de qualité adéquate et aux services de soins de santé de base. Ils sont également plus enclins à être exposés à des conditions insalubres et aux maladies infectieuses. Au contraire, une éducation maternelle et paternelle élevée se traduit par un revenu du ménage plus élevé, une meilleure sécurité alimentaire et une plus grande utilisation des soins de santé. Un niveau d'éducation plus élevé favorise aussi une plus grande autonomie des femmes, leur pouvoir décisionnel au sein du ménage concernant les choix alimentaires et de soins, ce qui améliore par conséquent le statut nutritionnel des enfants (30).

Dans la réalité, il y a un très grand chevauchement entre les trois groupes de causes sous-jacentes. Par exemple, imaginons un enfant ayant une infection respiratoire depuis 3 jours. Sa prise en charge au centre de santé le plus proche va dépendre de la capacité de ses parents à s'absenter d'une journée de leur travail

par exemple si la distance au centre de santé requiert d'être disponible durant une journée complète par exemple (=coût d'opportunité du temps passé pour se rendre à la structure de santé depuis le domicile). Dans le cas d'une maman dont la principale source de revenus ou d'alimentation est la culture de la parcelle familiale, le temps qu'elle pourrait libérer pour les soins de son enfant sera influencé par le degré de sécurité alimentaire du ménage. En effet, elle pourrait être confrontée au fait de choisir entre pourvoir aux besoins alimentaires de toute sa famille et accompagner son enfant malade au centre de santé. Sa décision de se rendre au centre de santé pourra dépendre de la disponibilité d'un traitement approprié au centre de santé et par la capacité du ménage à assurer la dépense pour les soins de cet enfant. En effet, si par le passé, elle avait eu l'expérience d'accompagner son enfant au centre de santé et que celui était en rupture de stock du traitement requis, elle pourrait être dissuadée de consulter à nouveau et être tentée de recourir à d'autres méthodes telles que des soins traditionnels prodigués proche de chez elle ou attendre que l'état de son enfant s'améliore spontanément. La conséquence de tous ces facteurs est que l'enfant pourrait souffrir d'une période d'infection prolongée ce qui engendrerait une perte d'appétit et une perte de poids (cause immédiate de la malnutrition aigüe). On voit bien également à travers cet exemple, l'interaction entre les niveaux des déterminants de la sous-nutrition qui dépendent à la fois de la condition sociale et économique du ménage au sein de la société (causes fondamentales), de la disponibilité et de la qualité des soins disponibles dans la communauté du ménage (causes sous-jacentes) face à une maladie telle qu'une infection respiratoire (cause immédiate).

En complément des déterminants en lien avec le cadre conceptuel de la dénutrition, nous relevons des déterminants individuels, familiaux et sociodémographiques complémentaires et plus spécifiques dans la littérature. Akombi et al. dans leur revue systématique sur les déterminants de la malnutrition en Afrique sub-saharienne rapportent, notamment, que le sexe masculin, le faible poids à la naissance, l'âge de la mère (<20 ans), un faible indice de masse corporelle de la mère (<18,5), une petite taille à la naissance, des naissances multiples, un intervalle court entre les naissances court (<24 mois), une parité élevée (>6 enfants), le type de famille (polygame), un mariage précoce, résider en milieu rural, l'absence d'immunisation par la vaccination, l'absence de recours aux soins de santé, l'absence d'assurance maladie sont, dans la littérature, les facteurs les plus souvent associés au retard de croissance, à l'émaciation et/ou à l'insuffisance pondérale (30).

Par ailleurs, le contexte épidémiologique lié à la prévalence de certaines pathologies peut constituer un facteur favorisant de la malnutrition aigüe. Par exemple, dans les pays où la prévalence de l'infection à VIH est élevée, on retrouve à la fois un impact direct sur l'état nutritionnel des femmes et des enfants infectés, mais aussi des effets indirects comme le recours à des pratiques inappropriées d'alimentation des nourrissons pour éviter la transmission mère-enfant du VIH ou des difficultés de maintenir une activité génératrice de revenus ou d'alimentation lié au statut VIH positif.

Enfin, les situations de déplacement de population, de conflit et de pénurie alimentaire aggravent d'autant plus les effets de nombreux facteurs de risque de la malnutrition. C'est d'ailleurs dans ces contextes de crise que l'on retrouve les prévalences les plus élevées de la malnutrition aiguë sévère.

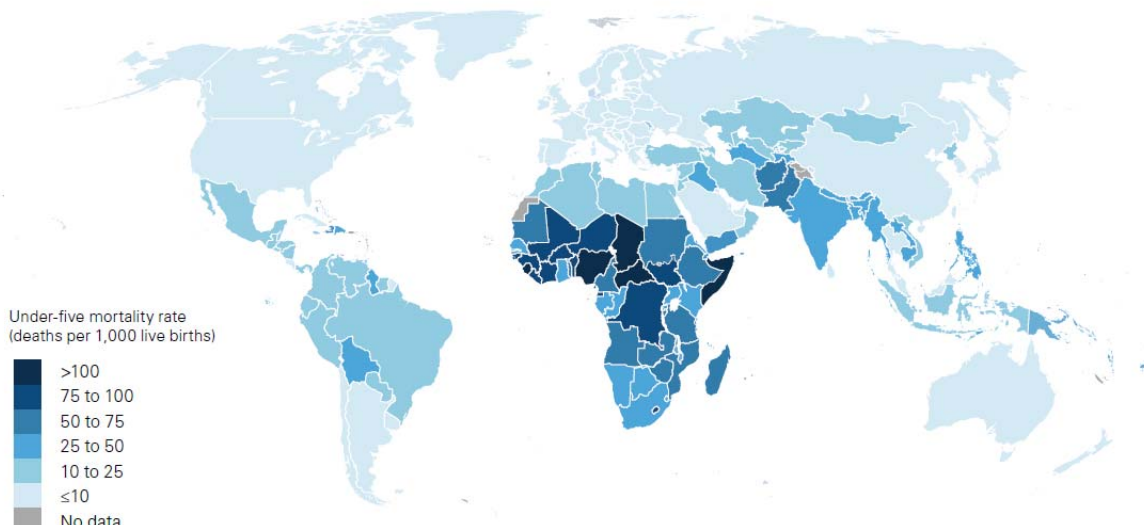
A travers le cadre conceptuel de référence adopté par l'Unicef et largement adopté par les différents acteurs œuvrant dans la prévention et la lutte contre toutes les formes de malnutrition, on se rend bien compte que la sous-nutrition risque d'enfermer les enfants, les familles, les communautés et les pays dans un cycle intergénérationnel caractérisé par la mauvaise alimentation, la maladie et la pauvreté car les conséquences de la sous-nutrition maternelle et infantile peuvent à leur tour alimenter les causes fondamentales et sous-jacentes, perpétuant ainsi le cycle sous-nutrition-pauvreté-inégalités.

Le cadre conceptuel de référence sur les déterminants fait également référence aux principales conséquences de la dénutrition maternelle et infantile. Nous allons maintenant aborder la principale conséquence à court terme qui est le décès précoce puis évoquer les conséquences à plus long terme.

## **7. Un risque de mortalité à court terme majoré**

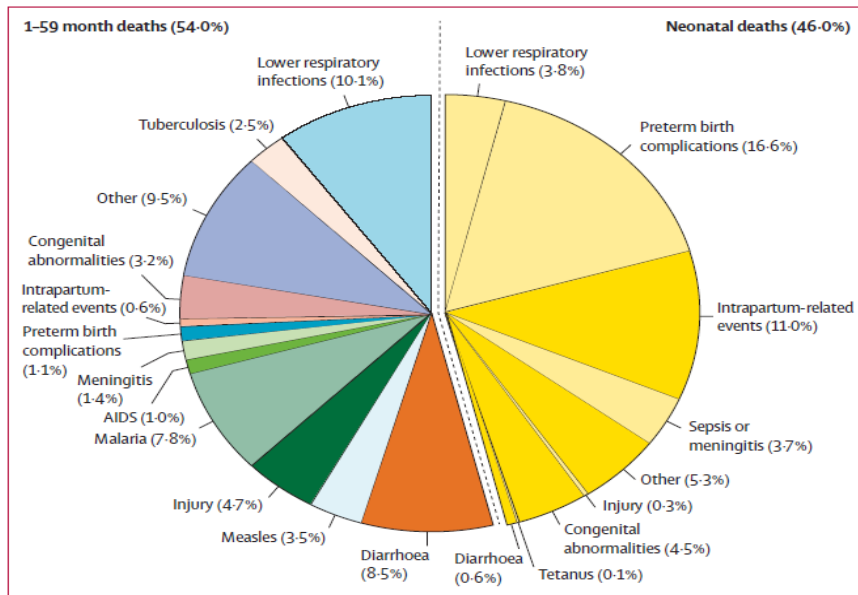
Voyons tout d'abord la situation de la mortalité des enfants dans le monde. La mortalité toutes causes confondues des enfants de moins de 5 ans a largement diminué ces trente dernières années, déclinant de 12,5 (12,3-12,7) millions de décès en 1990 à 5,2 (5,0-5,6) millions en 2019 ; ce qui correspond 93 décès pour 1 000 naissances vivantes en 1990 contre 38 décès pour 1 000 naissances en 2019, soit une réduction de 56%. Cependant, d'importantes disparités régionales subsistent. L'Afrique sub-saharienne et l'Asie centrale et du Sud-Est concentrent à eux-seuls plus de 80% des cas de mortalité pédiatrique alors que les enfants de moins de 5 ans ne représentent que 52% de la population mondiale. En 2019, on estime que près de la moitié (49%) de tous les décès d'enfants de moins de cinq ans en 2019 ont eu lieu dans seulement cinq pays : le Nigeria, l'Inde, le Pakistan, la République démocratique du Congo (RDC) et l'Éthiopie (32).

L'Afrique sub-saharienne est toujours la région au sein de laquelle les chances de survie au-delà de 5 ans sont les plus faibles avec une moyenne annuelle de 76 décès pour 1 000 naissances vivantes en 2019 *versus* 180 pour 1 000 naissances vivantes en 1990. Un enfant sur 13 meurt avant son cinquième anniversaire, soit 20 fois plus que le ratio moyen de 1 sur 264 enfants dans les pays à revenus élevés. Au sein du continent africain, il existe de fortes disparités entre les pays comme illustré **Figure 8** et on peut noter que ce continent est le seul à enregistrer des taux de mortalité supérieur à 100 décès pour 1000 naissances vivantes comme au Nigeria, au Tchad, en Somalie, en Centrafrique et en Sierra Leone) (32).



**Figure 9 : Taux de mortalité des moins de cinq ans (décès pour 1 000 naissances vivantes) par pays**  
 (Source : UN et IGME, 2020)

Concernant les principales causes de décès, la diminution du nombre de décès entre 1990 et 2019 serait principalement due à une baisse de la mortalité liée aux infections des voies respiratoires inférieures, aux diarrhées, aux complications des naissances prématurées, aux événements liés à l'accouchement, au paludisme et à la rougeole. Cependant, ce sont ces mêmes causes de décès qui restent majoritaires en 2019 (Figure 9). Les causes infectieuses, notamment la pneumonie, la diarrhée et le paludisme, représentent 49,2% de l'ensemble des décès de moins de 5 ans. On estime que 21,7% des décès seraient évitables par la vaccination (33).



**Figure 8. Causes mondiales des décès d'enfants de moins de 5 ans en 2019**  
 (Source : Perin et al, The Lancet 2021)

Les enfants souffrant de malnutrition de type dénutrition sont plus exposés au risque de mourir de ces maladies infantiles courantes. Plusieurs études ont documenté les effets des différents déficits anthropométriques sur le risque de mortalité des enfants âgés de moins de 5 ans. Plusieurs travaux montrent que tous les types de déficits anthropométriques sont associés à un risque de décès majoré avec des variations selon le type de déficits (12,34–36). Parue en 1994, la méta analyse de Pelletier et al, prenant en compte 28 études communautaires prospectives menées dans 12 pays d'Asie et d'Afrique sub-saharienne, attribue une part comprise entre 20 % et 75 % des décès d'enfants attribuables à des déficits anthropométriques (34). Plus récemment, l'étude de Black et al, parue en 2013, dans la deuxième série du Lancet sur la malnutrition met en évidence que toutes les formes de dénutrition cumulées - y compris le retard de croissance du fœtus, le retard de croissance, la malnutrition aigüe, les carences en vitamine A et en zinc, ainsi qu'un allaitement maternel non optimal – représentent une cause sous-jacente de 3,1 millions de décès par an, soit environ 45 % des décès d'enfants dans cette tranche d'âge en 2011 (**Tableau 4**). Parmi ces décès, les parts les plus importantes de décès étaient attribuées au retard de croissance avec plus d'un million de décès puis à l'émaciation avec près de 875 000 décès dont 516 000 attribuables à l'émaciation sévère. Cette même étude rapporte que tous les indices anthropométriques de la sous-nutrition (poids pour taille, taille pour âge, poids pour âge inférieur à -2 z score) étaient associées à des risques accrus de décès par diarrhée, pneumonie et rougeole (12).

**Tableau 4. Décès dus aux désordres nutritionnels à l'échelle mondiale chez les enfants de moins de 5 ans** (Source : Black et al, The Lancet 2013)

	Nombres de décès imputables à la cause, chiffres de l'ONU*	Proportion du nombre de décès total chez les enfants de moins de 5 ans	Nombres de décès imputables à la cause, chiffres du NIMS†	Proportion du nombre de décès total chez les enfants de moins de 5 ans
Retard de croissance intra-utérin (< 1 mois)	817 000	11,8 %	817 000	11,8 %
Retard de croissance chez l'enfant (1 à 59 mois)	1 017 000*	14,7 %	1 179 000†	17,0 %
Sous-poids (1 à 59 mois)	999 000*	14,4 %	1 180 000†	17,0 %
Maigreux (1 à 59 mois)	875 000*	12,6 %	800 000†	11,5 %
Maigreux sévère (1 à 59 mois)	516 000*	7,4 %	540 000†	7,8 %
Carence en zinc (12 à 59 mois)	116 000	1,7 %	116 000	1,7 %
Carence en vitamine A (6 à 59 mois)	157 000	2,3 %	157 000	2,3 %
Allaitement insuffisant (0 à 23 mois)	804 000	11,6 %	804 000	11,6 %
Effets combinés du retard de croissance intra-utérin et de l'allaitement insuffisant chez les nouveau-nés	1 348 000	19,4 %	1 348 000	19,4 %
Effets combinés du retard de croissance intra-utérin, de l'allaitement insuffisant, des retards de croissance, de la maigreur et des carences en vitamines A et en zinc (< 5 ans)	3 097 000	44,7 %	3 149 000	45,4 %



A noter que ces estimations sont basées sur des données de prévalence. Nous verrons dans le **chapitre I.B.1** que les données de prévalence reflètent mal la situation réelle pour estimer le fardeau de la malnutrition aiguë sévère, fluctuante selon la saisonnalité. La prévalence ne permet pas de capturer de nombreux cas qui peuvent passer inaperçus si guéris ou décédés au moment de l'enquête.

Dans le même sens, Olofin et al. rapportent dans une analyse poolée comprenant 10 études prospectives en Afrique, en Asie et Amérique latine que tous les degrés d'insuffisance pondérale, de retard de croissance et de malnutrition aiguë sont associés à une mortalité significativement plus élevée par rapport à un état nutritionnel normal, avec un risque maximal d'association entre le décès et la malnutrition aiguë sévère (RR : 11,63 IC 95% 9,84 - 13,76) (35). A partir de ces mêmes cohortes, une autre analyse montre que le risque de mortalité est significativement plus élevé chez les enfants présentant d'un à trois déficits anthropométriques par rapport aux enfants qui n'en présentaient aucun, avec une association dose-réponse en fonction du nombre de déficits. Ainsi, le fait d'être émacié et d'avoir une insuffisance pondérale sans un retard de croissance semble plus dangereux (OR : 4,7 IC 95 % 3,1-7,1) que le fait d'avoir un retard de croissance et une insuffisance pondérale sans émaciation (OR : 3,4 IC 95 % 2,6-4,3) par rapport aux enfants ne présentant aucun déficit. Présenter les trois déficits (émaciation, retard de croissance et insuffisance pondérale) était associé au plus grand risque de mortalité (OR : 12,3 IC 95 % 7,7- 19,6) (36).

Au-delà du risque de mortalité précoce, les différentes formes de dénutrition entraînent des effets délétères à moyens et long termes détaillées ci-après.

## **8. Des conséquences individuelles et sociétales néfastes sur le long terme**

Les troubles nutritionnels comportent non seulement des effets délétères individuels majeurs sur le développement neurologique, cognitif, les performances scolaires mais également plus largement au niveau sociétal en terme de productivité et de développement socio-économique.

En 2012, on estime que le retard de croissance et les carences en iode et en fer, combinés à une stimulation cognitive insuffisante contribuent à empêcher quelques 200 millions d'enfants dans le monde de réaliser leur plein potentiel de développement. L'élimination de l'anémie permettrait d'accroître la productivité des adultes de 5 à 17 %. Les pertes annuelles en produit intérieur brut dues à la dénutrition seraient de l'ordre de 11 % en Asie et en Afrique. Elles surpassent les pertes subies lors de la crise financière mondiale de 2008 à 2010.

Il est établi qu'une croissance insuffisante du fait de carences nutritionnelles avant l'âge de 2 ans est associée à l'altération du développement cérébral ainsi qu'à une baisse consécutive des performances scolaires. Le développement cérébral et du système nerveux commence tôt au cours de la grossesse et il est en grande partie terminé lorsque l'enfant atteint l'âge de 2 ans. Le cerveau en cours de développement

est très vulnérable et les carences en nutriments durant cette période critique ont des répercussions à long terme. L'impact du retard de croissance et des autres formes de sous-nutrition sur le développement se produit de façon très précoce. Depuis que ces nouvelles connaissances ont été mis en évidence et suite aux recommandations parues dans la première série du Lancet sur la malnutrition en 2008, la plupart des organismes de développement ont revu leurs stratégies de lutte contre la dénutrition en se concentrant davantage sur les 1000 premiers jours de la vie, période incluant la grossesse jusqu'aux 2 ans de l'enfant. Il existe des données claires et exhaustives sur la nécessité de promouvoir une croissance optimale au cours de cette période critique ; non seulement pour favoriser un développement psychomoteur optimal mais également afin d'éviter un risque élevé de maladies non transmissibles telles que les maladies cardiovasculaires à l'âge adulte.

## 9. Un cadre conceptuel des déterminants d'une nutrition adéquate

La Stratégie de l'UNICEF pour la nutrition 2020-2030 présente un nouveau cadre conceptuel mettant en avant les facteurs déterminants d'une nutrition maternelle et infantile adéquate (Figure 10).

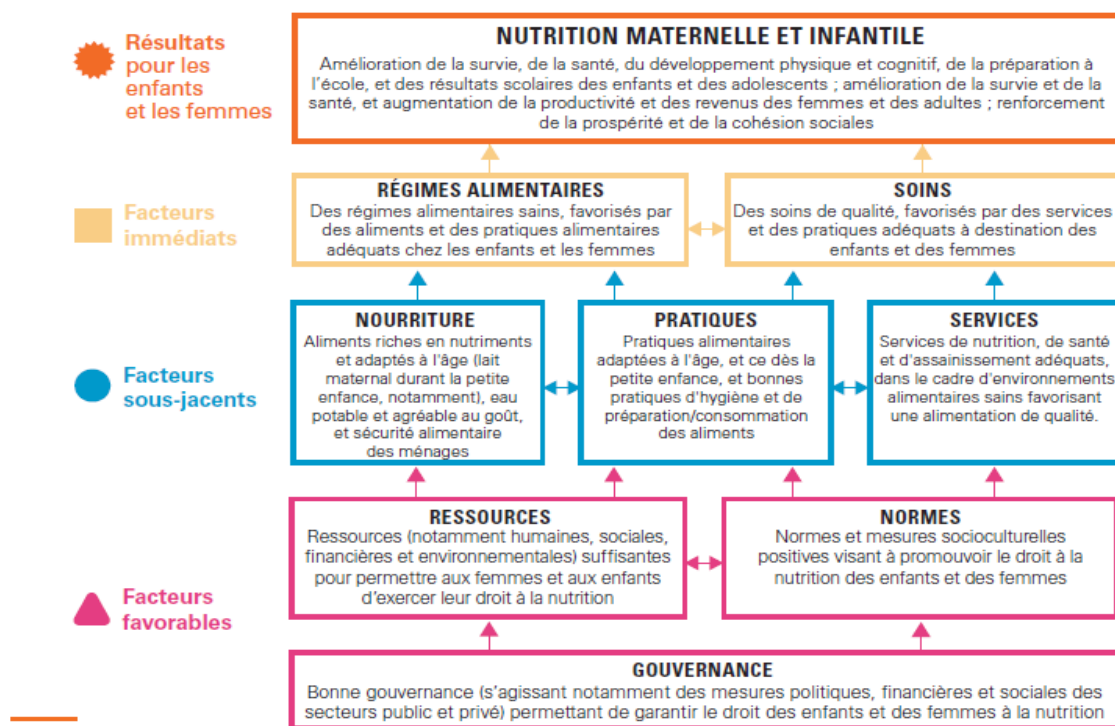


Figure 10. Cadre conceptuel des facteurs déterminants de la nutrition maternelle et infantile (Source : UNICEF 2020)

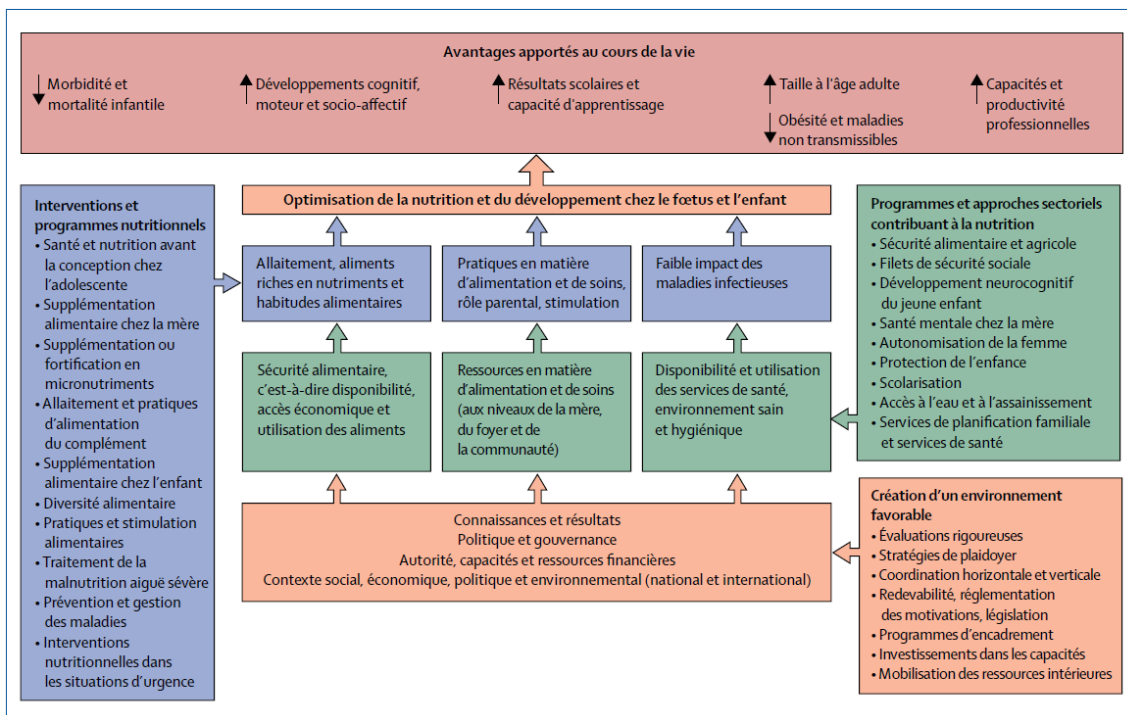
Ce cadre présente sous un angle préventif les conditions fondamentales, sous-jacentes et immédiates propices à une nutrition maternelle et infantile adéquate, elle-même à l'origine de l'amélioration de la survie, de la santé, du développement physique et cognitif des individus et du développement socio-économique

au niveau sociétal. Il tient compte du double fardeau : dénutrition (retard de croissance et émaciation, carences en vitamines essentielles et autres micronutriments) et surpoids, obésité.

Ce cadre est tourné vers une description positive des facteurs favorisant une nutrition adéquate ; leur interdépendance verticale et horizontale ; et les effets positifs sur la survie, la croissance, le développement, et les facteurs socio-économiques découlant d'une nutrition améliorée.

## 10. Les interventions clés en matière de nutrition

Nous avons vu que les facteurs associés à la dénutrition sont multifactoriels et interdépendants. La deuxième série du Lancet dédiée à la malnutrition et parue en 2013 a consacré un article sur les interventions jugées coût-efficaces pour agir sur les déterminants de la dénutrition infantile. Le cadre conceptuel d'action de Black et al **Figure 11** répertorient ces interventions nutritionnelles ainsi que les approches multisectorielles pro-nutrition qui s'adressent aux déterminants sous-jacents de la dénutrition. Ce cadre d'action décrit également les conditions propices à la mise en œuvre et au soutien des interventions nutritionnelles et aux programmes et approches contribuant à la nutrition (12).



**Figure 11. Cadre d'action pour l'optimisation de la nutrition et du développement chez le fœtus et l'enfant**  
(Source : Black et al., *The Lancet* 2013)

On distingue les interventions dites *sensibles à la nutrition* et celles *spécifiques à la nutrition*. Les premières génèrent un impact indirect sur la nutrition et sont mise en œuvre par un secteur autre que celui de

la santé, notamment ceux de l'agriculture, l'éducation, l'eau, l'assainissement et l'hygiène. Il s'agit par exemple d'interventions de bio-enrichissement des denrées de base, de transferts monétaires ou encore d'amélioration des infrastructures d'eau et d'assainissement. Les interventions spécifiques à la nutrition s'intéressent aux déterminants immédiats de la nutrition infantile, particulièrement à l'apport alimentaire et nutritionnel adéquat, aux pratiques d'alimentation et de soins, et au traitement des maladies. Il s'agit par exemple de programmes communautaires de nutrition, d'apports supplémentaires de micronutriments ou de l'administration d'antiparasitaire (40).

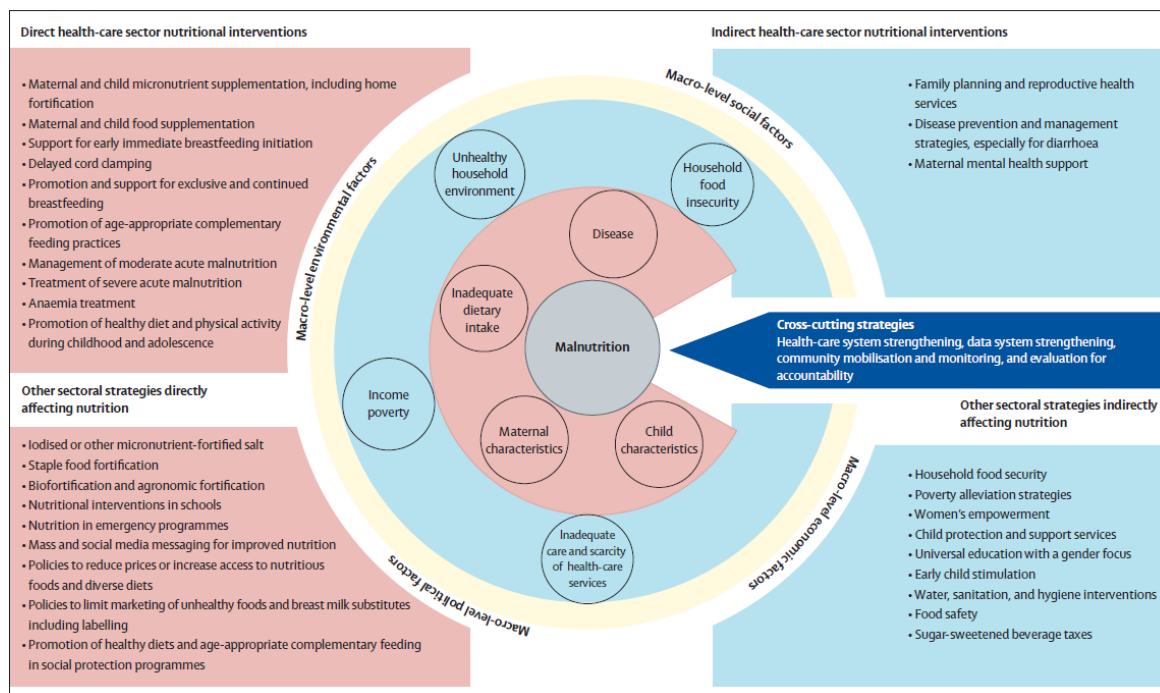
Dans la même série du Lancet parue en 2013, l'article de Bhutta et al estime que la mise à l'échelle de dix interventions clés en matière de nutrition avec une couverture de 90 %, pourrait sauver 1 million d'enfants de moins de 5 ans. Ces dix interventions s'adressent aux mères avant, pendant et après leur grossesse à travers la supplémentation en micronutriments multiples, en acide folique, en calcium et en protéines énergétiques équilibrées. Les interventions destinées aux nourrissons et aux jeunes enfants sont la promotion de l'allaitement précoce (mise au sein dans l'heure suivant la naissance) et exclusif jusqu'à 6 mois, la poursuite de l'allaitement jusqu'au 2 ans de l'enfant, l'éducation à une alimentation complémentaire adaptée aux populations bénéficiant de la sécurité alimentaire, l'administration de suppléments alimentaires complémentaires pour les populations en situation d'insécurité alimentaire, la supplémentation en vitamine A des enfants de 6 à 59 mois, la supplémentation préventive en zinc chez les enfants de 12 à 59 mois et la prise en charge de la malnutrition aigüe sévère et modérée (37).

La modélisation de l'effet de ces interventions sur le nombre de vies sauvées et leur coût a été effectuée en prenant en compte les 34 pays qui regroupent 90 % des enfants souffrant d'un retard de croissance dans le monde. Les résultats montrent que la prise en charge de la malnutrition aigüe a un effet maximal sur le nombre de vies sauvées (435 000 [fourchette 285 000-482 000]), suivie par la mise en place d'un paquet de nutrition du nourrisson et du jeune enfant comprenant la promotion de l'allaitement maternel et de l'alimentation complémentaire (221 000 [135 000-293 000]) et par la supplémentation en micronutriments (145 000 [30 000-216 000]). Les auteurs estiment que la mise à l'échelle de ces dix interventions clés permettraient de réduire le fardeau du retard de croissance de 20 % (33,5 millions d'enfants en moins) et la prévalence de l'émaciation grave de 61,4 %. Pour ce faire, le coût supplémentaire pour atteindre une couverture de 90% de ces 10 interventions clés était estimé à 9,6 milliards de dollars par an (37).

La troisième collection du Lancet sur la nutrition maternelle et infantile parue en 2021 a proposé une révision du cadre d'action publié en 2013 afin de fournir une nouvelle vue d'ensemble de ce qui fonctionne pour améliorer la situation nutritionnelle dans les pays à revenus faibles et intermédiaires. Les auteurs (38) ont procédé à un examen complet des interventions spécifiques à la nutrition pendant la période anténatale et post-natale jusqu'à 5 ans. Ils ont aussi fait une comparaison des estimations de 2013 avec les estimations de 2019 sur les effets des interventions selon les principaux indicateurs nutritionnels de la

mère et de l'enfant. Nous n'allons pas passer en revue l'ensemble des interventions mais il nous semble important de souligner que les **dix interventions prioritaires** recommandées par Black et al en 2013 restent valables encore aujourd'hui et sont énumérées dans le cadre d'action révisé (Direct health-care sector nutritional interventions, **Figure 12**).

Les interventions spécifiques à la nutrition et celles dites sensibles à la nutrition sont désormais classées en 4 groupes selon leur appartenance au secteur de la santé ou aux autres secteurs. Les interventions spécifiques agissent sur les déterminants individuels et communautaires quand les interventions dites sensibles agissent sur les déterminants fondamentaux.



**Figure 12. Cadre révisé pour la classification des actions de nutrition** (Source : Keats, *The Lancet* 2021)

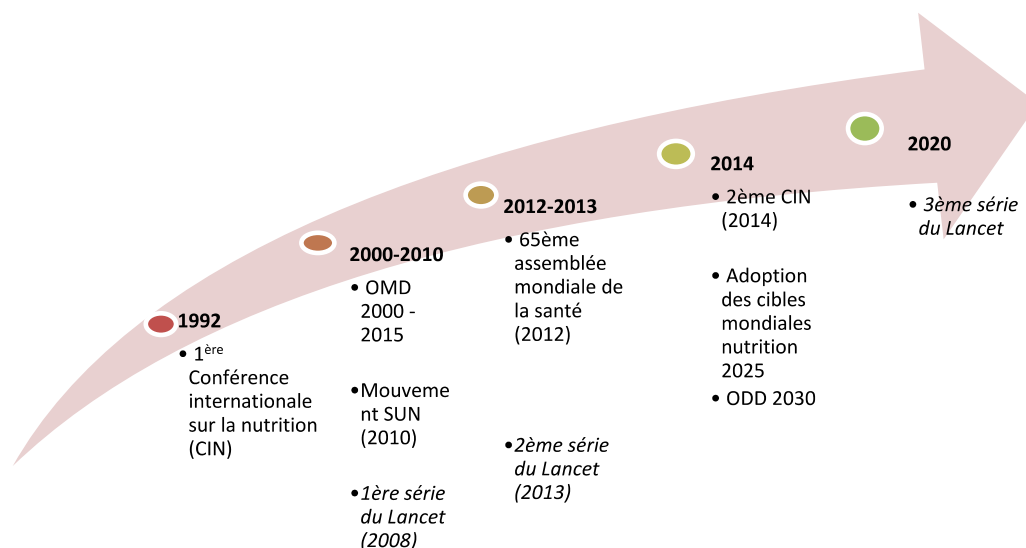
Le renforcement du système de santé, de la surveillance épidémiologique, la mobilisation et la surveillance communautaire et enfin l'évaluation des interventions apparaissent comme des stratégies transversales à l'ensemble des interventions.

Comme cela a déjà été souligné par le passé dans différentes instances internationales, les auteurs mettent en avant la nécessité d'une coordination multisectorielle en matière de nutrition afin d'engager et d'aligner les parties prenantes sur la manière d'atteindre les objectifs mondiaux en matière de nutrition (38). La malnutrition constitue un obstacle majeur à la réalisation des objectifs millénaire pour le développement tel qu'éliminer l'extrême pauvreté et la faim, assurer l'éducation primaire pour tous, promouvoir l'égalité des sexes et l'autonomisation des femmes, réduire la mortalité de l'enfant, améliorer la santé maternelle, combattre le VIH/sida, le paludisme et d'autres maladies. Nous allons maintenant voir que la lutte contre la malnutrition a été mis à l'agenda politique international depuis maintenant plusieurs décennies.

## 11. La lutte contre la malnutrition à l'agenda politique international

Nous allons maintenant passer en revue rapide quelques évènements et mouvements politiques qui se sont tenus ces 30 dernières années en matière de lutte contre la malnutrition et mentionnées **Figure 13**.

### La 1<sup>ère</sup> Conférence internationale sur la nutrition (CIN) en 1992 à Rome



**Figure 13. Revue de quelques initiatives en faveur de la nutrition mis à l'agenda politique et scientifique international entre 1990 et 2020** (Source : par l'auteur)

La première Conférence internationale sur la nutrition a été organisée conjointement par l'OMS et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) en 1992. Cette conférence intergouvernementale a réuni 159 Etats, la Communauté européenne, 15 organisations du système des Nations unies et 144 ONG. Elle se présente comme « la première conférence intergouvernementale du XXI<sup>e</sup> siècle consacrée aux problèmes de nutrition dans le monde ». Son objectif était d'apporter des « solutions globales » à des « problèmes globaux de nutrition » après avoir examiné la situation nutritionnelle dans le monde.

Elle a donné lieu à une Déclaration mondiale sur la nutrition définissant les conditions pour améliorer sensiblement une situation inacceptable pour l'humanité et neuf domaines communs d'action afin de promouvoir et protéger le bien-être nutritionnel des populations:

1. Inclusion dans les politiques et programmes de développement des objectifs, des considérations et des éléments d'ordre nutritionnels;
2. Amélioration de la sécurité alimentaire des ménages;

3. Protection du consommateur par l'amélioration de la qualité et de la sécurité des aliments;
4. Prévention et traitement des maladies infectieuses;
5. Promotion de l'allaitement maternel;
6. Prise en charge des groupes défavorisés sur le plan socio-économique et vulnérables sur le plan nutritionnel;
7. Prévention des carences spécifiques en micronutriments;
8. Promotion de régimes alimentaires appropriés et des modes de vie sains;
9. Évaluation, analyse et surveillance de la situation nutritionnelle.

Pour la mise en œuvre de ces domaines d'actions, les gouvernements ont été invités à préparer des plans d'actions nationaux, d'établir un calendrier d'actions en les adaptant à la réalité de chaque pays. De même, les institutions internationales - multilatérales, bilatérales et non gouvernementales - ont été incitées à prioriser, à coordonner leurs activités nutritionnelles et à accroître leurs aides aux pays membres (39).

### **Les Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) 2000 - 2015**

En septembre 2000, les dirigeants mondiaux, se basant sur une décennie de conférences et de sommets des Nations Unies, ont adopté la Déclaration du Millénaire de l'ONU qui exhorte les nations à s'engager en faveur d'un partenariat mondial pour réduire l'extrême pauvreté. Ils ont fixé huit objectifs, dont l'échéance commune était fixée à 2015 avec notamment l'ambition d'éradiquer l'extrême pauvreté et la faim dans le monde, de réduire la mortalité infantile et d'améliorer la santé maternelle.

Le rapport sur les OMD fait état d'une diminution de l'extrême pauvreté et d'une diminution du taux de mortalité des enfants de moins de cinq ans de plus de moitié et d'une diminution du taux de mortalité maternelle de 45% dans le monde. Selon le même rapport, part des personnes sous-alimentées est passée de 24 % à 14 % et celle des enfants ayant une insuffisance pondérale de 28% à 17% (40). Cependant, malgré une amélioration générale de l'état nutritionnel et en dépit de progrès substantiels au niveau du taux de mortalité infantile, les cibles étaient loin d'être atteintes.

Les maladies évitables (pneumonie, diarrhée, paludisme, rougeole, VIH) restent la principale cause de décès et 4/5 des décès se situent toujours en Afrique Subsaharienne et Asie du Sud comme vu plus haut. Des grands progrès restent à faire au niveau de la prévention et de la prise en charge des maladies évitables



**Figure 14. Les 8 Objectifs du Millénaire pour le Développement 2000 - 2015 (Source : PNUD, 2000)**



chez l'enfant par la vaccination, des soins du nouveau-né et de la mère, de l'alimentation du nourrisson et du jeune enfant. La mortalité maternelle a fortement diminué mais reste toujours très élevée en Afrique avec 230 décès/1.000 naissances vs 16 dans les pays riches, et un faible taux de naissances assistées par du personnel qualifié 50% vs 90% dans 3 des 6 régions OMS. Le rapport invite également à la prudence dans l'interprétation des chiffres du fait de la faiblesse des données statistiques dans des nombreux pays et de l'effet des données de la Chine dans les données globales.

### **Le mouvement pour le renforcement de la nutrition (Mouvement SUN)**

Le Mouvement SUN a été créé en 2010 avec pour objectif de renforcer l'engagement national et d'obtenir des avancées plus rapides dans la réduction du retard de croissance, des autres formes de dénutrition, ainsi que de la surcharge pondérale (41). Il regroupe des parties prenantes de différents secteurs qui ont pour mission de lutter contre la malnutrition. À ce jour, 63 pays, 4 États de l'Inde, au moins 14 donateurs gouvernementaux et philanthropes, deux banques de développement, 16 organismes des Nations Unies, plus de 3 000 organisations de la société civile et plus de 800 petites, moyennes et grandes entreprises sont membres du Mouvement SUN. Le groupe principal chargé de guider l'initiative SUN est un groupe consultatif stratégique influant, nommé par le Secrétaire général de l'ONU. Le principal objectif de ce mouvement est de coordonner et d'appuyer l'action menée au niveau des pays. Le Mouvement a par exemple facilité, au sein des gouvernements adhérents, la mise en place de plateformes multi acteurs et multisectorielles, l'élaboration de plans de nutrition, d'un cadre de suivi et d'évaluation des activités nutritionnelles, et la conduite d'analyses des budgets nationaux pour la nutrition.

La Stratégie 2021-2025 du Mouvement SUN prévoit une direction et un pilotage des axes stratégiques directement par les pays dans la pratique, ce qui n'avait pas été pleinement le cas jusque-là. Les 4 objectifs stratégiques principaux de la Stratégie 2021-2025 sont de:

- Renforcer et maintenir des environnements politiques et de plaidoyer solides ;
- Développer et aligner des priorités d'action communes aux pays ;
- Développer et renforcer la capacité des pays à élaborer, hiérarchiser, financer, mettre en œuvre et suivre les mesures nationales ;
- Assurer une gouvernance du Mouvement SUN qui favorise le leadership des pays et les responsabilités des gouvernements, aligne les ressources de toutes les parties prenantes du Mouvement sur les priorités nationales, renforce la redevabilité mutuelle entre les parties prenantes du Mouvement et envers les personnes les plus à risque de malnutrition, avec des mécanismes solides pour encourager et assurer cette mise en œuvre, cet alignement et cette redevabilité mutuelle (42).

### **La 65ème assemblée mondiale de la santé en 2012**



La lutte contre le fardeau mondial de la malnutrition sous toutes ses formes est une priorité de santé mis à l'agenda des Nations Unies lors de la 65ème assemblée mondiale de la santé en 2012 à travers la résolution WHA65.6, avec des objectifs ciblés à atteindre d'ici 2025, pour améliorer la nutrition de la mère, du nourrisson et du jeune enfant.

La malnutrition est considéré comme un obstacle à la réalisation des objectifs du Millénaire pour le développement n°1 « Éliminer l'extrême pauvreté et la faim », n°2 « Assurer l'éducation primaire pour tous », n°3 « Promouvoir l'égalité des sexes et l'autonomisation des femmes », n°4 « Réduire la mortalité de l'enfant », n°5 « Améliorer la santé maternelle » et n°6 « Combattre le VIH/sida, le paludisme et d'autres maladies ». Le constat sur l'insuffisance d'application des mesures efficaces à large échelle pour lutter contre la malnutrition et sur l'état toujours préoccupant de la situation nutritionnelle dans le monde ont débouché sur l'adoption d'un plan visant à lutter contre le double fardeau de la malnutrition chez les enfants en concentrant les efforts sur la période comprise entre la conception et les deux premières années de la vie, et en envisageant des mesures portant sur toute la durée de la vie afin d'arriver à maintenir durablement un bon état nutritionnel.

Cette assemblée a permis de définir les priorités mondiales visant à améliorer la nutrition des mères, du nourrisson et du jeune enfant. A travers la Résolution 65.6 de l'Assemblée mondiale de la Santé, le plan de mise en œuvre globale approuvé précise 6 « cibles mondiales nutrition 2025 » (**Figure 15**) fixées à l'échelle mondiale à atteindre d'ici 2025 (43).

Les objectifs ont été sélectionnés sur la base de leur pertinence épidémiologique, de la disponibilité d'interventions de santé publique réalisables et fondées sur des données probantes, de la cohérence avec les

objectifs exprimés dans les autres cadres politiques des Nations unies tels que la stratégie pour l'alimentation des nourrissons et des jeunes enfants et la stratégie mondiale pour la santé des femmes et des en-

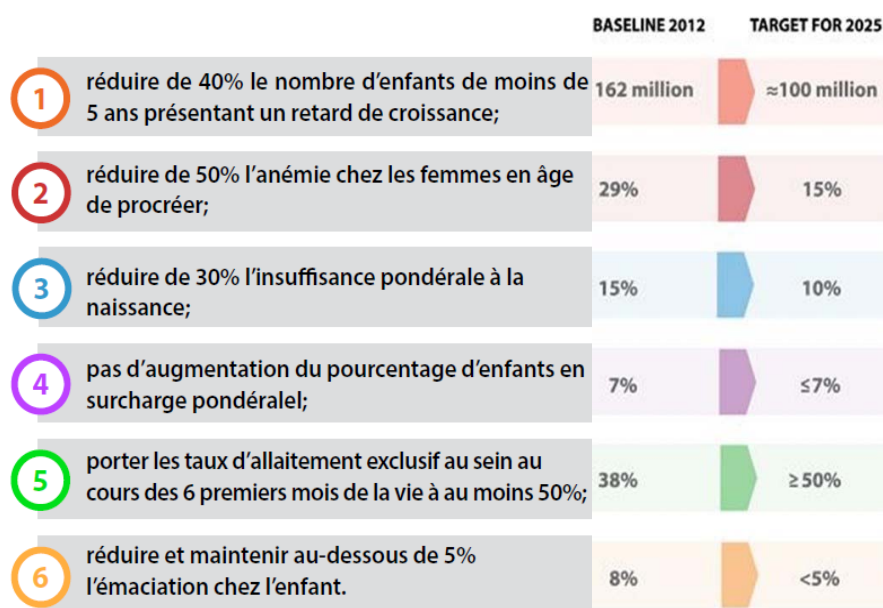


Figure 15. Les cibles mondiales nutrition 2025 (Source : OMS, 2017 adapté par l'auteur)

fants, de la capacité des pays à contrôler les indicateurs pour les objectifs proposés.

S'en est suivi en 2014, l'approbation d'un cadre mondial de suivi sur la nutrition des mères, des nourrissons et des jeunes enfants, par les États membres de l'Assemblée mondiale de la Santé, pour suivre les progrès réalisés au regard de ces objectifs. Un ensemble d'indicateurs ont été adoptés et un outil de suivi a été créé et est disponible sur le site de l'OMS pour aider les pays à calculer les objectifs nationaux en fonction des résultats récents, des tendances historiques et des taux de croissance de la population (44,45).

La **2<sup>ème</sup> Conférence internationale sur la nutrition en 2014** a été organisée sous l'égide de l'OMS et la FAO comme la première. Elle a rassemblé les délégués de plus de 170 gouvernements, 150 représentants de la société civile et une centaine du secteur privé (46).

Durant les 22 années qui ont séparé cette conférence et la première, des progrès notables ont été réalisés en matière de nutrition. La population sous-alimentée a baissé d'environ 20 % à l'échelle mondiale mais avec un nombre de personnes souffrant de la faim restant élevé, notamment en Asie du Sud et en Afrique subsaharienne. Les problèmes de surpoids et d'obésité sont devenus préoccupants dans de nombreux pays, avec une augmentation de l'incidence sur les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète et certains cancers, y compris dans des pays en développement. La prévalence de l'obésité chez les enfants dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires avait aussi fortement augmenté au cours des dix dernières années précédant cette 2<sup>ème</sup> CIN. L'OMS estimait qu'en 2015, le pourcentage

d'enfants obèses atteindrait 11 % dans ces pays, soit une prévalence voisine de celle enregistrée dans les pays à revenus intermédiaires de la tranche supérieure (12%).

Cette 2<sup>ème</sup> CIN a donné lieu à :

- L'adoption des objectifs mondiaux existants fixés pour 2025 lors de la 65<sup>ème</sup> assemblée mondiale de la santé en 2012 pour l'amélioration de la nutrition chez la mère, le nourrisson et l'enfant en bas âge ;
- A l'adoption de la Déclaration de Rome sur la nutrition et de son Cadre d'action par les dirigeants mondiaux. Ces derniers se sont engagés à mettre en place des politiques nationales visant à l'éradication de la malnutrition sous toutes ses formes et à transformer les systèmes alimentaires de manière à garantir des régimes alimentaires nutritifs pour tous.

- **Systèmes alimentaires durables et résilients en faveur de régimes alimentaires sains.**
- **Systèmes de santé alignés qui fournissent une couverture universelle pour les interventions essentielles en matière de nutrition.**
- **Protection sociale et éducation nutritionnelle.**
- **Commerce et investissements en faveur d'une nutrition améliorée.**
- **Environnement sûr et favorable à la nutrition pour tous les âges.**
- **Gouvernance et reddition de comptes renforcées dans le domaine de la nutrition.**

**Figure 16 : Programme d'action de la 2<sup>ème</sup> Conférence internationale sur la nutrition 2014**  
(Source : UNSCN, 2017)

Pour la première fois, les pays se sont engagés à éliminer toutes les formes de malnutrition. Pour ce faire, 10 engagements ont été pris dans la Déclaration de Rome sur la nutrition, qui, outre la santé, met en avant le rôle essentiel que jouent l'agriculture, le commerce, l'éducation et la protection sociale en la matière. La Déclaration de Rome a donc une portée plus vaste que les cibles de l'Assemblée mondiale de la Santé relatives à la nutrition et aux maladies non transmissibles, qui concernent principalement les systèmes de santé. L'environnement alimentaire – c'est-à-dire le contexte dans lequel les individus choisissent, achètent et consomment leur nourriture – est un nouvel élément important évoqué dans cette déclaration car il a une incidence sur la nutrition (47).

### **Les objectifs de développement durable (ODD) : Programme 2030**

Dans la continuité des OMD et suite à la Résolution 65.6 de l'Assemblée mondiale de la Santé (2012), les chefs d'État et de gouvernement et les hauts représentants se sont réunis au siège des Nations Unies et ont lancé une série de 17 objectifs ambitieux à atteindre d'ici 2030 **Figure 17**. Une fois de plus, l'éradication de la pauvreté (objectif 1) et de la faim (objectif 2) sous toutes leurs formes sont mises au 1<sup>er</sup> plan. En outre, au moins 12 des 17 objectifs contiennent des indicateurs liés à la nutrition ce qui suggère que les ODD ne sauraient être atteints sans des investissements adéquats et durables en faveur d'une bonne nutri-



**Figure 17.** Les 17 objectifs de développement durable et leur lien avec la nutrition (source : PNUD, 2015)

tion.

La malnutrition – qui inclut aussi bien diverses formes de sous-nutrition que l’obésité et le surpoids – porte atteinte à la productivité des personnes, ce qui à son tour affecte la croissance nationale. En ce sens, la malnutrition représente un obstacle souvent invisible à la réalisation des ODD. Les « cibles mondiales 2025 » et les ODD appellent à mettre fin à la malnutrition sous toutes ses formes en portant l'attention sur la nutrition au début de la vie, la diversité de l'alimentation et les systèmes alimentaires.

## **B. La situation épidémiologique actuelle**

### **1. Les difficultés de l'estimation réelle du fardeau de la malnutrition aigüe**

Depuis 2012, les données de prévalence couramment utilisées pour rapporter le fardeau de la malnutrition chez les enfants âgés de moins de 5 ans proviennent des rapports annuels d'un groupe de travail fondé en 2011 et constitué de plusieurs agences des Nations Unies (OMS, UNICEF et la Banque mondiale). Ce groupe a été formé pour harmoniser les données sur la malnutrition infantile.

Les sources des données utilisées proviennent des données nationales, issues principalement d'enquêtes sur les ménages, comme par exemple, les enquêtes en grappes à indicateurs multiples (MICS), les enquêtes démographiques et sanitaires (DHS), les enquêtes SMART (Standardized Monitoring and Assessment of Relief and Transition) et les études de mesure des niveaux de vie (LSMS), donc principalement des enquêtes transversales. Des données issues des systèmes de surveillance peuvent également être incluses lorsque la couverture de la population est jugée suffisamment élevée.

Dans le rapport 2021 portant sur les données 2020 (48), les estimations de la prévalence du retard de croissance au niveau national ont été modélisées et présentées pour 155 pays. Pour 49 pays supplémentaires, les estimations ont été utilisées pour calculer les estimations et les intervalles de confiance pour tout le groupe de pays agrégés auquel ils appartenaient. Ils n'ont pas été présentés à part car soit il n'y avait pas d'enquêtes à l'échelle nationale soit les résultats des enquêtes pour ces pays étaient en cours de révision au moment de la publication. Ces estimations ont été calculées en 2000 et en 2020 en utilisant un modèle mixte longitudinal pénalisé avec un terme d'erreur hétérogène. Ce type de modélisation convient bien pour des conditions qui évoluent lentement comme le retard de croissance mais la modélisation des estimations de prévalence n'a pas été utilisé pour l'émaciation.

En effet, l'émaciation est un évènement aigu qui se manifeste et disparaît assez rapidement en quelques semaines. La prévalence ne permet pas de saisir la nature rapidement changeante de la malnutrition sévère et modérée, elle reflète la situation à un moment précis et non sur une année entière. L'émaciation peut aussi être récurrente au cours de la même année sans forcément de contact avec les services de santé à chaque épisode. La prévalence ne tient pas compte non plus des pics inattendus ou des fluctuations saisonnières. Dans certains contextes, on enregistre un pic saisonnier correspondant à la période dite de soudure, qui correspond à la période entre la saison post-récolte la saison pré-récolte. La saison post-récolte est souvent associée à une plus grande disponibilité de nourriture et à des conditions météorologiques moins susceptibles de provoquer des maladies tandis que la saison pré-récolte est souvent associée à des pénuries alimentaires, à la période des pluies avec des maladies saisonnières comme le paludisme ou les infections respiratoires.

L'incidence est la mesure épidémiologique la plus adaptée pour décrire la malnutrition aiguë mais elle nécessite généralement des données longitudinales, rarement recueillies pour la malnutrition aiguë. Pour remédier à cette limitation, des facteurs de correction de la prévalence en incidence sont parfois utilisés pour déterminer l'incidence de la malnutrition. Le calcul du facteur de correction de l'incidence est basé sur la relation mathématique entre l'incidence, la prévalence et la durée moyenne d'un épisode de maladie. Pour estimer le nombre de cas attendus dans le cadre de la planification des services de prise en charge des cas sévères, l'application d'un facteur de correction d'incidence unique de 1,6 est actuellement recommandé. Il a été estimé à partir des données issues de deux cohortes historiques au Sénégal et en RDC mesurant la durée moyenne d'un épisode de malnutrition aiguë sévère (49). Cependant, une méta-analyse utilisant des données de prévalence et des données longitudinales de 3 pays d'Afrique de l'Ouest (Mali, Niger, and Burkina Faso) entre 2009 et 2012 concluent que le facteur de correction de l'incidence varie en fait considérablement d'un pays à l'autre. Cette étude suggère qu'il est peu probable que l'estimation du fardeau de la malnutrition aiguë sévère avec un facteur de correction de l'incidence commun soit adéquate (50) et sous-estimerait le fardeau réel (51). Une autre étude prenant en compte les données de 20 pays sur 352 sites différents confirme que le facteur de correction d'incidence varie considérablement selon les pays, s'étalant de 1,3 au Nigéria à 30,1 au Burundi, avec un facteur de correction de l'incidence globale de 3,6 (52).

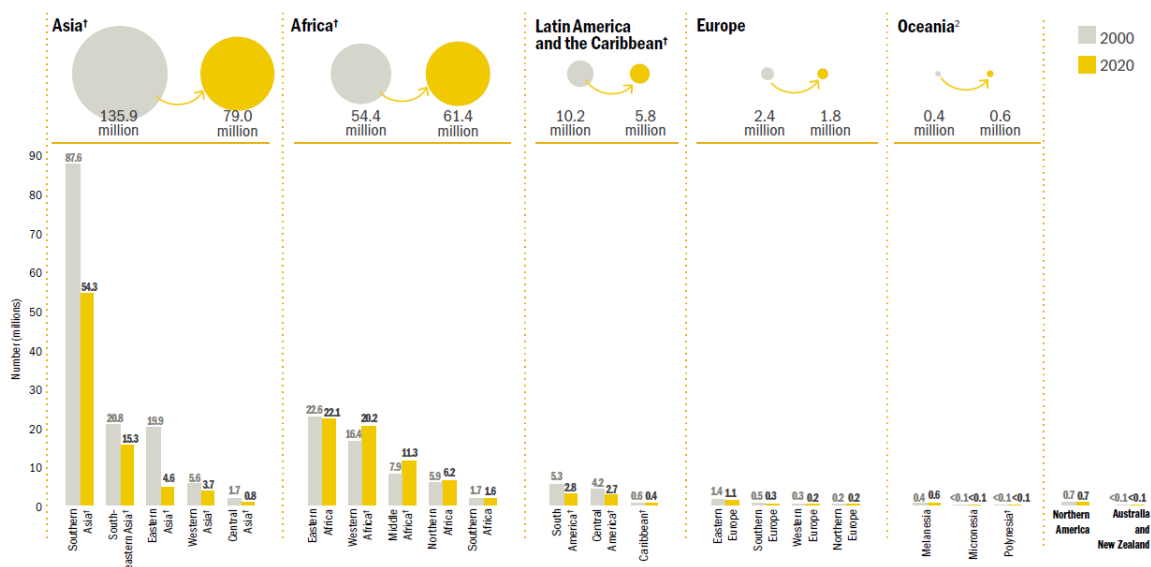
Devant l'absence de méthodes suffisamment fiables permettant de prendre en compte la saisonnalité et de calculer des incidences, le rapport conjoint de l'OMS, l'UNICEF et la Banque mondiale ne présente pas de tendance sur plusieurs années pour la malnutrition aiguë car les variations des saisons pendant lesquelles les enquêtes transversales ont été réalisées ne permettent pas de tirer des conclusions sur les tendances.

A noter, que les données rapportées sur la malnutrition aiguë par le rapport OMS-UNICEF-Banque mondiale annuel concernent uniquement l'émaciation mesurée par l'indice poids pour taille Z score. La mesure du périmètre brachial et la recherche des œdèmes nutritionnels ne sont pas mesurés dans de nombreuses enquêtes sur le terrain, ce qui entraîne une sous-estimation de la prévalence car ces critères ne se recourent pas nécessairement avec ceux de l'émaciation, qui est définie sur la base d'un faible rapport poids pour taille (53,54).

## **2. Retard de croissance : un fardeau mondial qui diminue sauf en Afrique**

Le retard de croissance reste la forme de dénutrition la plus répandue chez les enfants de moins de 5 ans dans le monde avec une tendance globale qui s'améliore au fil des dernières décennies. Le fardeau du retard de croissance touchait environ 204 millions en 2000 versus 149 millions en 2020. La moitié des cas sont actuellement concentrés en Asie quand deux cas sur cinq vivent en Afrique. Le fardeau du retard de

croissance diminue dans toutes les régions sauf en Afrique **Figure 18**. Malgré une diminution de la prévalence dans cette région entre 2000 et 2020, le nombre de cas a augmenté, passant de 54,4 millions à 61,4 millions d'enfants concernés ; les deux sous-régions les plus touchées étant l'Afrique de l'Est et l'Afrique de l'Ouest avec respectivement environ 22 et 20 millions de cas. On estime que la prévalence est passée de 33% [32% - 33%] à 22,0% [21% - 23%] (48). Dans son rapport stratégique pour la nutrition 2020-2030, Unicef rapporte une projection de la prévalence de de 17% pour 2030 (56).



**Figure 18. Nombre d'enfants de moins de 5 ans (millions) affectés par le retard de croissance, par régions et sous-régions des Nations Unies, en 2000 et 2020** (Source : Unicef, OMS, Banque mondiale, 2020)

Parmi 81 pays, le retard de croissance touche un peu plus les garçons (1,14 fois plus) que les filles et le milieu rural qu'urbain. Garenne et al rapportent que le taux de malnutrition chronique atteint son pic vers l'âge de 28 mois, avant de diminuer lentement et de rester à un niveau élevé jusqu'à l'âge de 59 mois dans une cohorte d'enfants sénégalais des années 80 (58).

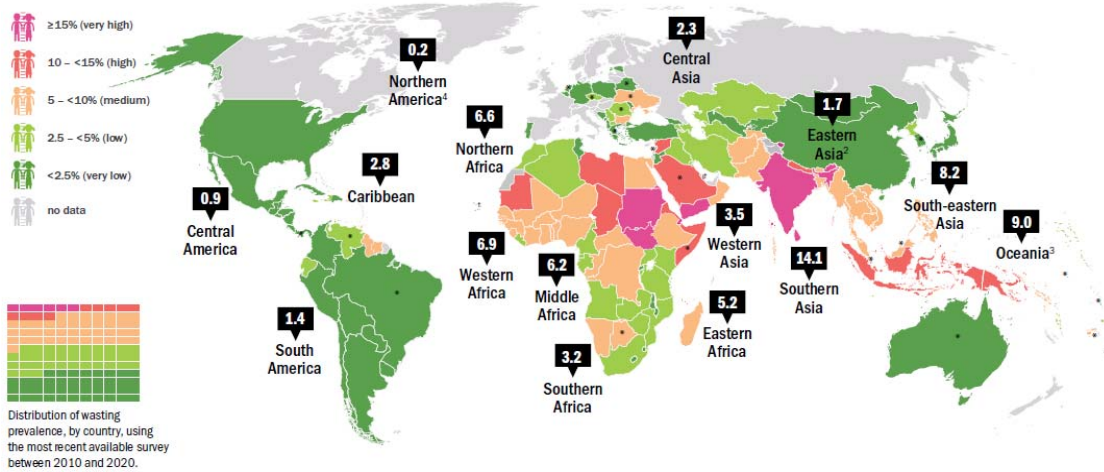
### 3. Malnutrition aigüe : une situation globale qui s'améliore sauf dans les pays à revenus moyens

Globalement, la prévalence de l'émaciation parmi les enfants de moins 5 ans, tend à diminuer passant de 10 % en 2005 (6) à 6,7% [5,5-7,9] en 2020 (48) mais de façon très lente. On relève des variations au sein d'une même région ou sous-région. En 2020, parmi les pays classés à très haute prévalence – supérieure à 15% – on retrouve l'Inde, le Yémen, le Soudan et le Soudan du Sud (**Figure 19**).

On estime en 2020 que l'émaciation touche environ 45 millions [37-54] d'enfants de moins de 5 ans dont 2/3 vivent en Asie (32 millions) et 1/3 en Afrique (12 millions). En Afrique, la région de l'Ouest porte le



plus lourd fardeau avec 4,5 millions de cas suivis par l’Afrique de l’Est avec 3,5 millions. Les régions du nord et centrale comptent chacune environ 2 millions de cas.

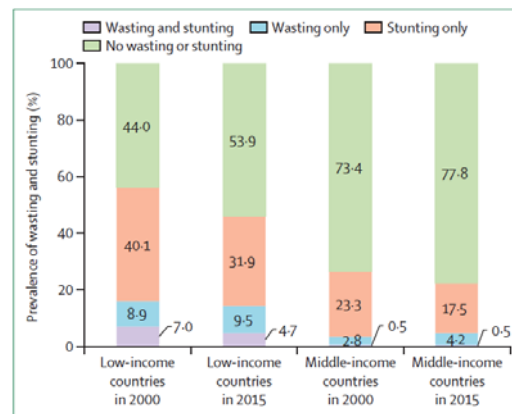


**Figure 19. Pourcentage d’enfants de moins de 5 ans affectés par la malnutrition aigüe, par pays et sous-régions des Nations Unies (Source : Unicef, OMS, Banque mondiale, 2021)**

Concernant l’émaciation sévère, on constate également une tendance, bien que lente, à la diminution entre 2005 avec 3,5% [1,8–5,1] et 2020 avec 2% [1,6-2,5) avec un fardeau estimé à 19 millions versus 14 millions de cas sévères. En Afrique, la prévalence en Afrique est estimée à 2% [1,6-2,5] correspondant à 3 millions de cas en 2020 *versus* 4% [2,2–5,7] et 5,6 millions en 2005 (12,48).

Comme annoncé plus haut, ces données sont à prendre en compte avec toutes les limites évoquées dans le chapitre précédent.

Le retard de croissance et l’émaciation chez les enfants de moins de 5 ans touchent principalement les pays dits à revenus faibles ou intermédiaires, classés selon la Banque Mondiale. La série du Lancet parue en 2021 rapporte une diminution globale de la prévalence du retard de croissance entre 2000 et 2015 dans les deux catégories de pays. Concernant l’émaciation, on relève une légère diminution (16 % *versus* 14 %) dans les 31 pays classés à faibles revenus mais au contraire une légère augmentation (3% *versus* 5%) parmi les 19 pays à revenus intermédiaires (Figure 20) (6).



**Figure 20. Prévalence de l’émaciation et du retard de croissance chez les enfants de moins de 5 ans (Source : Victora et al., The Lancet 2021)**

Garenne *et al* rapportent que la proportion d’enfants présentant une émanciation augmente rapidement avec l’âge, pour atteindre un pic autour de 16 mois avant

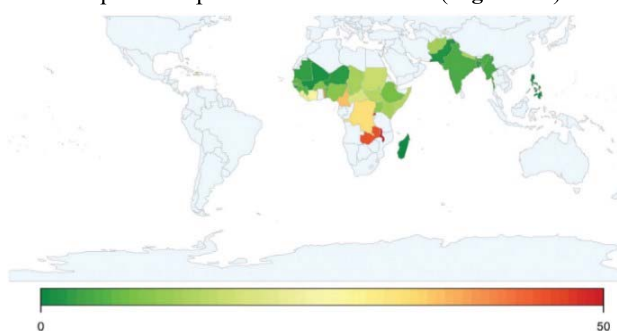


de décliner d'abord lentement, puis rapidement pour atteindre une faible proportion (7 %) après 42 mois. Dans la même étude, l'émaciation était plus fréquente chez les garçons (avant l'âge de 24 mois) et en proportions similaires chez les garçons et les filles après 24 mois (55). Cette revue offre un regard systématique sur les différences entre les sexes sur une large zone géographique. Une récente méta-analyse corrobore ces résultats et montre que les garçons âgés de 0 à 59 mois sont plus susceptibles d'être émaciés, de souffrir d'un retard de croissance ou d'une insuffisance pondérale que les filles, avec des variations plus ou moins prononcées selon les contextes. Les déterminants de cette différence ne sont pas identifiés et les raisons invoquées d'ordre le plus souvent social ou biologique sont souvent spéculatives plutôt que fondées sur des preuves. L'état des connaissances sur ce sujet ne permet pas d'établir des recommandations d'ordre programmatiques mais appelle cependant à cibler tous les groupes vulnérables (56).

#### 4. Kwashiorkor: des données épidémiologiques rares

Parmi 35 pays d'Afrique ayant fourni des données sur les œdèmes nutritionnels entre 2006 et 2015, la prévalence du kwashiorkor était globalement inférieure à 1% ; les plus élevées étant au Zimbabwe (1,71%), au Yémen (1,10%), en RDC (1,04%) et en Zambie (0,81%). Cependant, la part des enfants avec œdèmes parmi les enfants avec une MAS définie uniquement par un PB < 115 mm (Figure 21) variaient largement d'un pays à l'autre, les plus élevées étant de 50 % [39-61] au Malawi, 47% [29-64] au Rwanda, 45% [28-61] en Zambie et 32 % en RDC (57).

Une autre étude de prévalence menée en RDC dans la province du Nord Kivu montre des fluctuations entre les villages allant de 0 à 15 % (58). Une étude menée au Ghana rapporte une prévalence du kwashiorkor significativement plus élevée dans la classe d'âge des 24-59 mois (59). Dans le même sens, deux autres études menées en Ouganda et en Ethiopie rapportent que les enfants avec œdèmes sont légèrement plus âgés que les enfants avec une malnutrition aigüe sévère de type marasme (26,60).

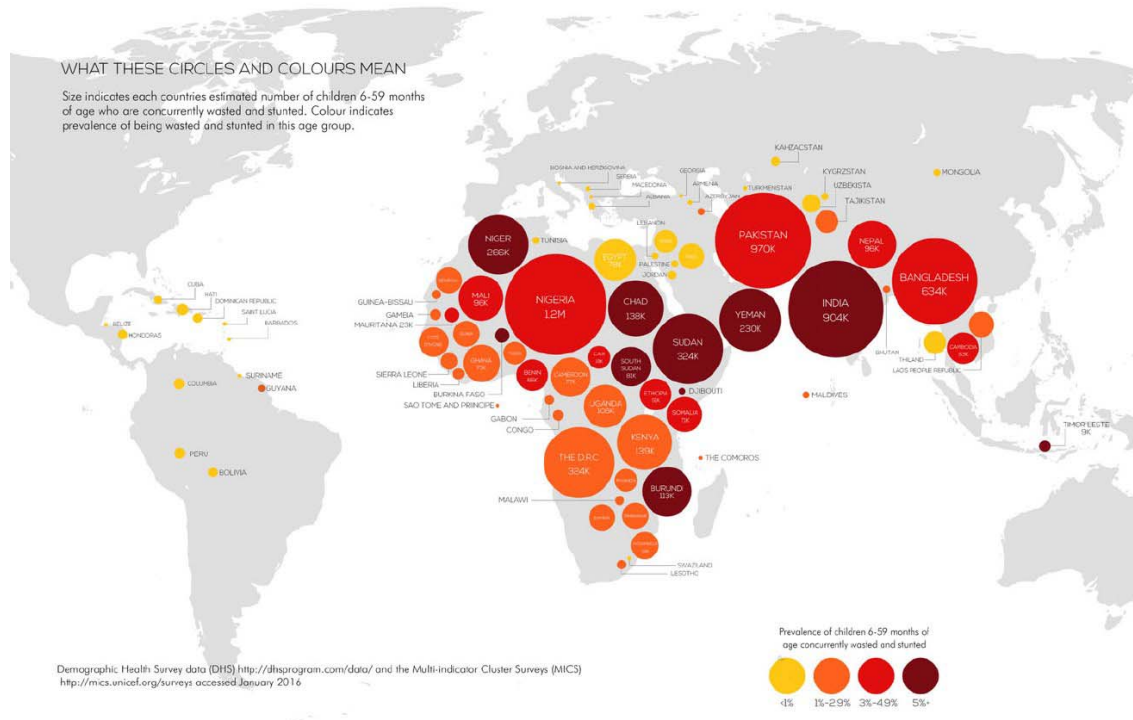


**Figure 21. Proportion d'enfants (6-59mois) avec œdèmes nutritionnels parmi les cas de MAS identifiés sur base d'une PB <115 mm et/ou avec œdèmes nutritionnels (Source : Alvarez et al., 2016)**

#### 5. Une attention grandissante portée sur les enfants combinant malnutrition aigüe et retard de croissance

Un enfant peut présenter plusieurs voir toutes les formes de dénutrition. Depuis quelques années, une attention plus particulière est portée sur les enfants qui combinent à la fois un retard de croissance et une

émaciation. Pour la 1<sup>re</sup> fois en 2017, une méta-analyse réalisée à partir de données d'enquêtes anthropométriques réalisées entre 2005 et 2015 provenant de 84 pays (40 en Afrique, 25 en Asie, 12 en Amérique latine, 6 en Europe et 1 en Océanie) a rapporté une prévalence poolée de 3 % [IC95% 2,97 – 3,06] parmi les enfants âgés de 6 à 59 mois et s'étalant de 0 à 8% selon les pays (**Figure 22**). Les auteurs estiment qu'environ 6 millions d'enfants seraient affectés dans le monde avec la prévalence la plus élevée parmi la catégorie d'âge de 12 à 24 mois (4,2% [4,1-4,3]) et parmi les garçons (3,54%) comparés aux filles (2,46%). En Afrique, la région de l'Ouest serait la plus affectée. Les auteurs ont relevé que le niveau de prévalence augmentait avec le niveau d'émaciation ou de retard de croissance dans le pays (61).



**Figure 22. Estimation de la prévalence et du nombre d'enfants âgés de 6 à 59 mois souffrant simultanément d'émaciation et de retard de croissance dans 84 pays (Source : Khara et al., Mat and Child Nut 2018)**

Une autre analyse sur la prévalence des enfants cumulant retard de croissance et émaciation, parue dans la série du Lancet en 2021, fait état d'une tendance à la diminution de la prévalence dans les pays à faibles revenus, en passant de 7% (en 2000) à 5 % (en 2015) et d'une prévalence faible et stable dans les pays à revenus intermédiaires de l'ordre de 0,5 % (**Figure 20**) (7).

L'émaciation se révèle être un facteur de risque de la survenue d'un retard de croissance ultérieur, ce qui suggère que l'organisme réagit à la perte de poids en ralentissant la croissance linéaire (62,63). L'étude de Garenne et al, dans la cohorte des enfants de Niakhar du Sénégal des années 80, montre que la proportion d'enfants combinant les deux conditions atteint son maximum vers l'âge de 18 mois (12%) suivi d'un

déclin après 24 mois pour devenir négligeable après 48 mois (1,7%). Les auteurs soulignent une corrélation interdépendante entre les deux types de malnutrition qui se traduit par davantage de retard de croissance en cas d'émaciation, et vice et versa plus d'émaciation en cas de retard de croissance. Il rapporte également une prédisposition accrue chez les garçons avant l'âge de 30 mois (RR = 1,61) puis une disparition de cette différence entre les sexes après l'âge de 30 mois (55).

Une récente analyse longitudinale portant sur des enfants nigériens suivis régulièrement de la naissance jusqu'à l'âge de 24 mois entre 2014 et 2019 rapporte un pic de prévalence à 15 mois. Dans cette même étude, les résultats montrent que les épisodes d'émaciation survenus à l'âge de 6 et 24 mois étaient prédits par des épisodes antérieurs d'émaciation, de retard de croissance et aussi par la combinaison d'épisodes de retard de croissance et d'émaciation cumulés. De même, un retard de croissance à l'âge de 6 et 24 mois était également prédit par des épisodes antérieurs de retard de croissance, ou d'émaciation et de retard de croissance combinés à tout âge antérieur. Cependant, seuls les épisodes d'émaciation survenus après l'âge de 6 mois constituaient un facteur prédictif du retard de croissance à 24 mois révélant ainsi une relation bidirectionnelle complexe et dynamique entre émaciation et retard de croissance chez le jeune enfant (64).

## 6. Une situation mondiale d'insécurité alimentaire qui se détériore

Le dernier rapport sur l'état de la sécurité alimentaire et la nutrition dans le monde estime que l'objectif « Faim zéro » ne sera pas atteint d'ici 2030. En 2019, la prévalence des niveaux modérés et graves d'insécurité alimentaire est estimée à 26% pour l'ensemble du monde correspondant à un total de 2 milliards de personnes. Si les tendances récentes se poursuivent, 840 millions seront toujours affectées en 2030. Le rapport fait état d'une situation d'insécurité alimentaire totale (modérée ou grave) qui s'aggrave constamment dans le monde depuis 2014, du fait d'une augmentation de l'insécurité alimentaire modérée. La situation est la plus critique en Afrique où un peu plus de la moitié de la population souffre d'insécurité

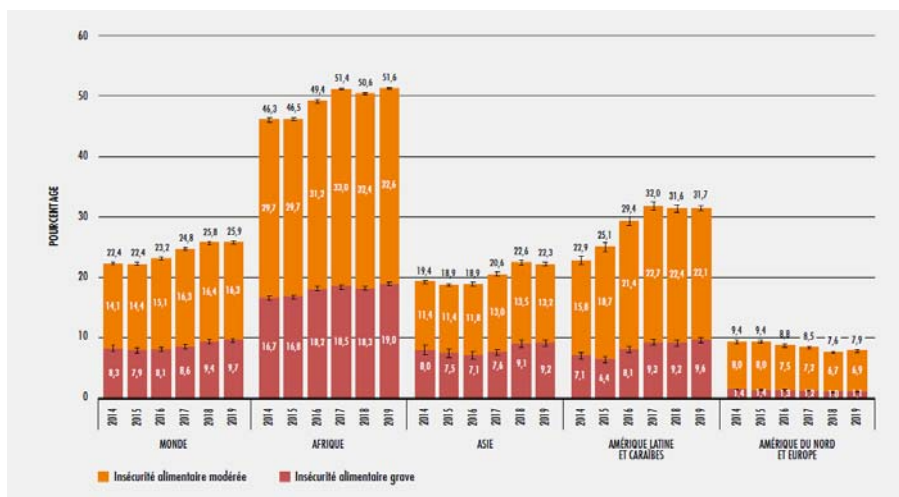


Figure 23. L'état de l'insécurité alimentaire de 2014 à 2019 (Source : FAO, 2020)

alimentaire modérée ou grave. Cependant, c'est en Amérique latine et dans les Caraïbes que l'insécurité alimentaire augmente le plus rapidement (65).

Le contexte de la pandémie a COVID-19 a aggravé encore davantage la situation alimentaire dans le monde. Du fait d'une importante perturbation des chaînes d'approvisionnements alimentaires, des pertes d'emplois, de revenus, de la hausse des prix et des inégalités sociales engendrées, on estime que 161 millions de personnes supplémentaires ont souffert de la faim dans le monde par rapport à 2019. Plus de la moitié des personnes sous-alimentées se trouvent en Asie et plus d'un tiers en Afrique reflétant les données d'estimation du fardeau de la malnutrition chronique et aiguë. Par ailleurs, les auteurs mentionnent de profondes disparités entre les pays et au sein même des pays selon la situation géographique (fortes disparités entre milieu urbain et milieu rural), selon l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le niveau de richesse. Par exemple, la prévalence de l'insécurité alimentaire modérée ou grave était de 10 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes en 2020, contre 6 % en 2019.

Le même rapport précise également que seulement un enfant sur trois âgé de 6 à 23 mois bénéficie de la diversité alimentaire minimale recommandée, avec des écarts considérables entre les régions. Autre constat, seulement un quart des 16,6 millions d'enfants de moins de 5 ans souffrant de malnutrition aiguë sévère avaient reçu un traitement en 2017. Les activités préventives et curatives ne sont pas systématiquement intégrées dans les systèmes de santé et peuvent totalement faire défaut dans certaines structures de soins. Les auteurs constatent un investissement dans la lutte contre la malnutrition restant insuffisant (65). Enfin, des modélisations sur les tendances futures montrent que la situation nutritionnelle va s'aggraver dans les prochaines années du fait du réchauffement climatique (66).

## C. Les stratégies de prise en charge de la malnutrition aigüe

### 1. Des distributions alimentaires au développement des laits thérapeutiques

Les stratégies de prise en charge de la malnutrition aigüe ont évolué historiquement dans le contexte de l'aide humanitaire lors des crises nutritionnelles faisant suite à des conflits, à des déplacements de population, à l'emballement des prix des denrées de base ou à des grandes sécheresses qui ont marquées ces cinquante dernières années.

Dans les années 60-80, marquées entre autre par les grandes crises nutritionnelles médiatisés dans la région du Biafra au Nigéria à la fin des années 60, à la frontière thaïlandaise en 1979, en Ethiopie en 1985, l'aide aux populations dénutries se limitait à la distribution de denrées alimentaires de base (féculents, légumineuses, huiles) et de biens de première nécessité par des acteurs humanitaires. Puis la prise en charge s'est progressivement médicalisée avec en premier lieu la mise en place de centres nutritionnels thérapeutiques, combinant soins médicaux et soins nutritionnels grâce au développement de produits nutritionnels thérapeutiques spécialisés. Ainsi, les années 90 ont été marquées par le début de la production de poudres de laits spécialisés. Le lait thérapeutique dit de type F100 en référence à sa teneur énergétique (100 Kcal pour 100 ml de lait reconstitué) et le lait thérapeutique dit de type F75 (75 Kcal pour 100 ml de lait reconstitué) ont été développés par l'entreprise française Nutriset.

Le lait F75 est indiqué pour tout cas de malnutrition aigüe sévère avec complication médicale et/ou sans appétit pour le traitement des problèmes médicaux. Il permet la correction des déficiences nutritionnelles spécifiques, des anormalités métaboliques, favorise le retour de l'appétit et le début d'alimentation sous supervision médicale. Il est utilisé pendant la phase de stabilisation de l'état physiologique de l'enfant. Pendant cette phase, l'enfant ne prend pas de poids. Le lait F100 est quant à lui indiqué pour la réhabilitation nutritionnelle des enfants présentant une MAS avec complication médicale et/ou sans appétit. Il permet à l'enfant de réamorcer et poursuivre la récupération du poids initial. Ces nouveaux traitements ont donné lieu à une prise en charge complète des cas de malnutrition aigüe sévère en milieu hospitalier dans des centres nutritionnels thérapeutiques pour les phases de stabilisation (F75) et de récupération nutritionnelle (F100) jusqu'à la récupération totale de l'enfant. Ces laits spécialisés ont permis de répondre aux spécifications définies par les nutritionnistes. Ils ont grandement permis d'améliorer la réhabilitation des enfants affectés mais leur administration nécessite des conditions d'hygiène adéquates et de surveillance médicale quotidienne ce qui imposait un suivi en milieu hospitalier jusqu'au rétablissement complet de l'enfant. Cette prise en charge en milieu hospitalier a permis d'atteindre de taux de récupération nutritionnelle de 75%, mais a limité l'atteinte de meilleurs indicateurs de performance du fait de taux de mortalité élevé et d'une rétention faible dans les soins.

Une revue de la littérature de Schofield et Ashworth (67) indique qu'entre les années 1950 et les années 1990, les taux de létalité étaient généralement compris entre 20 à 30 % chez les enfants avec une malnutrition aigüe sévère traitée dans les hôpitaux ou les unités nutritionnelles. Le taux de létalité était plus élevé (50-60%) chez les enfants atteints de kwashiorkor révélant ainsi les limites de cette prise en charge et appelant à des stratégies plus efficaces. Aussi, les capacités d'accueil insuffisantes en milieu hospitalier, le manque d'effectif et de formation du personnel soignant, la rétention longue des familles en milieu hospitalier les empêchant de pourvoir aux besoins du reste de la famille, l'exposition aux infections croisées en milieu hospitalier, donnaient lieu à des taux faibles de rétention dans les soins (67).

En 2000, l'OMS a établi des lignes directrices pour le traitement des cas sévères et diffusé un manuel à l'usage des médecins et des cadres de santé des centres de traitements nutritionnels. Ce manuel a posé le cadre des normes et des pratiques pour l'évaluation de l'enfant malnutri, les modalités de la phase initiale du traitement nutritionnel et des principes de traitement des complications médicales telles que l'hypoglycémie, la déshydratation, l'anémie, le choc septique, le traitement des infections, les dermatoses. Il traite également des principes de prise en charge de la phase de récupération nutritionnelle, de l'environnement affectif et physique à promouvoir à l'enfant et des conditions de sortie des centres de prise en charge. Le risque de rechute est important dans les quelques semaines après la sortie du traitement. Les auteurs préconisaient des visites de contrôles pour examiner les enfants à une et deux semaines puis à un mois, trois mois et six mois après la sortie de l'hôpital au regard du risque de rechute. Le manuel de l'OMS aborde aussi des aspects sur la prise en charge de la malnutrition dans les zones sinistrées et les camps de réfugiés et sur la prise en charge de la malnutrition chez les adolescents et les adultes (68).

La combinaison des laits thérapeutiques spécialisés avec l'utilisation des antibiotiques systématiques et une meilleure gestion des fluides a permis de réduire considérablement la létalité et atteindre taux inférieurs à 5 %.

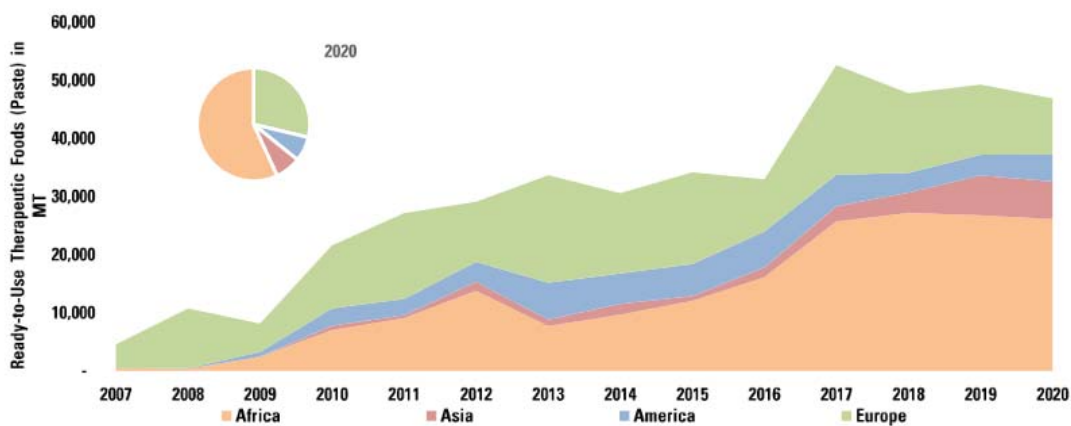
## **2. « La grande révolution » des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi**

A la fin des années 90 et au début des années 2000, on a assisté à une nouvelle ère que l'on a appelé « la grande révolution » dans la prise en charge de la malnutrition aigüe sévère grâce au développement des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi (ATPE). Les ATPE sont des aliments spécialisés à forte densité énergétique enrichis en minéraux, en vitamines et en oligo-éléments, dont le profil nutritionnel est similaire à celui du lait thérapeutique F100. Ils ont cependant une densité énergétique et nutritionnelle supérieure à celle du F100. Les tests sur ces produits ont été principalement entrepris par le Dr André Briand et ses collaborateurs. La mise en œuvre dans les situations d'urgence a été le fer de lance de Dr Steve Collins avec les ONG Valid International, Concern Worldwide et d'autres ONG comme Médecins Sans Frontières et Save the Children. Avec l'ATPE, il a été démontré que les gains de poids étaient supérieurs

à ceux obtenus avec le lait thérapeutique F-100, pendant la phase de réhabilitation nutritionnelle des enfants sévèrement malnutris en centre nutritionnel (69). Deux études ont mis en évidence que la prise en charge à domicile par ATPE permettait aux enfants affectés que ce soit par la forme de type marasme ou le kwashiorkor de retrouver en quelques semaines un poids corporel normal et ceci dans le cadre d'un suivi ambulatoire hebdomadaire en toute sécurité et sans être hospitalisés (70,71).

L'ATPE ou en anglais « RUTF » (Ready-to-Use Therapeutic Food) est conditionné sous forme de sachet individuel prêt à l'emploi de 92 g [500 kcal] (**Figure 25**) dans des cartons contenant 150 sachets. Les sachets d'ATPE doivent être stockés à l'ombre et à une température ambiante inférieure à 30°C. La durée de conservation est de 24 mois à partir de la date de fabrication et après ouverture, le sachet doit être consommé dans les 24 heures. La composition nutritionnelle complète est présentée en (**Annexe 1**). Il peut donc être utilisé à domicile sans préparation préalable, sous la supervision de la mère ou d'un autre membre de la famille, rendant ainsi possible le traitement sans hospitalisation de la majorité des enfants souffrant de malnutrition aigüe sévère.

Véritable révolution par rapport aux laits thérapeutiques, les ATPE sont recommandés depuis mai 2007 (72,73). Ils sont indiqués pour le traitement ambulatoire de la malnutrition aigüe sévère des enfants à partir de 6 mois et des adultes ayant de l'appétit et ne présentant pas de complication médicale nécessitant une hospitalisation. Le traitement peut être ainsi administré à domicile par les mamans de façon quotidienne jusqu'à la récupération de l'enfant. Il est accompagné d'un suivi médical hebdomadaire dans les centres de santé périphériques communautaires. Les cas sévères avec complications médicales sont quant à eux pris en charge en milieu hospitalier jusqu'à la récupération d'un état physiologique et clinique permettant la prise quotidienne des ATPE et donc la poursuite du suivi en ambulatoire au niveau d'un centre de santé.



Source: UNICEF Supply Division

Figure 24 : Approvisionnement des ATPE par zone de production depuis l'origine 2007-2020 (source :Unicef)

Créé en 2005 par Nutriset, le réseau de producteurs PlumpyField permet de produire les ATPE et les ASPE directement dans les pays touchés par la malnutrition, rapprochant ainsi les produits des bénéficiaires et d'impulser une dynamique économique locale. Le début des productions locales des ATPE, notamment au Malawi, a permis une réduction du coût de fabrication, de transport et de stockage des ATPE (78). Depuis quelques années, l'approvisionnement des ATPE provient principalement des zones de production locale pour l'Afrique (**Figure 24**) (74).

### 3. Les suppléments nutritionnels pour la malnutrition aigüe modérée

Ces avancées récentes dans le domaine de la prise en charge de la malnutrition aigüe sévère ont conduit ensuite à la mise au point de nouveaux produits alimentaires spécialisés pour les enfants avec une malnutrition aigüe modérée ou pour la prévention de la malnutrition aigüe.

En partant de l'expérience accumulée avec les aliments thérapeutiques prêts à consommer, des suppléments nutritionnels prêts à consommer ont été conçus pour la prévention et le traitement de la malnutrition modérée. Ces produits nutritionnels spécialisés sont des produits spéciaux à base de lipides et ou tout simplement des aliments d'appoint en poudre qui présentent l'avantage de répondre aux besoins nutritionnels spécifiques de groupes ciblés par différents types d'intervention nutritionnelles. Dans le cas de la supplémentation des cas de MAM, il existe deux types de suppléments nutritionnels spécialisés :

- Les farines fortifiées (enrichies) : ce sont des mélanges de céréales. Ces mélanges sont préalablement moulus, précuits et enrichis en vitamines et minéraux. Ils permettent la préparation de bouillies à haute densité énergétique pour contribuer de manière significative à la satisfaction des besoins nutritionnels des jeunes enfants.
- Les aliments supplémentaires prêts à l'emploi (ASPE) ou ready to use supplementary food (RUSF) en anglais. Les ASPE, comme les ATPE, se présentent sous forme d'une pâte dont la texture se rapproche de celle du beurre de cacahouètes. Ils sont enrichis en micronutriments, en acides gras essentiels et en protéines de qualité nécessaires à la satisfaction des besoins nutritionnels de l'enfant. L'apport en macro et micronutriments est quantifié de manière précise. Ils ne nécessitent aucune préparation donc ni dilution ni cuisson. Les exigences en termes de travail et de combustible au sein des ménages pauvres sont donc considérablement réduites par rapport aux farines enrichies. Les ASPE peuvent être utilisés dans les programmes de supplémentation alimentaire pour augmenter le poids des enfants, prévenir les maladies et favoriser la croissance et le développement. Le conditionnement, les durées et le mode de conservation des ASPE sont similaires à ceux des ATPE. La composition nutritionnelle complète d'un sachet d'ASPE est présentée **Annexe 2**. Elle est proche de celle des ATPE, la principale différence étant qu'ils ont été développés



pour être moins coûteux que les ATPE en remplaçant les protéines de lait par des protéines végétales moins onéreuses.

Les farines fortifiées ou les ASPE sont généralement destinés au traitement de la malnutrition aiguë modérée chez les enfants à partir de 6 mois dans les programmes de supplémentation nutritionnelle. Ils sont également indiqués pendant une durée de deux à trois mois pour les enfants avec une malnutrition aiguë sévère guérie qui sont sortis des programmes nutritionnels thérapeutique, afin de prévenir la rechute vers un nouvel épisode de malnutrition aiguë.




Objective	Treatment of Severe Acute Malnutrition	Treatment of Moderate Acute Malnutrition	
Generic Term	<b>Ready-to-Use Therapeutic Foods (RUTF)</b>	<b>Ready-to-use Supplementary Foods (RUSF)</b> <i>Large quantity*</i>	<b>Fortified Blended Foods</b>
Products*	 <p>RUTF Ready to Use Therapeutic Food Aliment Thérapeutique Prêt-à-Émettre (ATPE) For children &gt;6months with Severe Acute Malnutrition Pour les enfants atteints de Malnutrition Aiguë Sévère 1 sachet = 500 kcal</p>	 <p>RUSF Ready-to-Use Supplementary Food Aliment Supplémentaire Prêt-à-Émettre (ASPE) Pour les enfants &gt;6mois avec Malnutrition Aiguë Modérée Pour les enfants &gt;6mois avec Malnutrition Aiguë Modérée</p> <p>plumpy'sup</p>	 <p>Super Cereal (SC)/oil/sugar</p> <p>Super Cereal Plus (SC+)</p>

Figure 25. Les aliments thérapeutiques indiqués pour la malnutrition aiguë sévère et la malnutrition aiguë modérée (source : adapté par l'auteur)

#### 4. La prise en charge à base communautaire de la malnutrition aiguë

Avec le développement des ATPE, la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère s'est peu à peu décentralisée et organisée autour d'une approche communautaire dénommée au départ Community-based Therapeutic Care (CTC) puis prise en charge intégrée à base communautaire de la malnutrition aiguë (PCIMA) ou en anglais Community-based Management of Acute Malnutrition (CMAM).

Le premier projet pilote ayant testé l'approche PCIMA, approche alternative aux centres nutritionnels thérapeutiques, ayant donné lieu à une publication, a été conduit en Ethiopie lors de l'urgence humanitaire de l'année 2000 (75). Cette approche a aussi été largement implémentée dans les premiers temps entre autre au Sud Soudan (1998), au Darfour (Soudan), au Malawi (2004), au Niger (2005). Puis d'autres projets de recherche ont été mené en partenariat entre les humanitaires et des institutions académiques,

notamment anglaises et irlandaises jusqu'à devenir bien accepté dans les contextes d'interventions d'urgences humanitaires. Cette approche a permis d'accroître de façon importante le nombre d'enfants souffrant de malnutrition aiguë traités tout en améliorant la rétention dans les soins et par conséquent le taux de guérison (76). Le 1<sup>er</sup> manuel terrain de prise en charge de la malnutrition aiguë selon l'approche PCIMA a été édité diffusé par l'ONG Valid International en 2006 après une relecture de l'OMS (77).

Parallèlement, plusieurs pays ont manifesté leur intérêt pour intégrer la PCIMA en routine dans les infrastructures sanitaires existantes. Plusieurs ateliers sur l'intégration de cette stratégie dans les politiques nationales ont donné lieu à des protocoles génériques qui ont été progressivement adoptés par les gouvernements des pays affectés comme par exemple au Malawi en 2002, au Niger en 2006 (78).

La stratégie PCIMA est composée de 4 volets principaux (**Figure 26**).

1. Le volet communautaire comprend le réseau des relais communautaires impliqués dans la mobilisation communautaire et le dépistage actif de la malnutrition aiguë au sein de la communauté afin de détecter et de référer les cas de malnutrition aiguë à un stade précoce de la maladie. La mobilisation communautaire consiste à sensibiliser les communautés à la malnutrition aiguë, à comprendre les pratiques nutritionnelles, donner des conseils préventifs. Les relais communautaires peuvent être impliqués aussi dans le suivi à domicile pour les cas à risque, dans le suivi des cas problématiques, dans la formation des mères au dépistage et au suivi de la malnutrition grâce au PB.

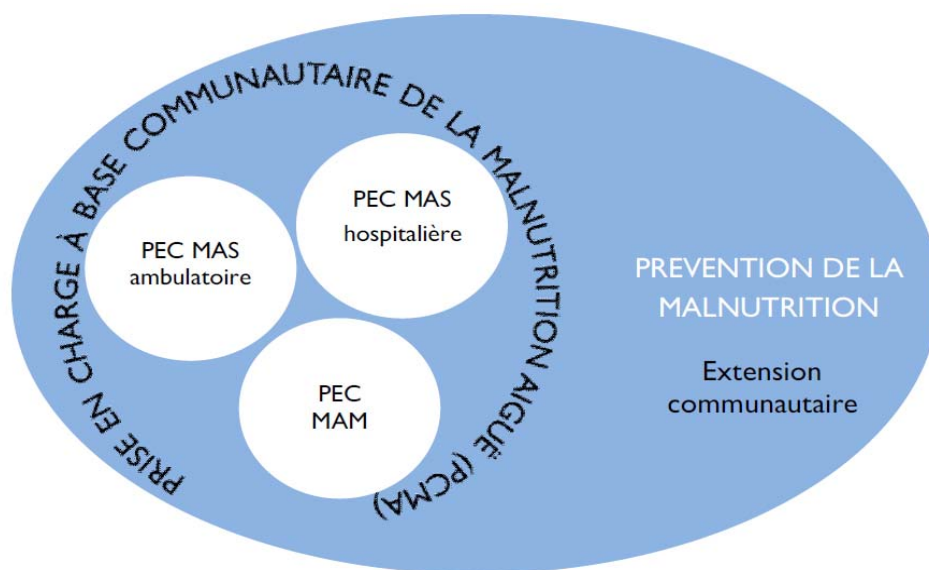


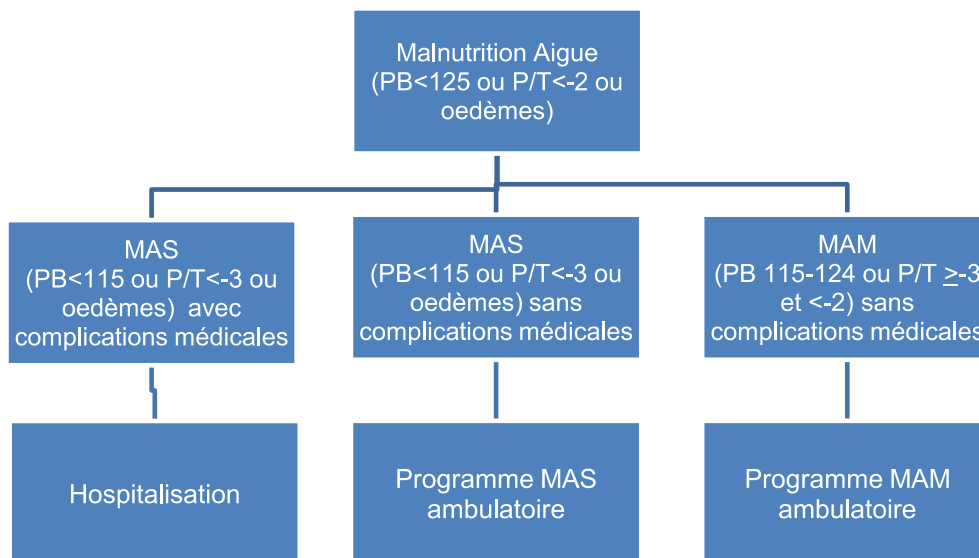
Figure 26. Les composantes de la PCIMA (Source : guide FANTA, 2008)

2. Le programme de prise en charge ambulatoire de la MAS sans complications médicales des enfants âgés de 6 à 59 mois consiste à effectuer des visites hebdomadaires de suivi au centre de santé. Il permet de réaliser l'évaluation initiale, l'administration du traitement médical de base (traitement antibiotique par amoxicilline, supplémentation en vitamine A, déparasitage, vaccination contre la rougeole), le suivi hebdomadaire nutritionnel et médical (suivi de la courbe de poids, du périmètre brachial, recherches et traitement des pathologies associées), et de délivrer pour une semaine le traitement nutritionnel par ATPE. Dans certains cas (distance, contexte sécuritaire), ce suivi peut être effectué toutes les deux semaines. Les nourrissons de moins de 6 mois qui sont vulnérables sur le plan nutritionnel mais sans complications médicales sont également ciblés par ce programme.
3. Le programme de prise en charge de la MAM chez enfants âgés de 6 à 59 mois consiste à effectuer un suivi toutes les deux semaines et à délivrer une ration d'ASPE ou de farines enrichies selon les endroits pour deux semaines. Les enfants ayant récupéré d'un épisode de MAS sont également référés vers ce programme pour une durée de 3 mois afin de leur permettre de récupérer encore davantage et de prévenir la rechute vers un nouvel épisode. Au contraire un enfant souffrant de MAM dont l'état s'aggrave sera référé vers le programme de PEC de la MAS pour recevoir le traitement dont il a besoin.
4. Le volet hospitalier consiste à prendre en charge à l'hôpital les enfants souffrant de MAS et présentant des complications médicales. Le traitement nutritionnel par les laits thérapeutiques F75 ou F100 sont initiés et les traitements médicaux sont administrés selon le protocole national PCIMA en vigueur. Une poursuite du suivi en ambulatoire sera proposée une fois que les complications ont été traitées, que les œdèmes ont diminué ou disparu et que l'appétit a repris permettant une poursuite du traitement nutritionnel par les ATPE.

En pratique, Les enfants qui ont été dépistés dans la communauté sont référés vers un centre de santé où un premier triage est effectué, pour différencier les enfants souffrant de MAS ou MAM et ceux non malnutris, les enfants nécessitant une prise en charge à l'hôpital. La **Figure 27** illustre le circuit du patient.

En 2009, suite à ces nouvelles preuves scientifiques, l'OMS a diffusé les directives sur le dépistage et le traitement ambulatoire de la malnutrition aigüe sévère avec aussi l'adoption des nouvelles normes anthropométriques à prendre en compte ainsi que l'adoption du PB pour l'identification et le suivi de la malnutrition aigüe sévère (21). En 2010, une consultation des agences onusiennes (OMS, UNICEF, PAM et HCR) sur les aspects programmatiques de la prise en charge de la malnutrition aigüe modérée chez les enfants de moins de cinq ans auprès des ONG a donné lieu à un certain nombre de consensus sur les aspects de critères de définition de la malnutrition aigüe modérée et de prise en charge mais sans donner lieu à des directives officielles (22). Le protocole générique sur la prise en charge de la malnutrition aigüe

modérée et sévère écrit par des experts en Nutrition, le Pr Michael Golden et Simone Grellety, diffusé en 2011 puis révisé en 2012 et 2014 a largement été repris par les différents pays comme référence principale des politiques nationales de prise en charge de la malnutrition aigüe (79). En République Démocratique du Congo, c'est le protocole dans sa version 2012 qui était en vigueur pendant la période de conduite de l'essai OptiMA-DRC.



**Figure 27. Principes de la prise en charge actuelle de la malnutrition aigüe** (Source : par l'auteur)

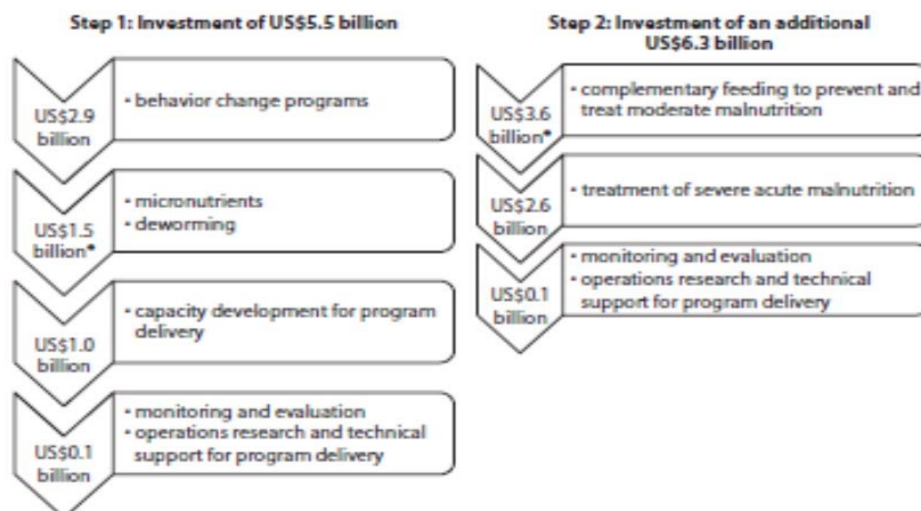
En 2003, l'OMS a également publié des recommandations sur les aspects techniques de prise en charge intra hospitalières de la malnutrition aigüe sévère (80). En 2013, les recommandations relatives à la prise en charge de la malnutrition aigüe sévère chez les nourrissons et les enfants, y compris ceux exposés au VIH, ont été mises à jour (81). L'OMS précise notamment les critères d'arrêt du traitement par ATPE pour la malnutrition aigüe sévère: un rapport P/T  $\geq -2$  Z score ou un PB  $\geq 125$  mm, pas d'œdèmes depuis au moins 2 semaines.

Pour ce qui est de la prise en charge de la malnutrition aigüe modérée, plusieurs documents d'orientation ont été publiés (22,82,83) et il existe une interaction permanente continue entre les chercheurs, les praticiens et les décideurs politiques. Cependant, il n'existe actuellement aucune recommandation officielle pour la prise en charge de la malnutrition aigüe modérée. L'OMS est actuellement en train d'élaborer un guide de prise en charge de la malnutrition aigüe dans sa globalité. Sa parution est prévu en 2022 et le suivi de sa progression est partagé à travers un site dédié (84).

## 5. Les limites de la stratégie PCIMA actuelle

L'approche PCIMA actuelle est jugée sûre, fondée sur des données probantes et coût-efficace depuis 2008. Bien que le traitement de cette forme de malnutrition se soit avéré très efficace avec l'obtention de taux de guérison supérieur à 85% pour les enfants en bénéficiant, l'accès mondial au traitement de la malnutrition aiguë est faible et la mise à l'échelle de ce traitement n'est pas encore une réalité. Moins de 20 % des enfants souffrant de malnutrition aiguë (85) et seulement 30 % des cas sévères reçoivent un traitement (86), ceci en partie dû aux lacunes de la programmation actuelle et à l'insuffisance des niveaux de financement (87). L'une des raisons du faible accès au traitement est son coût relativement élevé. En 2010, la Banque mondiale estimait que le coût de la mise à l'échelle du traitement de la malnutrition aiguë s'élevait à 6,3 milliards de dollars/an dont 2,6 milliards de dollars pour le traitement de la malnutrition aiguë sévère (pour atteindre une couverture de 80 %), **Figure 28** (88).

En 2014, les bailleurs de fonds n'avaient versé que 450 millions de dollars/6,3 milliards de dollars/an soit à moins de 25 % des besoins de financement estimés pour atteindre une couverture de 80% des programmes préventifs et curatifs de la malnutrition aiguë (88).



**Figure 28** Un processus en deux étapes pour mettre à l'échelle les interventions nutritionnelles  
(source : Banque mondiale 2010)

Selon les dernières estimations de la banque mondiale parue en 2016, le traitement de la malnutrition aiguë sévère pour 91 millions d'enfants dans les pays à revenu faibles et intermédiaires nécessiterait environ 9,1 milliards de dollars sur 10 ans. Cela représente en moyenne 110 dollars par enfant en Afrique et 90 dollars par enfant en Asie du Sud et cet investissement permettrait d'éviter au moins 860 000 décès d'enfants de moins de cinq ans (**Tableau 5**) (87).

**Tableau 5 : Impact estimé du traitement de la malnutrition aiguë sévère sur 10 ans** (Source : Banque mondiale 2016)

Impact	Treatment of severe acute malnutrition
Total 10 year costs (US\$, billions)	\$9.1 billion
Number of cases treated over 10 years	91 million
Number of deaths averted over 10 years	860,000
Cost per case of severe acute malnutrition treated (US\$)	\$100 <sup>a</sup>
Cost per death averted (US\$)	\$10,500

Note: a. The unit cost is \$89, plus 12 percent program costs.

Une autre difficulté pour la mise à l'échelle du traitement relève de la séparation de la stratégie de prise en charge actuelle en deux programmes distincts, utilisant chacun des produits différents en fonction du degré de malnutrition ; ceci pose un certain nombre de limites structurelles et organisationnelles. En effet, cette stratégie complique la gestion et l'approvisionnement des traitements, la prestation des soins et la collecte de données en créant un surcroît de travail pour les soignants mais aussi des difficultés d'organisation pour les familles. Dans certains centres de santé, les jours de consultation pour la MAM et la MAS sont différents, les stocks des ATPE et ASPE ne sont pas disponibles au même moment. Les ATPE et les ASPE sont en pratique financés et approvisionnés par des organismes différents avec des circuits d'approvisionnement séparés. Le principal bailleur est l'UNICEF pour l'approvisionnement des ATPE et le programme alimentaire mondial (PAM) pour le traitement des cas modérés (ASPE ou farines enrichies) et pour la prévention de la malnutrition aigüe.

Avec un fardeau de nombre cas élevés et des ressources financières limitées (et principalement à court terme) la généralisation de la PCIMA à grande échelle dans les pays concernés est jugée difficile voire impossible. Le constat de plus en plus partagé par bon nombre d'acteurs est que les programmes nutritionnels sont peu fonctionnels pour l'ensemble des enfants malnutris aigus (modérés et sévères) voire absents des structures de santé. Les principaux bailleurs, tels que l'UNICEF et le PAM ont identifié une série d'obstacles à la disponibilité des services, entre autres les coûts élevés des programmes, les capacités limitées en ressources humaines, une chaîne d'approvisionnement compliquée entraînant des ruptures de stock. Ils recommandent l'identification d'interventions présentant un rapport coût-efficacité majoré en matière de traitement et mobilisant des ressources nécessaires pour prendre en charge le nombre élevé de cas de MAM (89).

## 6. Le développement d'approches programmatiques dites simplifiées

Dans ce contexte opérationnel, des approches dites simplifiées ont été expérimentées par les acteurs de terrain, essentiellement des ONG telle que ACF, ALIMA, MSF, IRC et de l'Unicef qui comptent pour plus de 80% des projets menés ou en cours. Ces approches incluent une série d'adaptations du PCIMA

qui ont pour principal objectif d'assurer un meilleur accès au traitement des enfants les plus vulnérables tout en réduisant les coûts de prise en charge de la malnutrition aigüe. Les stratégies simplifiées ont été mises en œuvre dans divers contextes, tant dans le cadre d'essais cliniques que de réponses opérationnelles dans plusieurs pays d'Afrique subsaharienne et d'Asie du Sud mais principalement dans les pays du Sahel en Afrique de l'Ouest. Les contextes d'implémentation sont essentiellement ruraux, tant dans le domaine humanitaire que dans celui du développement.

On dénombre 7 types d'activités basées sur :

1. L'utilisation du PB par les familles : pour inciter les membres de la famille à dépister et à orienter leurs enfants le plus tôt possible;
2. Le traitement de la malnutrition aigüe par les agents de santé communautaires (ASC) ;
3. La réduction de la fréquence des visites de suivi dans les structures de santé;
4. Le recours PB ou la présence d'œdèmes uniquement pour l'admission, le traitement et la sortie du traitement ;
5. L'expansion systématique du PB jusqu'à 124 mm pour inclure les enfants dans un programme unique;
6. L'utilisation d'un seul traitement nutritionnel, l'ATPE de tous les enfants avec une malnutrition aigüe ;
7. La réduction du dosage de l'ATPE au cours de la récupération nutritionnelle (90).

Unicef présente un historique de l'évolution des approches simplifiées en trois phases (91). Voici la liste des études phares qui ont marqué ces 3 périodes :

- 2006-2009 : l'ONG Action contre la faim (ACF), dans un contexte de rupture de stock d'ATPE, a utilisé un dosage réduit de l'ATPE au dans un programme de prise en charge de la MAS non compliquée au Myanmar en Asie (92). L'ONG Médecins Sans Frontières a quant à elle rapporté plusieurs expériences opérationnelles de prise en charge de la MAM basée sur l'utilisation unique de l'ATPE et l'admission basée sur le PB en Afrique de l'Ouest au Niger (93).
- 2009–2015: une expérience sur la réduction du nombre de visites au centre de santé (1 visite par mois) parmi les cas sévères sans groupe de comparaison est rapportée par Isanaka et al en 2017 au Niger (94). Un premier essai randomisé en cluster, mené en Sierra Léone, compare la prise en charge des enfants avec PB<125 et/ou œdèmes traités par ATPE en réduisant le dosage, avec des enfants similaires traités selon le dosage de l'ATPE et de l'ASPE en vigueur (95).
- 2016–2020: des stratégies semblables sont testées en Afrique de l'Ouest et en Afrique Centrale. Les ONG International Rescue Committee (IRC) et ACF mène et publie des résultats prometteurs d'un essai en cluster portant sur la stratégie ComPAS (Combined Protocol for Acute Malnutrition) au Soudan et au Kenya qui utilise une table de dosage basée sur le principe (2sachets par jour les cas sévères et 2 sachets par jour pour les cas modérés) (96,97). L'ONG ALIMA en partenariat avec des chercheurs de l'université de Bordeaux mène un essai pilote preuve de concept portant sur la stratégie OptiMA



(Optimizing treatment for acute Malnutrition) au Burkina-Faso (98). La réduction du dosage est basée sur la récupération du poids et du PB, la table de dosage est différente et la réduction du dosage plus progressive comparée à la table de dosage utilisée dans la stratégie CompAS. Suite aux résultats encourageants de l'essai pilote, la même équipe implémente un essai randomisé individuellement niché dans un programme médico-nutritionnel d'urgence en République Démocratique du Congo en 2019 (99). Enfin 2019, ACF publie les résultats d'un essai qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'une dose réduite d'ATPE sur la vitesse de gain de poids des enfants MAS sous traitement au Burkina-Faso (100).

Un groupe de travail international sur les approches simplifiées a été constitué sous la houlette de l'Unicef. Une mise à jour des projets de recherche en cours ou terminés à travers le monde est notamment disponible

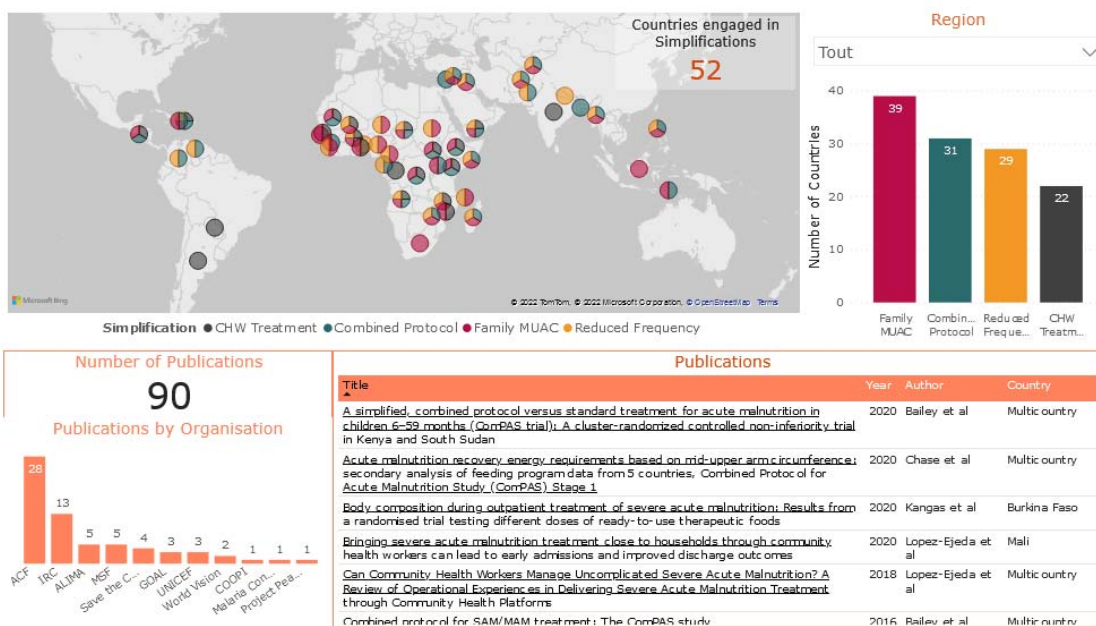


Figure 29 Tableau de bord de suivi des projets de recherche sur les stratégies simplifiées en mars 2022 (Source : <https://www.simplifiedapproaches.org>)



à travers un tableau de bord mis à jour sur un site dédié aux approches simplifiées (

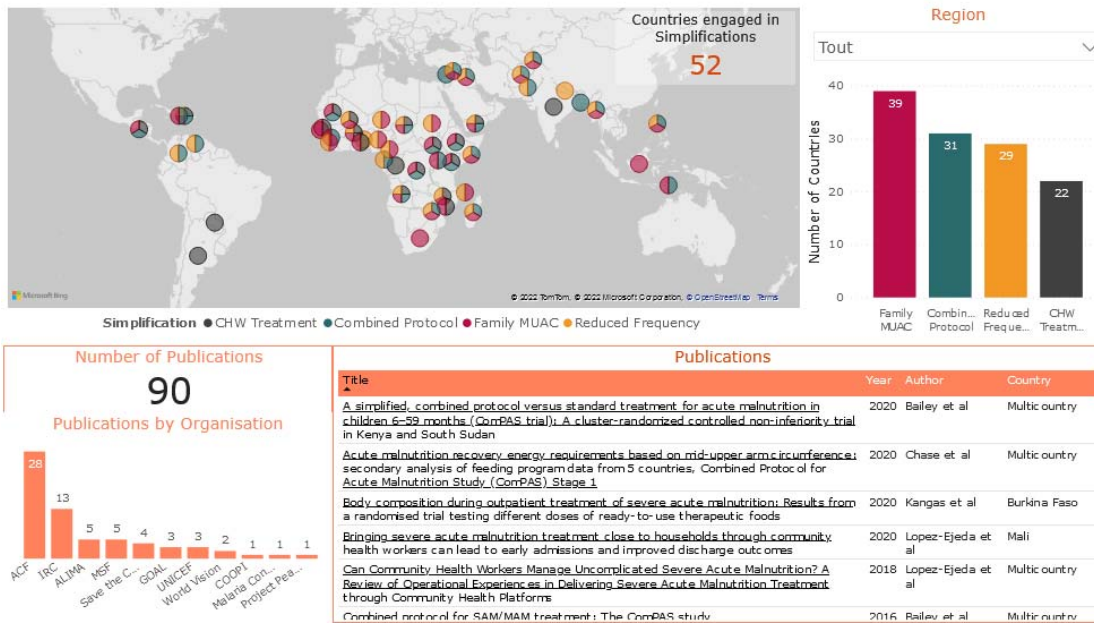


Figure 29) (90).

Toutes ces initiatives vont dans le sens des priorités de recherche émises en 2012 par le CORTASAM (The Council for Research and Technical Advice on Acute Malnutrition) regroupant un consortium d'experts en nutrition. Ce groupe recommande sur le développement de stratégies innovantes visant un meilleur bénéfice coût efficacité des interventions nutritionnelles. Il jugeait impératif de produire des données probantes et suffisamment robustes sur l'innocuité et l'efficacité de la réduction de la dose d'ATPE dans différents contextes en donnant la priorité à des essais contrôlés randomisés. C'est dans ce contexte que la plateforme CORAL - Clinical Operational Research Alliance - le partenariat entre l'ONG ALIMA et l'équipe de recherche GHIGS (Global Health in Global South) du centre INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) de Bordeaux a développé le protocole de l'essai OptiMA-RC.

Comme abordé rapidement plus haut, cette stratégie nutritionnelle consiste à simplifier et optimiser le traitement de la malnutrition aigüe en se basant sur la prise en charge de tous les enfants âgés de 6 à 59 mois et présentant un PB<125 mm ou la présence d'œdèmes nutritionnels, avec un seul produit - l'ATPE - à une dose progressivement réduite au fur et à mesure de la prise de poids et de PB de l'enfant.

La stratégie OptiMA a été mise en œuvre pour la première fois dans le cadre d'un essai pilote preuve de concept au Burkina Faso (101). Cette étude a montré un taux de récupération qui dépassait les normes nationales et internationales pour la récupération de la MAS et de la MAM (86,3% ; 95% CI 85,4% à 87,2%) avec une bonne adhésion des agents de santé vis-à-vis de la table de dosage utilisée pour les rations

d'ATPE délivrée. Suite à cet essai pilote, CORAL a proposé un essai randomisé individuel de non-infériorité pour comparer la stratégie OptiMA au protocole nutritionnel national de la RDC.

Cette thèse porte sur la phase de préparation, de conduite et de valorisation des résultats de cet essai. Voici tout d'abord la justification scientifique de la stratégie OptiMA.

## **II. L'essai OptiMA-RDC**

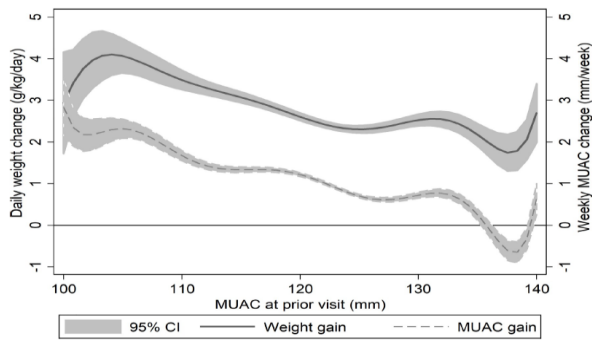
### **A. Le rationnel scientifique de la stratégie OptiMA**

Comme vu précédemment, bien que la malnutrition aiguë soit un état de détérioration continue du statut nutritionnel, sa prise en charge est divisée en deux catégories : celle de la MAS d'un côté et de la MAM de l'autre. Cette distinction se traduit par le recours à des programmes de prise en charge et à des traitements distincts, qui sont en pratique financés, essentiellement, par deux agences des Nations Unies. Unicef finance les états ou d'autres acteurs, principalement des ONG pour la prise en charge de la MAS. Le PAM, de son côté, est un bailleur pour la prise en charge de la MAM. Cela complique la détection des cas, la prestation des soins de soins, la gestion des chaînes d'approvisionnement et la collecte des données, tout en créant une certaine confusion et un surcroît de travail pour les soignants. Nous avons abordé au chapitre 5 de la section précédente les limites de l'approche communautaire actuelle.

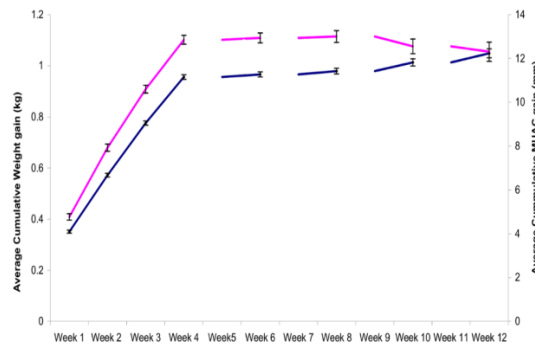
#### **Le PB au seuil de 125 mm comme outil unique de dépistage et de suivi**

Par ailleurs, les définitions actuelles de la SAM et de la MAM utilisent différents paramètres : le PB, P/T et la présence ou l'absence d'œdèmes. Plusieurs travaux ont mis en évidence de fortes corrélations entre le gain de poids et le gain de PB dans plusieurs contextes de recherches opérationnelles ou cliniques et quel que soit l'issue clinique suite au traitement (102–107). Cette trajectoire de récupération similaire

entre le PB et le poids sous-tend la possibilité d'un suivi par le PB comme alternative au poids pour les enfants suivis en ambulatoire (Figure 30 et Figure 31).



**Figure 31: Variation quotidienne moyenne de prise de poids (ligne pleine) et hebdomadaire du MUAC (ligne pointillée) par rapport au MUAC lors de la visite précédente (Source: Chase, PLoSOne, 2020)**



**Figure 30 : Courbes de gain de poids et de Périmètre Brachial cumulés avec une ration ATPE de 175 kcal/kg/j (Source : Goossens, PLoSOne, 2012)**

Selon certaines études, l'utilisation de l'indice P/T seul ou en combinaison avec la mesure du PB, ne présente pas d'avantage clair par rapport à la mesure du PB seul pour identifier les enfants présentant un risque de décès à court terme (20,108–110). Bien que ni le PB ni l'indice P/T ne se révèlent être des prédicteurs idéaux de la mortalité, il est admis que le PB semble avoir un meilleur pouvoir prédictif que l'indice P/T et présente des avantages pratiques. C'est pour ces raisons que son usage est jugée supérieure par rapport au P/T pour le dépistage actif communautaire de la MAS au niveau communautaire et dans les structures de santé. Par contre, si un enfant n'est pas identifié par le PB, le recours à l'indice P/T est indiqué (20).

Par rapport aux aspects pratiques, le calcul de l'indice P/T n'est pas toujours possible et n'est pas aisé car il exige l'utilisation d'une toise adaptée à la taille des enfants, du matériel fiable pour la pesée des enfants, des ressources humaines suffisantes. Aussi, ce critère anthropométrique nécessite des notions d'alphabétisation suffisantes pour lire de façon fiable la grille P/T. Enfin, la prise de deux mesures majore le risque d'erreur pour chaque prise et in fine pour le calcul de l'indice. En revanche, l'utilisation du PB présente de nombreux avantages : il est jugé bon marché, simple, rapide et acceptable par rapport à tous les autres paramètres anthropométriques (108). L'utilisation du PB au niveau communautaire par les mères et les membres de la famille, même illettrés, grâce à son code couleur, permet de détecter la malnutrition de façon précoce, en faveur d'une diminution des complications médicales et du nombre d'hospitalisations. Grâce à une formation communautaire de base, les mères peuvent utiliser facilement les bracelets PB pour dépister leurs enfants à la maison (111).

En ce qui concerne le pouvoir prédictif du risque de mortalité à court terme, plusieurs cohortes historiques d'enfants suivis sans traitement nutritionnel ont montré un plus grand pouvoir prédictif du risque de mortalité avec le PB chez les enfants âgés de 6 à 59 mois comparé au P/T. La comparaison des courbes de

sensibilité-spécificité (courbes ROC) dans les études en communauté montre que l'utilisation du PB donne de meilleurs résultats pour identifier les enfants qui présentent un risque élevé de décès par rapport au P/T. Ces études qui ont examiné la relation entre l'anthropométrie et la mortalité à partir d'échantillons représentatifs de la population générale en Afrique et en Asie ont montré que le PB était plus sensible avec des niveaux de spécificité plus élevés que le P/T pour identifier les enfants ayant un plus grand risque de décès (109,112–115). L'utilisation d'une valeur de fin de traitement selon un  $PB \geq 125$  mm recommandée par l'OMS en 2013, est basée sur ces études de cohortes historiques menées au Bangladesh, au Malawi et en Ouganda suggérant qu'avec cette valeur seuil, le risque de mortalité ne dépasse pas 1/10 000 par jour (73,108). Par ailleurs, tenir compte du seuil de PB à 125 mm permettrait d'inclure la plupart des enfants ayant un PB et un P/T discordant (116). En outre, ce seuil est associé à de faibles niveaux de rechute et de mortalité durant les 3 mois qui suivent la guérison de l'enfant (117) alors qu'un PB inférieur à 125 mm à la fin du traitement majore le risque de rechute vers un nouvel épisode de malnutrition aiguë (mesurée sur la base d'un z-score  $< -2$ ) (ORa 3,89, IC95% 1,66-9,2, P= 0,002) (118).

Une augmentation du seuil du PB à 125 permettrait de capturer davantage d'enfants à risque de mortalité à court terme plutôt que d'utiliser une combinaison PB et P/T, comme critères indépendants (109). Tous ces éléments sont en faveur de l'utilisation unique du PB comme outil pratique et autonome pour toutes les phases des programmes de renutrition, du dépistage des enfants malnutris aigus à la fin du traitement nutritionnel.

### **Une réduction graduelle du dosage des ATPE**

La composition de l'ATPE est comparable à celle du lait thérapeutique F-100, utilisé dans les programmes d'alimentation thérapeutique en milieu hospitalier, et s'est avéré efficace dans la réadaptation des enfants souffrant d'émaciation sévère en soins ambulatoires. Le dosage de l'ATPE actuellement recommandé (environ 175 kcal/kg par jour) pour le traitement de la MAS est resté inchangé depuis sa formulation dans les années 2000 et provient directement de celui recommandé par l'OMS en 1999 pour la prise en charge des enfants sévèrement malnutris en milieu hospitalier. Les besoins énergétiques totaux correspondent à la quantité d'énergie nécessaire pour maintenir un individu en bonne santé. Ils incluent les besoins de maintenance lié au métabolisme de base (énergie nécessaire pour les fonctions vitales de l'organisme : respiration, digestion, système cardio-vasculaire et activité cellulaire) ; les besoins associés à la croissance en taille et en poids (quantité d'énergie nécessaire à la synthèse des constituants tissulaires (acides aminés, acides gras, etc.)); les besoins liés à l'activité physique. Chez l'enfant, on estime que les besoins de maintenance sont voisins de 85 kcal/kg/jour et que ceux associés à la croissance sont proches de 5 kcal/g de gain de poids (119). Un gain de poids de 10 à 15 g/kg/jour correspond à un besoin en énergie dépassant alors 150 kcal/kg/jour, ce qui a conduit aux doses recommandées par l'OMS si on tient compte de la présence fréquente d'une malabsorption et des pertes diverses. Le dosage unique actuel est basé sur les

gains de poids journalier attendus en milieu hospitalier (10 à 20g/kg/jour) au temps où la phase de réhabilitation nutritionnelle se déroulait en milieu hospitalier jusqu'à la guérison de l'enfant alors que les gains de poids en suivi ambulatoire sont plutôt de 5g/kg/jour (120). Il est également basé sur le principe que le gain de poids est constant au cours du traitement. Or ceci n'est ni observé chez l'enfant malnutri comme vu plus haut, ni chez l'enfant sain. Le gain de poids et les besoins énergétiques ne cessent de décroître au cours de la récupération nutritionnelle mais aussi au cours de la croissance (121). En 2007, l'OMS et l'UNICEF ont adopté le traitement communautaire mais ce dosage n'a pas été remis en question. Ce dosage unique proportionnel au poids de l'enfant est reçu tout au long du traitement, ce qui signifie que la quantité d'ATPE reçus augmente quand l'enfant prend du poids alors qu'il semble plus adapté de diminuer les doses d'ATPE en cours de traitement comme démontré par plusieurs études. Dans plusieurs contextes géographiques (Asie et Afrique), il a été démontré que le gain de poids et l'augmentation du PB sont très rapides dans les 3 à 4 premières semaines de traitement des enfants MAS, avant d'atteindre une phase de plateau une fois que la récupération initiale est atteinte (116,122). Ces études confirment qu'il existe un paradoxe inhérent à toute prise en charge de la MAS puisque plus l'enfant récupère et plus grande est la ration d'ATPE reçue. L'étude menée au Burkina Faso (102) parmi des enfants avec un PB<118mm et citée plus haut démontrant qu'à ration d'ATPE constante, le gain de poids et le gain de PB sont plus rapides durant les 2-3 premières semaines de traitement comme vu plus haut (**Figure 31**), nous apprend aussi le paradoxe existant de traiter des enfants moins dénutris (ayant un PB compris entre 116 et 118 mm) avec une ration de 175kcal/kg/j alors que leur gain de poids et de PB sont plus lents comparés aux plus dénutris recevant la même ration d'ATPE (**Tableau 6**) (116).

**Tableau 6 Comparaison du gain de poids et du gain de PB moyen selon la catégorie de PB à l'admission**  
(Source : Goossens, PloS One, 2012)

	MUAC <100 mm (n = 1,105)	MUAC 100-110 mm (n = 5,301)	MUAC 112-114 mm (n = 4,813)	MUAC 116-118 mm (n = 10,875)	Total (n = 22,094)	P value for trend
Average weight gain, g/kg/day	8.0±4.3	6.1±7.3	5.3±2.9	4.7±4.9	5.4±5.3	<0.001
Average length of stay, days	46.6±22.0	50.6±24.5	52.9±25.9	56.6±28.0	53.9±27.7	<0.001
Average MUAC gain, mm/day	0.66±0.31	0.48±0.27	0.42±0.25	0.37±0.23	0.42±0.26	<0.001

doi:10.1371/journal.pone.0049320.t003

Ces résultats sont corroborés par une analyse multicentrique en Asie et en Afrique (Sud-Soudan, Pakistan, Tchad, Kenya, Yémen) à l'origine de la table de dosage CompPAS (une autre stratégie simplifiée basée sur une réduction du dosage de l'ATPE chez les enfants avec PB<125 ou œdèmes). Elle démontre que le taux de gain de poids (g/kg/j) et de PB (mm/j) sont plus lents chez les enfants dont le poids absolu et le PB sont plus élevés que chez ceux dont les valeurs de poids et PB sont plus faibles, lorsqu'ils reçoivent la même ration en valeur calorique (107) (voir **Figure 30**). Dans le même sens, un essai clinique randomisé individuellement a démontré des taux similaires de gain de poids et de PB chez des enfants malnutris

sévères recevant une ration RUTF standard (175-200 kcal/kg/j) par rapport à une ration d'ATPE réduite de 30 à 50% (100).

L'explication biologique plausible de ce phénomène est que la reprise du poids perdu est plus rapide sur le plan énergétique que la constitution d'une nouvelle masse corporelle. Comme l'objectif de l'alimentation thérapeutique est la récupération du poids perdu, il est logique de réduire la valeur calorique de la ration parallèlement au ralentissement du taux de gain de poids et de PB. En outre, l'alimentation thérapeutique hautement enrichies et équilibrées peut agir par d'autres moyens que l'apport de calories sur le plan énergétique. En effet, de nouvelles données montrent le rôle que les aliments thérapeutiques peuvent jouer dans la promotion d'un microbiote plus sain chez les enfants malnutris (123). Les aliments thérapeutiques pourraient donc également agir en sélectionnant une flore intestinale plus favorable à l'absorption des nutriments. Comme vu plus haut, les programmes nutritionnels sont coûteux et largement sous-financés et ceci en raison en partie du coût des ATPE (124). En diminuant la dose d'ATPE à mesure que l'état nutritionnel de l'enfant s'améliore, il serait possible d'obtenir la même efficacité à moindre coût.

### **Un traitement par ATPE unique pour tous les degrés de malnutrition aiguë**

Comme mentionné plus haut, le traitement des MAM ne fait actuellement pas l'objet d'une approche standardisée et de directives officielles de la part de l'OMS. Le traitement de ces enfants n'est pas recommandé par l'OMS en routine dans le cadre des soins de santé primaires mais uniquement dans les contextes d'insécurité alimentaire (125). Plusieurs méta-analyses comparant le support nutritionnel par des aliments enrichis type ASPE avec plusieurs types de farines enrichies ou simplement des conseils nutritionnels confirment les bénéfices cliniques d'un support ce type de produit ASPE par rapport aux autres groupes (126,127). Il faut savoir aussi que les ATPE et les ASPE ont une composition proche avec comme principale différence la source de protéines. Les ATPE contiennent des protéines de lait alors que les ASPE utilisent des protéines de soja raffiné, ou une combinaison de soja raffiné et de lait. Le RUSF a été initialement développé pour réduire les coûts. Les ATPE se sont avérés efficaces pour favoriser une prise de poids rapide et la réadaptation des enfants souffrant de malnutrition aiguë modérée (13-16).

La seule cohorte longitudinale de suivi d'enfants MAM sans traitement (menée en Ethiopie) à notre connaissance révèle que seulement 54,2% d'entre eux ont récupéré quand 32,5% sont restés MAM et 9,3% sont devenus MAS et 0,9% sont décédés après 7 mois de suivi hebdomadaire à domicile. Les auteurs estiment que si l'étude avait été mise en œuvre pendant la période de soudure, probablement le taux de détérioration de ces enfants vers un statut MAS aurait été plus élevé, avec une augmentation concomitante de la mortalité (128). Aussi, la trajectoire parallèle de gain pondéral et de gain de PB démontrée chez les enfants avec une MAS est aussi retrouvée chez les enfants MAM, en faveur de l'utilisation d'un produit unique tel que l'ATPE pour tous les malnutris aigus (129,130). De même, Les résultats obtenus dans les programmes nutritionnels appuyés par MSF prenant en charge plusieurs milliers d'enfants pendant la crise nutritionnelle de 2005 au Niger ont montré l'efficacité des ATPE dans le traitement de la MAM en terme

de taux de guérison dans le contexte programmatique. Les gains de poids enregistrés étaient considérablement plus élevés que ceux obtenus dans les programmes d'alimentation complémentaire classiques utilisant des farines mélangées enrichies (93). Par ailleurs, une autre étude révèle que le traitement de la MAM permettrait de réduire le risque de mortalité de plus de 10 % chez ces enfants (131). Une étude montre que les enfants avec une malnutrition aigüe modérée traités avec les ATPE avaient une composition corporelle similaire à celle des enfants traités avec les ASPE (132).

Ainsi, l'intégration du traitement de la MAS et de la MAM dans un seul programme, utilisant un seul critère anthropométrique et diminuant la dose des ATPE au fur et à mesure que le poids augmente pourrait simplifier la mise en œuvre et l'accès au traitement en augmentant la couverture du traitement et optimiser l'allocation des coûts avec une efficacité clinique similaire. Plusieurs études ont déjà rapporté des résultats encourageants dans ce sens (95,97) dont l'essai OptiMA pilote preuve de concept menée au Burkina-Faso dont nous avons abordé les résultats plus haut (98).

Avant d'aborder les aspects méthodologiques de l'essai, voici avant une présentation générale de la République du Congo où a été menée l'essai traité dans le cadre de cette thèse.

## B. Le contexte congolais

### 1. Présentation générale du pays



Figure 32. Localisation et carte administrative de la RDC (source : internet)

La République Démocratique du Congo (RDC), deuxième plus grand pays d'Afrique par sa superficie (2,345 millions km<sup>2</sup>) se situe en Afrique centrale, à cheval sur l'Équateur. Le pays partage sa frontière avec 9 pays limitrophes : au nord avec la République Centrafricaine et le Soudan du Sud, à l'Ouest avec la République du Congo, à l'Est avec l'Ouganda, le Burundi, le Rwanda et la Tanzanie, au Sud avec la Zambie et l'Angola

Figure 32.

La variété géologique et climatique (équatorial, tropical humide, tropical à saison sèche prolongée et littoral) fait profiter au pays de précipitations en quantités suffisantes et d'un large ensoleillement avec, en outre, un important réseau hydrographique. Le fleuve Congo, long de 4 374 km a le débit le plus important au monde après le fleuve Amazone au Brésil.

La population congolaise est estimée à approximativement 85 millions habitants, avec une densité de 36 habitants au km<sup>2</sup> et un rythme de croissance annuelle de la population à 2,9 % selon les récentes projections de l'Institut National de la Statistique (133). L'espérance de vie à la naissance est de 64 ans pour les hommes et 66 ans pour femmes (134) et l'indice de fécondité est estimé à 6,6 enfants par femme (135). Les projections prévoient un doublement de sa population tous les 25 ans, soit plus de 120 millions d'habitants en 2030 dont 45% de jeunes de moins de 15 ans (136) ce qui contribuera au maintien du pays dans la pauvreté, du fait que la proportion de la population non active dépassera celle de la population active (137). La RDC se caractérise aussi par une grande diversité culturelle et linguistique. Le pays compte quelques 40 ethnies et plus de 400 tribus catégorisées en quatre principaux groupes ethniques, à savoir les Bantous (majoritaires), les Nilotiques, les Soudanais et les Pygmées. Quatre langues nationales sont parlées en RDC: le Kikongo (à l'Ouest), le Lingala (à Kinshasa et au Nord-Ouest), le Swahili (à l'Est) et le Tshiluba (au Centre - Sud). Le français est la langue officielle de l'administration et d'enseignement (138). Les religions pratiquées sont le christianisme (97,5%) , l'islam (1,5%) et l'animisme (1%) (139). En moyenne, un enfant congolais bénéficie seulement de 4,5 années de scolarité corrigées en fonction des acquis (estimations de 2020) (140).



Ancienne colonie belge, l'indépendance a été proclamée en 1960, (141) mais le pays connaît dès lors une instabilité politique avec une succession de plusieurs régimes non démocratiques. En 2019, le pays connaît sa première transition démocratique et pacifique avec l'élection du fils de l'opposant historique de la RDC (Etienne Tshisekedi), qui succède à Joseph Kabila, au pouvoir depuis 18 ans (140). Au niveau administratif, suite à la dernière réforme territoriale de 2006, la RDC est fortement décentralisée avec 26 provinces mais le transfert concret des compétences, des charges, de l'autonomie fiscale et budgétaire au niveau des provinces, demeure un véritable défi (142).

Au niveau économique, le pays se situe au troisième rang mondial des pays les plus pauvres. En 2018, 73 % de sa population, soit 60 millions de personnes, vivaient en dessous du seuil de pauvreté international, donc avec moins de 1,90 dollar par jour. La situation se serait aggravée à la suite de la pandémie de COVID-19. Le pays est classé au 175<sup>ième</sup> rang sur 189 pays selon l'Indice de Développement Humain (IDH) en 2020. L'indice de capital humain s'établit à 0,37 en dessous de la moyenne des pays d'Afrique subsaharienne (0,40), signifiant qu'un enfant né en RDC aujourd'hui ne réalisera à l'âge adulte que 37 % du potentiel productif qu'il aurait pu atteindre s'il avait bénéficié d'une scolarisation complète et de conditions de santé optimales durant ses premières années de vie (140). La croissance économique qui atteignait 4,4 % en 2019, avant la pandémie de COVID-19, a chuté à 0,8 % en 2020, selon les estimations de la Banque mondiale. Principal moteur de la croissance, l'industrie minière a progressé de 6,9 % en 2020 (contre 1 % en 2019) grâce à la vigueur de la demande chinoise. En revanche, les autres secteurs économiques ont diminué à 1,6 % à la suite des restrictions de déplacement liées à la pandémie de COVID-19, des freins à l'activité commerciale et de la limitation des dépenses publiques, alors qu'ils avaient progressé de 5,7 % en 2019. Le déficit du compte courant s'est creusé en 2020. Pour trouver des fonds, le gouvernement a d'abord eu recours aux avances de la Banque Centrale du Congo puis a sollicité le soutien d'urgence du Fonds Monétaire International et de la Banque Africaine de Développement. (140).

## **2. Le contexte sanitaire**

Sur le plan sanitaire et épidémiologique, la RDC est globalement caractérisé par une faible couverture du suivi anténatal (48%), un niveau préoccupant de la mortalité infantile (84,8 décès pour 1000 naissances vivantes en 2019) et maternelle (473 décès maternels pour 100 000 naissances vivantes en 2017), une stagnation de la prévalence du VIH, un faible accès à l'eau potable et un faible taux effectif de réalisation des aides publiques au développement (143,144).

1<sup>ère</sup> cLe paludisme est la première cause de consultation avec un taux d'incidence élevé de 320 cas pour 1000 habitants à risque. La RDC et le Nigéria supportent à eux seuls 40% de la charge mondiale du paludisme. Le pays est également l'un des pays à forte charge de tuberculose, de co-infection tuberculose/VIH et de tuberculose multi résistante avec une faible couverture d'accès au traitement (<50%). On

note de grandes flambées d'épidémie de rougeole, notamment en 2010, puis en 2018 dans toutes les provinces. L'OMS souligne que la lutte contre les maladies évitables par la vaccination est entravée, entre autre, par la persistance d'un grand nombre d'enfants non vaccinés, la faible disponibilité des vaccins, la médiocre qualité des données de vaccination, la faible proportion des zones de santé pouvant présenter des cas enquêtés et prélevés pour la rougeole, la faible notification des cas de tétanos néonatal. Par ailleurs, le pays figure parmi les pays prioritaires dans le plan stratégique de l'OMS pour les maladies tropicales négligées. On note la présence aussi bien des maladies accessibles à une chimiothérapie préventive (filariose lymphatique, géo helminthiases, onchocercose, schistosomiasis et trachome) que de celles nécessitant une prise en charge des cas (trypanosomiase humaine africaine, ulcère de Buruli, dracunculose, leishmanioses, lèpre, peste, pian, rage et loase).

La RDC est parvenue à une phase de transition qui implique une forte augmentation des cas de maladies non-transmissibles avec une prévalence du diabète de 16% chez les adultes et d'hypertension artérielle de 11% chez les adultes souffraient à Kinshasa mais les données statistiques sur le diabète, l'hypertension et les autres maladies non-transmissibles restent sous rapportées à l'échelle du pays. Enfin, Le pays connaît en permanence des situations d'urgence provoquées par l'homme (conflits armés), de même que des catastrophes naturelles (glissements de terrain, érosion, inondations, éruptions volcaniques), qui se produisent dans un contexte fragilisé par de nombreuses épidémies (fièvres hémorragiques, choléra, méningite, rougeole). Ces situations d'urgence sont souvent accompagnées de grands mouvements de populations (réfugiés et déplacés de l'intérieur), qui affectent l'écosystème (144).

L'organisation de l'offre des soins est assurée par les structures publiques et les structures privées et le coût élevé des soins de santé par rapport au revenu de la population constitue un défi majeur auquel le secteur fait face. Le secteur public est organisé en 3 niveaux (national, provincial et périphérique) autour des hôpitaux nationaux et d'autres structures étatiques comme par exemple le service médical des armées, des hôpitaux généraux de référence, des hôpitaux provinciaux, des centres de santé. Le secteur privé lucratif est surtout florissant en milieu urbain et dans les pôles économiques autour des cabinets de consultations ou de soins, médicaux et paramédicaux, des cliniques ou polycliniques, des centres de diagnostic (laboratoires, imagerie). Le sous-secteur privé confessionnel et associatif occupe une place majeure en RDC et représente environ 40% de l'offre de soins. Les principaux acteurs sont les églises catholiques, protestantes, kimbanguistes et salutistes. Elles gèrent des formations sanitaires tels que des hôpitaux et des centres de santé.

Le sous-secteur pharmaceutique privé compte 29 industries pharmaceutiques de différentes tailles. La production locale de médicaments couvre environ 10% des besoins du pays.

Enfin, la médecine traditionnelle constitue une part non négligeable de l'offre de soins. Elle est même dans certains milieux le premier recours, en lien avec l'absence de structures modernes, la faible accessi-

bilité financière et certaines pathologies spécifiques (fractures, troubles mentaux...). Il existe un programme national de médecine traditionnelle en place depuis 2001 qui s'efforce de réglementer l'offre de soins dans ce domaine.

Sur le plan des ressources humaines, au niveau national, on compte 0,9 médecin pour 1 000 habitants et 4,7 infirmiers pour 5 000 habitants mais de fortes disparités régionales persistent avec des zones de santé largement sous-dotées en médecins et en infirmiers. C'est le cas par exemple la zone de santé de Kamuesha, le site de l'essai, où on comptait en 2019, quatre médecins pour un total de 465 643 habitants soit un ratio de 1 médecin pour 116 411 habitants loin du standard national qui est de 1 médecin pour 10 000 habitants. On note également la rareté des certains corps de métier comme les sages-femmes avec moins de 2 sages-femmes pour 1 000 naissances, en deçà de la norme internationale qui est de 6 sages-femmes pour 1 000 naissances (145).

Le budget à la santé représente 4,2% du budget de l'état, soit 0,7% du PIB en 2018 (145), une part largement inférieure à l'engagement fixé à Abuja (15%). Les ménages constituent la principale source du financement de la santé en RDC (41%). Les dépenses de santé des ménages s'effectuent à plus de 90% par le biais de paiements directs (146). A côté des ménages, les autres sources sont l'aide extérieure et le large soutien des partenaires techniques et financiers dont la contribution représente 39% du financement de la santé (143).

### **3. Un des foyers de malnutrition aigüe les plus importants du continent africain**

La sous-nutrition est le type de malnutrition le plus fréquent en RDC. Elle inclut la malnutrition chronique, la malnutrition aiguë et les carences en micronutriments. Les diverses formes de malnutrition touchent surtout les jeunes enfants, les femmes enceintes et les femmes allaitantes, les personnes vivant avec le VIH et les personnes du troisième âge.

Chez les enfants de moins de 5 ans, les taux de malnutrition aiguë globale (MAG) et sévère (MAS) ont diminué ces vingt dernières années passant respectivement de 20,9% (IC 95%: 20,0-21,8) et 11,9% (IC 95%: 11,3-12,7 ; enquête MICS, N=8912) en 2001 à 8,1% (IC 95%: 7,2-9,2) et 2,9% (IC 95%: 2,4-3,4) en 2013-2014 (EDS, N=9195). Mais le pays demeure un des foyers de malnutrition aiguë les plus importants du continent et fait partie de l'un des dix pays qui représentent à eux seuls 60% de la charge mondiale de l'émaciation chez les enfants de moins de 5 ans. La RDC est classée dans les pays à prévalence moyenne (6,4% en 2017) correspondant à environ 1 million d'enfants affectés. Le taux de malnutrition aiguë globale (MAG) est de 6,1% et les taux de malnutrition aiguë sévère (MAS) dépassent les seuils d'urgence de 2% dans 11 des 26 provinces. On estime que 3,3 millions d'enfants de moins de 5 ans ont souffert de MAG en 2021, dont au moins 1 million de MAS (147).

Le pays est également largement concerné par le retard de croissance qui touche environ un enfant sur deux avec une prévalence nationale de 42,7% (IC 95%: 41,30-44,15) variant selon les provinces de 17,3% à Kinshasa à 58% dans la province du Kasai en 2012 (148). En 2020, on note peu d'amélioration de la situation, toujours classée dans la catégorie des pays à très haute prévalence (40,8%), la RDC porte un lourd fardeau du retard de croissance avec environ 6,5 millions d'enfants de moins de 5 ans concernés juste après le Nigéria et devant l'Éthiopie (48).

La malnutrition infantile en RDC est structurée de façon géographique. La prévalence reste plus élevée dans les provinces qui dépendent de l'industrie minière, avec des taux comparables à ceux des provinces de l'Est affectées par la guerre. Tel est le cas dans le Kasaï. On estime en effet que peu de gens sont impliqués dans l'agriculture. L'indicateur sur la disponibilité alimentaire y est le plus mauvais du pays et la province doit importer une grande partie de sa nourriture (148,149). De façon concordante avec d'autres études réalisées dans d'autres pays, une étude sur les conséquences à long terme de la MAS en RDC, rapporte que les adultes exposés à la MAS dans leur enfance avaient une probabilité significative plus faible de rapporter de bons résultats scolaires, d'atteindre un niveau d'éducation élevé ou d'avoir une bonne estime de soi (150).

On estime que seulement 31% des zones de santé propose un traitement de la MAS pour les enfants de moins de 5 ans. Il serait essentiel de renforcer les capacités opérationnelles du Programme national de nutrition (PRONANUT) au sein du ministère de la Santé en améliorant la couverture des services de traitement, en intensifiant les stratégies de prévention, en intégrant les soins nutritionnels dans les services de santé de routine et en améliorant la détection précoce de la malnutrition dans la communauté selon le Global action plan pour la DRC (147).

Dans la région du Kasai, un conflit inter-ethnique d'une extrême violence a débuté à partir du mois d'août 2016 et a entraîné le déplacement de plus de 1,7 millions de personnes dans cinq provinces dont le Kasai. La situation de la sécurité alimentaire s'y est considérablement détériorée, causée par la perte de deux saisons agricoles, classant la situation alimentaire au stade d'urgence (IPC phase 4) en juin 2017 puis en situation alimentaire de crise (IPC Phase 3) en 2018, avec un faible niveau d'assistance (151,152). Le territoire le plus affecté dans la province du Kasai était celui de Kamonia regroupant six zones de santé (ZS) dont la ZS de Kamuesha qui apparaissait comme l'une des zones les plus touchées par le conflit et où les besoins humanitaires occasionnés et la déstabilisation du système de santé étaient jugés considérables. Une enquête nutritionnelle anthropométrique et de mortalité, selon la méthodologie SMART<sup>2</sup>, réalisée par l'ONG Action Contre la Faim en mars 2017, estimait une prévalence de la malnutrition aiguë globale à 11% dont 3,1% pour la MAS (153).

---

<sup>2</sup> La méthodologie SMART (Standardized Monitoring and Assessment of Relief and Transitions – Mesure de la Mortalité, du Statut Nutritionnel (et de la Sécurité Alimentaire) en Situations de Crise) permet de réaliser une enquête anthropométrique et de mortalité, de la conception à la présentation des résultats. Elle permet la réalisation d'enquête standardisée, simplifiée, rapide et transparente et l'amélioration de la qualité des données anthropométriques (Source : Unicef)

C'est dans ce contexte, au regard de la situation nutritionnelle de la zone de santé (ZS) de Kamuesha que l'ONG ALIMA a initié un projet d'assistance humanitaire en mai 2018 avec comme objectif général d'appuyer le ministère de la santé pour faire face à la situation de crise nutritionnelle chez les enfants de moins de 5 ans. L'appui d'ALIMA avait pour vocation d'être intégré au système de santé et de se conformer au protocole national de prise en charge intégrée de la malnutrition aigüe (PCIMA) et au protocole de prise en charge intégrée des maladies de l'enfance (PCIME). Ce projet d'urgence financé par l'agence européenne ECHO (European Civil Protection and Humanitarian Aid Operations) a permis d'intégrer un objectif secondaire de recherche interventionnelle financé par la Fondation Innocent.

## C. Méthodes

Le protocole de l'essai a été publié dans la revue BMJ Open en décembre 2021. Avant de partager l'article en anglais, voici les éléments principaux de la méthode en français et quelques compléments qui ne figurent pas dans la publication.

### 1. Objectifs et principes fondateurs de l'essai OptiMA

Nous avons émis l'hypothèse suivante : la stratégie OptiMA, utilisant des doses progressivement décroissantes d'ATPE au fur et à mesure que le poids et le PB augmentent, ne serait pas inférieure d'un point de vue clinique au protocole national actuellement utilisé en RDC, chez les enfants de 6 à 59 ans souffrant de la malnutrition aiguë et ne le serait pas non plus chez ceux affectés par la MAS.

Pour répondre à cette question de recherche, nous avons conçu et mené un essai contrôlé randomisé de non-infériorité à base communautaire comparant la stratégie OptiMA avec les soins standards délivrés dans le cadre du protocole nutritionnel national de la RDC, chez des enfants âgés de 6 à 59 mois souffrant de malnutrition aiguë dans la province du Kasai.

**L'objectif principal** de cet essai est d'évaluer si la stratégie OptiMA consistant à adapter le dosage de l'ATPE selon le PB et le poids chez des enfants de 6 à 59 mois avec un PB < 125 mm ou présentant des œdèmes nutritionnels (grade + ou ++) permet d'obtenir un taux de succès au moins aussi bon que celui du protocole standard effectif dans la zone de santé de Kamuesha 6 mois après l'inclusion dans l'étude.

**L'objectif secondaire prioritaire** est d'évaluer si le taux de guérison parmi les enfants malnutris sévères (selon la définition de l'OMS) pris en charge selon la stratégie OptiMA n'est pas inférieur à celui des malnutris sévères (selon la définition de l'OMS) pris en charge selon le protocole national standard de la RDC.

La méthodologie de cet essai repose sur les principes fondateurs suivants :

- la prise en compte de l'évaluation de l'état nutritionnel des enfants au-delà de leur sortie des structures de santé ;
- la prise en compte des rechutes post-guérison ;
- le suivi de tous les enfants, même ceux qui ne sont pas initialement éligibles pour une prise en charge par les ATPE afin de connaître l'évolution de leur statut vital et de leur statut anthropométrique ;
- un suivi médical et nutritionnel pendant 6 mois après l'inclusion dans l'essai.

## 2. Schéma et traitement de l'essai

Il s'agit d'un essai de non infériorité, randomisé individuellement, à base communautaire, à deux bras, sans insu, comparant deux stratégies de prise en charge nutritionnelle des enfants présentant une malnutrition aigüe définie sur critère d'un PB <125 mm ou de la présence d'œdèmes nutritionnels grade 1 et 2, en ambulatoire au niveau de 4 centres de santé : la stratégie du protocole standard en RDC ou PCIMA (bras standard) et la stratégie OptiMA (bras intervention), résumées **Tableau 7**.

**Tableau 7: Traitements nutritionnels (type, dosage, critères de début et fin de traitement) selon les protocoles standard et OptiMA (Source: par l'auteur)**

	Protocole Standard		Protocole OptiMA		
	MAS	MAM	Malnutrition Aigue		
<b>Critères de mise sous traitement</b>	PB<115 Ou P/T<-3 Ou œdèmes	PB [115- 124] Ou -3 < P/T <-2	PB < 125 Ou œdèmes		
<b>Traitement nutritionnel et dosage</b>	ATPE 150-200 Kcal/kg/j	Super céréales plus 200 g/j (~1000Kcal/j) Ou ASPE, 1 sachet de 92g /jour (500Kcal/j)	PB < 115 Ou œdèmes	PB [115-119]	PB [120-124]
<b>Calcul de dosage</b>	Selon le poids	Dosage fixe	ATPE 170-200 (Kcal/Kg/j)	ATPE 125-190 (Kcal/Kg/j)	ATPE 50-166 (Kcal/Kg/j)
<b>Critères de fin de traitement</b>	PB≥125 Ou P/T ≥-1.5	PB≥125 Ou P/T ≥-1.5 Après guérison d'un épisode de MAS: PB≥125 et P/T ≥-1.5 And sortie après 3 mois	Selon le PB et le poids PB		
	Pas d'œdèmes pendant 2 semaines consécutives et Minimum 4 semaines dans le programme et bonne état clinique		PB≥125 pendant 2 semaines consécutives		
			Pas d'œdèmes pendant 2 semaines consécutives et Minimum 4 semaines dans le programme et bonne état clinique		

PB = périmètre brachial en millimètre; Kcal=kilocalorie; j=jour ; g=gramme; kg: kilogramme

Les différences entre les deux stratégies nutritionnelles résident au niveau :

- Des critères d'éligibilité au traitement par l'ATPE ;
- De l'apport nutritionnel moyen quotidien ;
- Du principe de calcul de l'apport nutritionnel moyen ;
- Des critères d'arrêt du traitement par ATPE.

### Traitement nutritionnel

Dans le bras Intervention (stratégie OptiMA), tous les enfants avec un PB < 125 mm ou des œdèmes nutritionnels sont traités par ATPE, selon une nouvelle table posologique basée sur l'évolution du PB et du

poids. Le dosage de l'ATPE prescrit diminue progressivement à mesure que le poids et le PB augmentent.

Dans le bras Standard (protocole standard effectif), les enfants présentant un PB < 115 mm ou un rapport P/T < -3 Z score ou des œdèmes nutritionnels sont traités par ATPE selon le tableau de dosage du protocole national basé sur le poids à chaque visite. Les enfants répondant aux critères de la MAM reçoivent des ASPE selon le protocole standard.

### **Principe de calcul de la ration d'ATPE dans la stratégie OptiMA**

La formule permettant le calcul de la ration d'ATPE

par enfant et par semaine selon le poids et le PB dans

$$\frac{\text{Poids(kg)} * \text{DosageATPE}^1 (\text{Kcal/Kg/j}) * 7\text{j}}{\text{sachet/500 kcal}}$$

la stratégie OptiMA est la suivante :

1 Dosage d'ATPE selon la catégorie de PB

Chaque résultat est ensuite arrondi au nombre entier supérieur. Une table a été conçue pour indiquer la quantité hebdomadaire d'ATPE à administrer pour chaque enfant selon son poids et son PB que l'on peut comparer aux dosages d'ATPE prévus par le protocole standard en RDC (**Tableau 8**).

Les commandes d'ATPE étaient effectuées dans le cadre du projet médico-nutritionnel par l'équipe de coordination ALIMA en RDC directement auprès du fabricant Nutriset basé en France et ce de façon semestrielle. Les quantités d'ATPE nécessaires pour les enfants inclus dans l'essai étaient déjà prévus dans l'estimation globale des besoins en ATPE du projet d'urgence en cours car les enfants inclus dans l'étude faisaient partie du nombre d'enfants attendus dans le cadre du projet d'urgence financé par ECHO. Tous les autres traitements et procédures thérapeutiques nécessaires à la prise en charge des enfants inclus dans l'essai ne font pas l'objet d'une recherche. Les autres traitements ou procédures thérapeutiques concernent le traitement systématique administré suite à son admission dans le programme de prise de charge de la malnutrition, le traitement des pathologies associées et le traitement des complications médicales nécessitant une hospitalisation.

A noter que les autres volets de la prise en charge (traitement systématique, traitements des autres pathologies et des complications médicales, critères de référence en hospitalisation, rythme des visites) étaient similaires au protocole standard en vigueur dans le pays ou PCIMA-RDC.



**Tableau 8: Table de dosage de l'ATPE selon le protocole standard RDC et la stratégie OptiMA (source : Protocole de l'essai, Susan Shepherd investigateur principal)**

Protocole Standard RDC 2016			Stratégie nutritionnelle OptiMA						
PB < 115 ou P/T < -3 ou oedèmes (grade + ou ++) 130-200 kcal/kg/j			PB < 115 ou Oedèmes (grade + ou ++) 170-200 kcal/kg/j		PB [115-119] 125-190 kcal/kg/j		PB [120-124] 50-166 kcal/kg/j		
Poids	sachets/ semaine	(kcal/kg/j)	Poids	sachets/ semaine	(kcal/kg/j)	sachets/ semaine	(kcal/kg/j)	sachets/ semaine	(kcal/kg/j)
Récupération nutritionnelle →									
3.0-3.4	9	(214-189)	3.0-3.4	10	(238-210)	8	(190-168)	7	(166-147)
	11		3.5-4.0	11	(224-196)	8	(163-142)	7	(142-125)
3.5-4.9	11	(224 - 160)	4.1-4.4	12	(209-194)	9	(160-146)	7	(122-114)
	11		4.5-4.9	13	(206-189)	10	(158-145)	7	(111-102)
	14		5.0-5.4	14	(200-185)	11	(157-145)	7	(100-92)
5.0-6.9	14	(214-145)	5.5-5.9	15	(194-182)	12	(156-145)	7	(91-85)
	14		6.0-6.4	16	(190-178)	12	(142-134)	7	(83-78)
	14		6.5-6.9	17	(187-176)	13	(143-135)	7	(77-72)
	21		7.0-7.4	18	(184-174)	13	(133-125)	8	(81-77)
7.0-9.9	21	(204-151)	7.5-7.9	19	(181-172)	14	(132-127)	8	(76-72)
	21		8.0-8.4	20	(179-170)	15	(134-128)	9	(80-76)
	21		8.5-8.9	22	(185-175)	15	(126-120)	9	(76-72)
	21		9.0-9.4	23	(183-175)	16	(127-122)	9	(72-68)
	21		9.5-9.9	24	(180-173)	17	(128-123)	9	(68-65)
	28		10.0-10.4	25	(179-172)	18	(129-124)	10	(71-69)
	28		10.5-10.9	26	(177-170)	19	(129-125)	10	(68-65)
	28		11.0-11.4	27	(175-169)	20	(130-125)	10	(65-63)
	28		11.5-11.9	29	(180-174)	21	(130-126)	10	(62-60)
10.0-14.9	28	(200-134)	12.0-12.4	30	(179-173)	22	(131-127)	11	(65-63)
	28		12.5-12.9	31	(177-172)	22	(126-122)	11	(63-61)
	28		13.0-13.4	33	(181-176)	23	(126-123)	12	(66-64)
	28		13.5-13.9	34	(180-175)	24	(127-123)	12	(63-62)
	28		14.0-14.4	35	(179-174)	25	(128-124)	12	(61-60)
	28		14.5-14.9	36	(177-173)	26	(128-125)	13	(64-62)
	35		15.0-15.4	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d
	35		15.5-15.9	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d
	35		16.0-16.4	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d
	35		16.5-16.9	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d
15.0-19.9	35	(167-126)	17.0-17.4	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d
	35		17.5-17.9	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d
	35		18.0-18.4	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d
	35		18.5-18.9	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d
	35		19.0-19.4	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d
	35		19.5-19.9	36	2500 kcal/d	28	2000 kcal/d	14	1000 kcal/d

Le traitement systématique selon le PCIMA-RDC était indiqué durant leur prise en charge selon le protocole standard en vigueur, à savoir :

- Mébendazole/Albendazole 1 dose (4 semaines après l'inclusion) si pas de déparasitage lors des derniers 6 mois ou plus ;
- Dose unique de vitamine A (4 semaines après l'inclusion) si pas d'administration lors des 4 derniers mois : 100 000 UI 6-11 m ou 200 000 UI 12-59 m ;
- Vaccination contre la rougeole pour tous les enfants âgés à partir de 9 mois et n'ayant pas de carte de vaccination lors de la 4e visite et mise à jour de tous les antigènes appropriés du PEV ;
- Amoxicilline 50-100 mg/kg/jour en 2 doses pendant 7 jours dès l'inclusion chez les MAS.

### Traitements des autres problèmes de santé et des complications médicales

Les enfants présentant des complications médicales ou d'autres pathologies au cours du suivi étaient traités selon les soins standards pratiqués dans le pays quel que soit le bras de randomisation. En cas de complications médicales nécessitant une hospitalisation, l'enfant était référé vers l'hôpital général de Kamuesha pour sa prise en charge. Pour connaître les conduites à tenir selon les pathologies, il faut se référer au protocole standard PCIMA-2016 (154).

Le transfert vers l'hôpital était indiqué pour tous les enfants de l'essai en cas d'évolution défavorable ou de dégradation de l'enfant sur le plan clinique ou nutritionnel selon les critères de référence standard (PCIMA-RDC, 2016) au cours d'un traitement en ambulatoire :

- Evolution clinique générale : Apparition de signes de complications médicales sérieux (pneumonie, déshydratation, ... etc.)
- Evolution des Œdèmes bilatéraux et du poids :
  - o Augmentation/développement d'œdèmes nutritionnels ;
  - o Apparition de diarrhée de renutrition entraînant une perte de poids ;
  - o Présence d'un des critères « d'échec au traitement » :
    - > Perte de poids pendant 2 pesées consécutives
    - > Perte de poids de plus de 5% du poids corporel à n'importe quelle visite
    - > Poids stagnant pendant 3 pesées consécutives
- Evolution de l'appétit : Echec au test de l'appétit (voir procédure d'échec au traitement)

Tous les médicaments et l'ensemble du matériel médical utilisé dans le cadre de la dispensation du traitement systématique et des traitements des complications médicales provenait de la Centrale d'approvisionnement humanitaire MSF Supply. MSF Supply est une société coopérative créée en 1989 de Médecins Sans Frontières, elle assure la livraison du matériel médical, logistique et des médicaments pour tous les achats internationaux des missions MSF, le conditionnement, et l'assurance qualité répond également aux besoins d'autres organisations humanitaires ou internationales à but non lucratif telle que ALIMA. Les commandes sont effectuées tous les 6 mois dans le cadre du projet d'urgence.

L'achat et l'approvisionnement des ASPE était géré par une autre ONG internationale qui était financé par le PAM.

### **3. Sites de recherches**

L'essai s'est déroulé dans la zone de santé de Kamuesha, dans la province du Kasai en RDC. C'est un essai qui a été implanté au sein même du projet humanitaire d'urgence médicale et nutritionnelle lancé par l'ONG Alliance for International Medical Action (ALIMA) le 1er mai 2018. La zone de santé de Kamuesha est située dans une forêt tropicale et est particulièrement isolée. ALIMA a soutenu le ministère de la santé dans 9 des 26 aires de santé de la zone de santé de Kamuesha pour répondre à une crise nutritionnelle

survenue suite à 2 ans de conflits armés dans la zone et donnant lieu à d'importants déplacements de population.

Pendant la phase de préparation de l'essai, toutes les aires de santé couvertes par ALIMA ont été visitées et quatre aires de santé ont été sélectionnées comme sites de recherche sur la base de critères démographiques, épidémiologiques, sociaux et logistiques, en plus des observations fournies par les acteurs locaux. Selon le dernier recensement démographique réalisé dans la zone, les quatre aires de santé retenues couvraient une population de 65 000 personnes réparties sur 60 villages, dont 12 000 enfants de moins de cinq ans. Les structures de santé incluses dans l'essai étaient les quatre centres de santé communautaires de ces quatre aires de santé ainsi que l'hôpital général de Kamuesha. L'hôpital général de Kamuesha était l'hôpital de référence des participants souffrant de complications médicales comme prévu par la carte sanitaire. La plupart des villages (n=49) étaient situés à moins de 15 km des centres de santé primaires, tandis que onze villages étaient à plus de 14 km.

#### **4. Population d'étude**

##### **Critères d'inclusion**

- Enfant âgé entre 6 et 59 mois
- Répondre à l'un des critères de malnutrition aigüe défini comme suit :
  - ✓ PB < 125 mm ou
  - ✓ Rapport Poids/Taille < -3 Z score (standard OMS) ou
  - ✓ Œdèmes de grade +, ++;
- Etre résident dans une aire de santé incluse dans l'étude ;
- Avoir le consentement libre, éclairé et signé de la mère ou du représentant légal.

##### **Critères de non inclusion**

- Enfant allergique au lait, aux arachides et/ou aux ATPE ;
- Enfant avec complications médicales nécessitant l'hospitalisation ou test d'appétit négatif ou œdèmes généralisés (grade + + +) ;
- Enfant souffrant d'une pathologie chronique connue tel que la drépanocytose, la trisomie 21, une cardiopathie congénitale, une atteinte neurologique ... ;
- Etre déjà admis dans un programme de prise en charge de malnutrition aigüe.

#### **5. Stratégie de recrutement et de suivi dans l'essai**

##### **Dépistage de la malnutrition aigüe au niveau communautaire**

Des dépistages actifs de la malnutrition aigüe ont été réalisés de façon mensuelle dans les villages des aires de santé incluses dans l'essai pendant toute la durée de la phase de recrutement. Lors de ces séances,

les relais communautaires préalablement formés, sous la supervision d'un infirmier vérifiaient l'âge, le PB, les œdèmes, le poids et la taille, des enfants âgés de 6 à 59 mois accompagnés d'un représentant légal. Le rapport P/T de chaque enfant était calculé. Les enfants avec un PB < 125 mm ou la présence d'œdèmes (grade 1 et 2) ou un rapport P/T < -3 (zscore) étaient orientés vers l'infirmier technicien d'essai clinique (TEC) pour une visite d'inclusion.

Par ailleurs, le dépistage passif de routine de la malnutrition aigüe se déroulaient dans les centres de santé inclus dans l'étude. Les enfants âgés de 6 à 59 mois, résidant dans l'aire de santé et présentant un PB < 125 ou la présence d'œdèmes ou un rapport P/T < -3 Z score étaient orientés vers l'infirmier TEC pour une visite d'inclusion.

### **Visite d'inclusion au centre de santé**

Les parents ou accompagnants des enfants éligibles à l'étude recevaient les informations sur l'essai **Annexe 3** et une proposition de participation. Après signature du consentement éclairé par le parent de l'enfant ou l'accompagnant adulte **Annexe 4**, l'infirmier(e) TEC procédait au recueil des données sociodémographiques, anthropométriques, cliniques et à la vérification des critères d'inclusion. Les enfants inclus étaient randomisés par les TEC qui utilisaient une application de randomisation installée sur des tablettes. Une fois la randomisation effectuée, l'enfant commençait le traitement alloué.

### **Visites de suivi**

Les sujets inclus supplémentés par l'ATPE avaient un suivi médical et nutritionnel hebdomadaire ou toutes les deux semaines (pour les enfants provenant des villages distants de plus de 14km du centre de santé) au centre de santé jusqu'à la fin du traitement nutritionnel. Les sujets non supplémentés par l'ATPE, soit dès l'inclusion ou après un traitement par ATPE, ont eu un suivi anthropométrique et clinique toutes les deux semaines dans leur village. S'ils recevaient l'ASPE, ils venaient chaque deux semaines au centre de santé.

La durée totale du suivi était de 6 mois révolu (M6) après la visite d'inclusion (V0) pour tous les enfants inclus dans l'essai. En cas de rechute avant le dernier mois de suivi, les enfants terminaient le suivi dans l'essai jusqu'à la fin de la prise en charge nutritionnelle.

## **6. Critères de jugement**

### **Critère de jugement principal**

Le succès, dénommé aussi issue favorable, est défini par un indicateur composite calculé 6 mois après la randomisation :

- Enfant vivant et ne présentant pas de malnutrition aigüe selon les critères d'inclusion dans l'essai : pas d'œdèmes et PB  $\geq$  125mm et P/T  $\geq$  -3 Z score

- Et tout au long de la période de 6 mois de suivi après la randomisation, enfant n'ayant pas présenté d'autre épisode de malnutrition selon la même définition que celui dépisté lors de l'inclusion.

### Critère de jugement secondaire prioritaire

La guérison des enfants avec une MAS selon la définition de l'OMS à l'inclusion est un indicateur composite calculé au cours du suivi dans l'essai et comprend les critères suivants:

- $PB \geq 125$  mm dans le bras OptiMA 2 semaines consécutives ;
- $PB \geq 125$  mm ou un rapport P/T  $\geq -1,5$  Z score dans le bras Standard 2 semaines consécutives ;
- Absence d'œdèmes pendant 2 semaines consécutives, une durée de prise en charge de 4 semaines minimum, une absence de fièvre (= Température axillaire  $<37.5$ ) dans les deux bras.

## 7. Calcul d'échantillon

Le calcul de la taille de l'échantillon est basé sur les hypothèses de succès de chacune des stratégies selon le critère de succès défini plus haut. Il existe une certaine incertitude quant à l'hypothèse de succès pour chacune des stratégies car les données programmatiques disponibles dans la zone de l'étude ne nous permettaient pas d'estimer avec exactitude les projections dont nous avons besoin.

**Tableau 9 : Estimation des taux de guérison et de rechute selon quelques sources documentées dans la littérature (Source : Protocole de l'essai, par l'auteur)**

Taux de guérison	~ 80%	~ 85%	90%	90% <sup>1,2</sup>
Taux de rechute vers MAS	10-18%	10-18%	10-12%	-
Taux de rechute vers MAM (115-124)	40% <sup>1</sup>	40% <sup>2</sup>	15-20%	

**Tableau 10 : Proportion d'enfants attendus dans chaque bras selon le degré de la malnutrition aigüe et d'enfants attendus avec un PB 115-124 avec et sans supplémentation par ATPE (Source : Protocole de l'essai, par l'auteur)**

Estimation % MAS et PB-114-124 attendus/ bras		Bras OptiMA		Bras Standard	
MAS		38%		38%	
	MAS avec ATPE	-	38%	-	38%
% PB 115-124		62%		62%	
	% PB 115-124 avec ATPE	-	62%	-	0%
	% PB 115-124 sans ATPE	-	0%	-	62%
Total		100%	100%	100%	100%

Les données publiées sur les taux de rechute et de décès à 6 mois post-guérison et les données sur l'évolution anthropométrique des enfants malnutris sans supplémentation nutritionnelle sont limitées pour les premières à quelques publications et à une seule publication pour les dernières. Nous nous sommes donc basés sur les publications existantes pour documenter déterminer nos hypothèses de succès parmi les malnutris aigus et de guérison parmi les MAS (Tableau 10).

Ensuite, nous nous sommes basés sur les résultats préliminaires d'OptiMA-BF pour estimer la proportion d'enfants avec MAS, soit environ 38% d'enfants qui bénéficieraient d'une supplémentation par ATPE et ceux qui n'en bénéficieraient pas pour la stratégie standard (**Tableau 11**).

A partir des proportions d'enfants avec et sans supplémentation (selon qu'ils soient MAS ou MAM), nous avons estimé les taux de succès et de guérison attendus pour chaque bras. Pour rappel, le succès prend en compte le statut vital, le statut anthropométrique, la notion de rechute des enfants ayant récupérés ( $PB \geq 125$ , pas d'œdèmes et  $P/T \geq -3$ ) quel que soit le traitement reçu au cours des 6 mois de suivi après la randomisation.

Après ces estimations des taux de succès, nous avons retenu comme hypothèse un taux de succès de 55% dans le bras OptiMA puis fixé une marge de non-infériorité de 10% pour le critère de jugement principal

**Tableau 11 : Estimation des taux de guérison et de succès à 6 mois selon le bras** (Source : Protocole de l'essai, par l'auteur)

Estimation des résultats attendus/ bras	Bras OptiMA		Bras Standard	
	Taux de référence	Taux attendus	Taux de référence	Taux attendus
<b>Guérison</b>				
MAS avec ATPE guéris	85%	32,3%	85%	32,3%
PB 115-124 avec ATPE guéris	90%	55,8%	-	0,0%
PB 115-124 sans ATPE guéris	50%	0,0%	50%	31,0%
Total		88,1%		63,3%
<b>Echec MAS à 6 mois</b>				
MAS avec ATPE non guéris	15%	5,7%	15%	5,7%
MAS avec ATPE guéris rechute vers MAS à 6 mois	15%	4,8%	15%	4,8%
MAS avec ATPE guéris rechute vers MAM à 6 mois	40%	12,9%	40%	12,9%
MAS avec ATPE guéris décèdent à 6 mois	1%	0,2%	1%	0,2%
Total		23,6%		23,6%
<b>Echec PB 115-124 à 6 mois</b>				
PB 115-124 avec ATPE non guéris	10%	6,2%	-	0,0%
PB 115-124 avec ATPE guéris rechutent en PB 115-124	15%	8,4%	-	0,0%
PB 115-124 sans ATPE guéris restent PB 115-124	-	-	20%	12,4%
PB 115-124 avec ATPE guéris rechutent en MAS	10%	5,1%	-	0,0%
PB 115-124 sans ATPE guéris chutent en MAS			30%	18,3%
PB 115-124 avec ATPE guéris décèdent	1%	0,3%		0,0%
PB 115-124 sans ATPE décèdent			1%	0,3%
Total Echec		43,6%		54,6%
Total Succès		56,4%		45,4%

et un taux de guérison de 85% pour les enfants avec MAS avec une marge de non infériorité de 10% pour répondre au critère de jugement secondaire prioritaire. La marge de non infériorité de 10% a été retenu suite à une revue des essais de non-infériorité réalisés dans le domaine de la malnutrition aigüe (96,155,156). En prenant en compte un niveau de significativité de 2,5% unilatéral comme recommandé pour les essais de non-infériorité et une puissance statistique de 80 % (**Tableau 12**), nous avons estimé après calcul via le logiciel « Sample Size Tables for Clinical Studies » un nombre de sujets nécessaires (NSN) de 772 pour répondre à l'objectif principal et de 414 pour répondre à l'objectif secondaire prioritaire. Nous ajoutons à cet effectif 15% d'inflation pour prendre en compte la part des perdus de vue et des données manquantes ou non exploitables.

Au final, le NSN pour répondre à l'objectif principal et à l'objectif secondaire prioritaire était de 772 enfants avec PB<125 ou œdèmes et de 414 enfants avec PB<115 ou P/T<-3 ou œdèmes, respectivement.

Après application du facteur d'inflation de 15%, le NSN était de 887 enfants avec un PB<125 ou des œdèmes à randomiser pour répondre à l'objectif principal et 476 sujets avec une MAS selon la définition OMS à randomiser pour répondre à l'objectif secondaire prioritaire.

Le protocole de l'essai OptiMA comprenait donc deux étapes. La première étape a consisté en une première analyse de non-infériorité sur l'ensemble de la population des enfants malnutris aigus et la deuxième en une nouvelle analyse de non-infériorité restreinte à la population d'enfants présentant la définition actuelle de l'OMS pour la MAS. Nous verrons plus loin la stratégie d'analyse plus en détail.

**Tableau 12: Calcul du nombre de sujets nécessaires pour répondre à l'objectif principal (option 1) et à l'objectif secondaire prioritaire (option 2) (Source : sortie logiciel par auteur)**

Trial Parameters	Option 1	Option 2
Significance Level, $\alpha$	0,025	0,025
One-sided or Two-sided $\alpha$	One-sided	One-sided
Type II error, $\beta$	0,2	0,2
One-sided or Two-sided $\beta$	One-sided	One-sided
First Proportion, $\pi_1$	0,55	0,85
Second Proportion, $\pi_2$	0,55	0,85
Maximal Difference, $\epsilon$	0,1	0,1
Allocation Ratio, $\phi$	1	1
Group 1 Sample Size, $m$	386	207
Group 2 Sample Size, $n$	386	207
Total Sample Size, $N$	772	414

Sample Size Tables for Clinical Studies  
Chapter 9: Equivalence and Non-inferiority  
Section 9.3: Equivalence or Non-inferiority of 2 Proportions

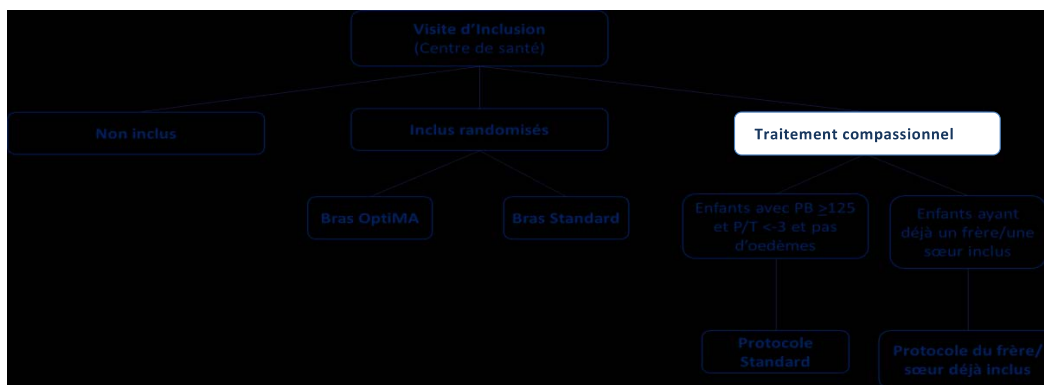


## 8. Randomisation

La liste de randomisation a été établie par la statisticienne du Centre de Méthodologie et de Gestion (CMG) de l'INSERM, basée à Bordeaux avant le début de l'essai. Les effectifs des deux bras de l'essai ont été équilibrés avec un ratio de 1 : 1. La randomisation a été stratifiée sur l'aire de santé et sur les indices de définition des enfants souffrant d'une MAS selon la définition de l'OMS. Cette double stratification avait pour objectif d'avoir des enfants comparables par bras de randomisation au niveau de chaque aire de santé et des enfants comparables par bras de randomisation chez les MAS et les MAM. La randomisation a été effectuée par blocs restés confidentiels. Chaque liste était indépendante des autres, cela permet de randomiser de façon simultanée dans plusieurs sites. Une aire de santé correspond à un site. La liste confidentielle a été intégrée à un logiciel de randomisation, lui-même intégré à l'outil informatisé de saisie des données de l'étude. Ce logiciel attribuait un bras de traitement en piochant de façon séquentielle dans cette liste à chaque fois qu'une procédure de randomisation était menée à son terme.

Deux catégories d'enfants ont été suivies dans la cohorte de l'étude et ont reçu un traitement compassionnel et n'ont pas été incluses dans l'essai thérapeutique :

- Les enfants présentant un  $P/T < -3$  et un  $PB \geq 125$ mm avec absence d'œdèmes étaient pris en charge systématiquement selon le protocole standard. Ils ont été suivies dans la cohorte de l'étude afin de les dénombrer et d'estimer leur proportion parmi l'ensemble des enfants dépistés selon un  $PB < 125$  ou un  $P/T < -3$  ou des œdèmes.
- Les enfants ayant déjà un membre de leur fratrie inclus dans l'essai ont suivi systématiquement le protocole du membre de la fratrie déjà randomisé et ont été exclus des analyses. Ainsi, un seul enfant était randomisé par mère (ou représentant légal). Si une mère avait plusieurs enfants éligibles à l'inclusion dans l'essai (jumeaux ou autres frères et sœurs), un seul enfant de cette fratrie était inclus dans l'essai et donc dans les analyses afin d'éviter un biais de corrélation individuelle intrafamiliale. Un seul tirage au sort permettait de choisir l'enfant à inclure. Tous les enfants éligibles de cette même mère bénéficiaient de la même prise en charge et du même traitement afin de minimiser le mélange ou le partage des ATPE.



**Figure 33 : Inclusion dans la cohorte de l'essai OptiMA-RDC** (Source : Protocole de l'essai, par

Les données de ces deux catégories d'enfants ont été saisies dans la base de données mais n'ont pas été utilisées pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires de l'étude.

## 9. Principes généraux de l'analyse principale

Un plan d'analyse a été élaboré avant la publication du protocole et partagé sur [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

La survenue du critère de jugement principal (taux de succès) a été comparée entre les deux stratégies de randomisation (stratégie OptiMA et stratégie de référence standard). Il n'y a pas eu de stratification sur le centre car on ne prévoyait pas des résultats hétérogènes entre les centres, la stratification de la randomisation sur le centre a été effectuée pour des raisons logistiques. On n'a pas stratifié sur la sévérité, car pour le critère de jugement principal on avait besoin de conclure sur la population totale, la conclusion dans les strates n'aurait pas de sens clinique. La stratification de la randomisation sur la sévérité a été effectuée pour analyser le critère de jugement secondaire prioritaire.



La survenue du critère de jugement secondaire prioritaire (taux de guérison dans la strate des cas sévères) a été comparée entre les deux stratégies de randomisation (stratégie OptiMA versus stratégie standard). Ces deux comparaisons ont été faites en « intention de traiter [ITT] » (incluant tous les participants randomisés), et en « per-protocole [PP] » (n'incluant que les participants ayant reçu de façon complète la stratégie de traitement attribuée par randomisation).

L'analyse principale (succès dans la population globale quel que soit le degré de malnutrition) et l'analyse secondaire prioritaire (guérison dans la strate des enfants MAS) en ITT et en PP sont des analyses de non-infériorité.

La stratégie OptiMA est jugée non inférieure à la stratégie standard si l'analyse principale et l'analyse secondaire prioritaire démontrent statistiquement cette non-infériorité, à la fois en ITT et en PP.

Les analyses principales en terme de succès et de guérison ont été effectuées sur données disponibles. En cas de données manquantes, il était prévu une analyse de sensibilité selon la méthode du biais maximum. Les données manquantes pouvaient être le statut vital si l'enfant était absent lors de la dernière visite, les données anthropométriques (poids, PB, taille). En cas de données manquantes au niveau de la taille, la dernière taille disponible a pu être prise en considération vu la faible variabilité de cette valeur d'un mois à l'autre.

Les participants décédés, ayant retiré leur consentement, ayant été transférés vers une autre structure ou perdus de vue ont été considérés comme étant en échec de façon systématique quel que soit le traitement alloué et reçu.

#### **Règles de décision pour les comparaisons de non-infériorité**

La stratégie OptiMA est considérée comme non inférieure à la stratégie de référence :

- Si la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence "taux de succès dans la stratégie de référence - taux de succès dans la stratégie OptiMA " est inférieure à 10% (test unilatéral,  $\alpha = 2.5\%$ ,  $1-\beta = 80\%$ ) dans l'analyse en PP et dans l'analyse en ITT pour l'objectif principal,
- Et si la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence "taux de guérison dans la stratégie de référence - taux de guérison dans la stratégie OptiMA " est inférieure à 10% (test unilatéral,  $\alpha = 2.5\%$ ,  $1-\beta = 80\%$ ) dans l'analyse en PP et dans l'analyse en ITT pour l'objectif secondaire prioritaire.

Si la non-infériorité était démontrée, les autres analyses secondaires pouvaient se faire, et si le cas s'y prêtait, en analyse de supériorité. Il était prévu de conclure que la stratégie OptiMA serait plus intéressante que la stratégie de référence si la stratégie OptiMA était jugée non inférieure à la stratégie de référence et supérieure à la stratégie de référence pour un ou plusieurs critères de jugement secondaires.

Si la non-infériorité de la stratégie Optima était vérifiée, alors on pouvait se poser la question de la supériorité de la stratégie d'Optima. La stratégie OptiMA est considérée comme supérieure à la stratégie de référence si la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de la différence "taux de succès dans la stratégie de référence - taux de succès dans la stratégie OptiMA " est inférieure à 0% (test unilatéral,  $\alpha = 2.5\%$ ,  $1-\beta = 80\%$ ).

### **Participants inclus dans l'analyse en intention de traiter (ITT)**

L'analyse en ITT incluait tous les participants randomisés pour l'objectif principal et tous les cas sévères randomisés pour l'objectif secondaire prioritaire. Elle compare les groupes tels qu'issus de la randomisation, en d'autres termes tous les patients randomisés sont analysés dans le groupe dans lequel ils ont été randomisés et cette analyse porte sur tous les patients inclus quelles que soient les déviations observées aux protocoles, c'est à dire quel que soit le traitement qu'ils ont réellement reçu et quelle que soit leur évolution ou observance au cours de l'étude.

Dans certains cas rares, certains sujets inclus dans l'étude ont pu être exclus de l'analyse. Cette exclusion porte alors sur toutes les analyses statistiques prévues dans le plan d'analyse statistique. La décision d'exclure un sujet de l'analyse est prise après documentation de l'observation par le Centre de Méthodologie et de Gestion, en insu du groupe de traitement et de l'évolution du sujet après l'inclusion. Les motifs pouvant conduire à l'exclusion d'un sujet de l'analyse sont :

- Sujet ne présentant pas la maladie d'intérêt
- Sujet n'ayant pas signé de consentement ou ayant retiré son consentement et s'opposant à l'exploitation de ses données
- Sujet ne respectant pas un critère d'éligibilité majeur dont les critères réglementaires
- Sujet n'ayant jamais pris le traitement de l'essai (à condition de ne pas avoir eu connaissance du groupe dans lequel il a été tiré au sort).

### **Participants inclus dans l'analyse en per-protocole (PP)**

L'analyse en « per-protocole [PP] » n'inclut que les participants ayant reçu de façon complète la stratégie de traitement attribuée par randomisation. Elle porte sur les participants ayant suivi intégralement la stratégie pour laquelle ils ont été tiré au sort. Dans le cadre de l'essai OptiMA, le suivi est considéré comme étant complet lorsque le participant remplit les conditions d'observance du traitement et de suivi suivantes :

- Le suivi sous traitement était considéré complet quand le traitement par ATPE a été prescrit au moins pendant 4 semaines minimum en dose équivalente à la table de dosage du bras alloué.
- Le traitement administré est considéré complet quand 90% de la dose totale d'ATPE prescrite (en nombre de sachets) respecte la table de dosage du bras alloué, en arrondissant au sachet supérieur

ou le traitement par ASPE a été reçu pendant 28 jours minimum à raison d'un sachet/jour soit 28 sachet d'ASPE.

- Le suivi au village est considéré complet lorsque le délai entre chaque visite au village est de 6 semaines maximum.

#### **Participants exclus de l'analyse en PP :**

- Les participants déjà exclus de l'analyse en ITT
- Les participants ayant été randomisés dans la mauvaise strate et n'ayant pas reçu de ce fait le traitement qu'ils auraient dû recevoir s'ils avaient été randomisés dans la bonne strate
- Les participants qui ont interrompu définitivement le traitement par ATPE de l'essai pour lequel ils ont été tiré au sort (hors décès).
- Les patients exclus pour l'analyse en PP doivent être exclus du dénominateur.

Autant pour l'analyse en ITT que pour l'analyse en PP, toutes les données recueillies entre l'inclusion et la fin de l'essai sont utilisées. En d'autres termes, le suivi est censuré à la fin de l'essai pour les participants ayant été suivis jusqu'au bout, au moment du décès pour les participants étant décédés avant la fin du suivi, et au moment du dernier contact pour les participants perdus de vue avant la fin du suivi.

## **10. Aspects éthiques, règlementaires et sécurité du participant**

### **Consentement et notice d'information**

Le protocole final, la note d'information et le formulaire de consentement éclairé (**Annexe 3 Annexe 4**) de l'essai ont été soumis et approuvés par le comité national d'éthique en santé (CNES) en RDC (

**Annexe 5)** et le comité d'éthique de l'INSERM (CEEI/IRB) en France (

**Annexe 7)**. Après une visite de suivi des sites de recherche au cours de la période d'inclusion, le CNES a renouvelé son accord (**Annexe 6**).

L'étude a été menée dans le respect des principes de la Déclaration d'Helsinki et des directives éthiques internationales concernant la recherche impliquant des êtres humains (Conseil des Organisations Internationales des Sciences Médicales (CIOMS)).

Pour s'assurer que l'essai était compris, accepté et mis en œuvre conformément aux coutumes et pratiques locales, des réunions visant à expliquer l'éligibilité et les procédures de l'essai ont été organisées avec les représentants communautaires de chaque village et avec les acteurs de la nutrition avant le recrutement. Pendant la phase active de l'essai, des présentations orales ont été régulièrement organisées au niveau local.

Lors du recrutement des participants, la notice d'information et le formulaire de recueil du consentement étaient remis à l'accompagnant de l'enfant remplissant les critères d'inclusion dans l'étude. Ces derniers disposaient d'un délai de réflexion avant de prendre leur décision. Ils étaient informés que la participation était volontaire et qu'ils étaient libre, sans se justifier, de se désister à tout moment sans que cela n'ait aucune conséquence sur la qualité des soins. Tout enfant recruté pour cette étude et nécessitant des soins médicaux était traité selon les directives nationales. Toute inclusion dans l'étude était volontaire et un refus de participer n'avait aucune influence sur le traitement médical que pouvait recevoir l'enfant dans le centre de santé.

La note d'information était expliquée oralement aux parents (ou personnes responsables) de tous les enfants éligibles pour participer à l'étude. Ce document a été traduit en langue locale (**Annexe 3**). En cas de parent illettré (ou personne responsable), un témoin, capable de lire et écrire, assistait à la lecture du formulaire de consentement et apposer sa signature en plus de l'empreinte digitale du parent (ou personne responsable). Après avoir répondu aux questions concernant l'étude, l'investigateur invitait les parents (ou les personnes responsables) qui acceptaient de participer à signer (ou poser une empreinte digitale, si la personne ne peut pas écrire) sur le formulaire de consentement. La date de signature du formulaire de consentement de la personne était mentionnée le dossier médical ainsi que le nom du TEC ayant complété le consentement. Si la personne ne voulait pas prendre son exemplaire, cette information était notée dans le dossier source et l'exemplaire participant du consentement était conservé dans le dossier Investigateur. La date de signature du formulaire de consentement était saisie dans la base de données.

### **Confidentialité des données**

Les données des patients recueillies sur la base de données étaient sécurisées (cryptage de l'accès à l'e-CRF et accès limité à l'équipe investigatrice), identifier non nominativement à l'aide d'un code unique attribué aux sujets dans l'essai, et gardées de façon confidentielle et n'étaient divulguées à personne en

dehors de l'équipe de recherche. Toute personne ayant accès aux données était soumise au secret professionnel. Le code d'identification du sujet de l'essai était le seul identificateur du patient au dans la base de données électronique de l'essai. Pendant l'essai, et à son issue, les données individuelles recueillies sur les participants ne contenaient ni les noms des enfants dans la base de données, ni d'identification ethnique ou d'appartenance religieuse. Les données étaient gérées conformément aux réglementations européennes et françaises en matière de protection des données personnelles. Seul le personnel médical et le personnel d'étude autorisés avait accès à la base de données.

#### **Accès aux données**

L'ensemble du matériel collecté en application du protocole, c'est-à-dire les données de l'essai était placé dès le début de la recherche sous la responsabilité du CMG qui assurait la méthodologie et la gestion de l'essai. Il est resté sous sa sauvegarde pendant tout l'essai et au-delà pour les données de l'essai.

### **11. Risques potentiels des traitements de l'essai**

Ce projet de recherche ne comportait pas de risques majeurs associés car il ne s'agissait pas d'un essai clinique portant sur un nouvel aliment thérapeutique. Le risque potentiel principal de cet essai était une réaction allergique de type éruptions cutanées, des vomissements, des diarrhées, des problèmes respiratoires ou un choc allergique intervenant dans l'heure suivant la prise de l'ATPE. Ce risque n'était pas lié à l'étude car l'ATPE administré faisait déjà partie intégrante du Protocole Standard (PCIMA) en RDC. Ainsi, la première dose de l'ATPE était faite sous la supervision d'un personnel médical qualifié afin qu'en cas de réaction allergique, toutes les mesures nécessaires puissent être prises. A noter que pour tout enfant inclus dans l'étude ou non, le personnel médical des centres de santé soutenus par ALIMA disposait déjà d'un traitement d'urgence pour l'anaphylaxie (Adrénaline®). Si besoin le transport en ambulance vers l'HGR de Kamuesha pour une surveillance et une prise en charge médicale adaptée à l'état clinique de l'enfant était facilitée et appuyée par ALIMA. Il était prévu que les effets indésirables soient notifiés dans un registre, documentés et partagés dans un délai de 48 h aux autorités compétentes, que les parents soient bien informés de la situation et que l'enfant soit pris en charge jusqu'à la disparition de ces effets indésirables.

#### **D. Les parties prenantes de l'essai**

##### **1. L'ONG ALIMA**

ALIMA est une organisation non gouvernementale médicale humanitaire indépendante. Depuis sa création en 2009, elle fédère « les énergies des acteurs engagés au service de la santé des plus vulnérables pour inventer ensemble la médecine humanitaire d'urgence au 21ème siècle ». Son objectif est de sauver un

maximum de vies en fournissant des soins médicaux de qualité aux personnes les plus à risque de mortalité. Dans les pays d'intervention, ALIMA partage son mode de gouvernance avec des acteurs nationaux tels que des ONG locales. Ces associations africaines détiennent l'expertise et proposent des réponses adaptées au contexte local ou régional. Cette organisation en réseau, différente des schémas humanitaires classiques, permet d'avoir plus d'impact dans les programmes d'urgences médicales, notamment dans les zones de conflits à très forte mortalité. Les salariés majoritairement nationaux, africains représentent 98% des employés ALIMA tant au niveau des directeurs de pays, qu'au siège basé à Dakar. ALIMA intervient essentiellement dans les zones de conflits et de forte mortalité, difficiles à atteindre, pour apporter des soins médicaux d'urgence.

La recherche médicale est également au cœur des actions de cette ONG qui vise à trouver des solutions pérennes. Elle favorise l'innovation médicale en mettant également en œuvre des projets à plus long-terme de recherche clinique et opérationnelle afin de développer des solutions innovantes et de nouveaux traitements (157). Dans ce cadre, ALIMA est partenaire de l'équipe Infectious Disease in Low Income Countries (IDLIC) du centre de recherche INSERM Bordelais situé sur le campus universitaire de Bordeaux à travers la plateforme CORAL (Clinical Operational Research Alliance) que nous présenterons dans les chapitres suivants.

Afin de soigner ces populations en priorité et de faire face aux crises médicales récurrentes, ALIMA met en place gratuitement des actions de prévention, de suivi et de traitement dans le cadre de projets nutritionnels, pédiatriques et de santé maternelle en lien avec les autorités nationales et locales.

Depuis sa création en 2009, ALIMA a soigné plus de 6 millions de patients, et déploie aujourd'hui ses opérations dans 14 pays d'Afrique. Les mères et leurs enfants sont généralement les premières victimes des crises humanitaires., 80% de nos bénéficiaires sont des femmes et des enfants.

La réponse aux urgences comprend:

- La réponse aux épidémies de rougeole, choléra, fièvres hémorragiques virales (Ebola, Lassa, Vallée du Rift) ou encore du paludisme. ALIMA a développé une expertise particulière dans la gestion des fièvres hémorragiques virales, expertise acquise lors des réponses aux épidémies d'Ebola en Guinée (2014 à 2016) et en République démocratique du Congo (2018 à 2020), à la fièvre de la vallée du rift au Niger (2016) ainsi qu'à l'épidémie de fièvre de Lassa au Nigeria (2018 à 2020).
- Les catastrophes naturelles : de la prise en charge chirurgicale des blessés (à Haïti suite au tremblement de terre de 2010), aux maladies épidémiques (choléra, paludisme), sans oublier les soins de santé primaires et de prévention pour éviter la propagation des maladies contagieuses.
- Les déplacements de population : ALIMA fournit en urgence des soins de santé primaires (consultations) et secondaires (hospitalisations) pour garantir à toutes ces populations l'accès aux soins médicaux.

- La santé maternelle et infantile : des consultations gratuites prénatales et postnatales, l'accompagnement des accouchements simples ou avec complications, y compris les césariennes, des services de planification familiale, des visites à domicile pour fournir un suivi aux nouvelles mères et à leur bébé.
- La Malnutrition aigüe : ALIMA met en place des programmes nutritionnels pour fournir aux enfants des soins de santé en ambulatoire et des ATPE. Des Centres Nutritionnels Thérapeutiques Intensifs sont également installés dans les hôpitaux pour soigner au plus vite les enfants malnutris. Aux activités de soins curatifs permettant de traiter les enfants, ALIMA associe des programmes de prévention mais aussi de recherche, afin d'améliorer les techniques et protocoles de prise en charge de la malnutrition. ALIMA prend en charge plus d'une centaine de milliers d'enfants malnutris aigus sévères dans ses 11 pays d'intervention. L'objectif premier est de simplifier l'approche thérapeutique actuelle pour que tous les enfants souffrant de malnutrition aiguë, quelle qu'en soit la gravité, soient traités dans un seul et même programme. En 2019, 155 000 enfants atteints de MAS ont été pris en charge par ALIMA et 633 992 mères formées par pour dépister la malnutrition chez leurs enfants.

## **2. Le centre Inserm U1219 et l'équipe IDLIC à Bordeaux**

IDLIC (Infectious Diseases in Lower Income Countries) est une équipe de recherche du centre INSERM 1219 de l'Université de Bordeaux qui a été créée en 1994. Cette équipe pluridisciplinaire composée de cliniciens, épidémiologistes, biostatisticiens et chercheurs en sciences sociales met en œuvre des projets de recherche clinique, épidémiologique et de sante publique pour concevoir et évaluer des interventions innovantes et méthodologiquement appropriée afin d'améliorer la santé dans les pays à ressources limitées. Ses objets de recherche prioritaires sont les maladies infectieuses et la santé de la mère et de l'enfant (incluant la malnutrition).

IDLIC met en œuvre les moyens matériels et humains nécessaires à la méthodologie et à l'ingénierie scientifique des études CORAL. Ceci inclut la conception de schémas d'étude, techniques d'échantillonnage, procédures de collecte et de monitoring des données, assurance de la qualité des données, analyse statistique, et valorisation scientifique.

IDLIC organise des formations spécifiques à l'ingénierie de la recherche et facilite l'accès aux parcours de masters « Epidémiologie-Santé Publique » et « Santé Internationale » de l'ISPED (Institut de Santé Publique Epidémiologie Développement) au sein de l'Université de Bordeaux, et de doctorat en Santé Publique de l'Université de Bordeaux pour des jeunes chercheurs qui effectueront leurs activités de recherche dans le cadre de CORAL.

### **3. Le programme de recherche PAC-CI à Abidjan en Côte d'Ivoire**

L'Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS), a été créée en 1992 par le gouvernement français pour promouvoir la recherche sur le VIH/SIDA. Initialement groupement d'Intérêt Public, elle a été intégrée à l'Inserm en Janvier 2012 en tant qu'agence autonome. Pour promouvoir la recherche en dehors du territoire français, l'ANRS a créé des « sites de recherche » en partenariat avec les autorités de pays partenaires. Il y a actuellement huit sites de recherche ANRS : Sénégal, Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Cameroun, Égypte, Brésil, Cambodge et Vietnam. Le programme « PAC-CI /site ANRS de Côte d'Ivoire » a été formalisé en 1996 par convention entre le Ministère ivoirien de la Santé, le Ministère ivoirien de l'Économie et des Finances, le Ministère français de la Coopération et l'ANRS. Cette convention fondatrice fixait deux objectifs : la formation du personnel de santé à la recherche médicale sur le VIH/SIDA et la mise en œuvre de recherches médicales sur le VIH/SIDA dont les résultats devaient rapidement être utiles aux personnes affectées par la maladie.

Les objectifs de ce partenariat sont de favoriser le développement de la recherche biomédicale relative à la recherche sur le VIH et autres maladies infectieuses en Afrique sub-saharienne, de favoriser les échanges entre universitaires, chercheurs, membres du personnel technique et administratif, de promouvoir les échanges d'étudiants.

En 2013, le développement institutionnel de PAC-CI s'est poursuivi de façon substantielle. Ainsi une convention de coopération a été signée en 2013 entre les différents partenaires suivants : l'Inserm, l'ANRS, l'Université de Bordeaux et l'Université Félix Houphouët Boigny d'Abidjan, pour créer le tout premier Laboratoire International Associé (LIA-INSERM) en Afrique subsaharienne. PAC-CI abrite le seul laboratoire international Associé (LIA) de l'INSERM basé en Afrique sub-Saharienne.

Les principales activités sont la recherche clinique, la recherche opérationnelle, les sciences sociales, le soutien méthodologiques à la recherche, la formation (142).

### **4. Centre de méthodologie et de gestion MEREVA**

Le Centre de Méthodologie et de Gestion MEREVA est un pôle transversal du centre de recherche INSERM U1219 dont les équipes sont situées à Bordeaux et à Abidjan. Depuis sa création, son objectif est de développer et mettre en œuvre une gestion standardisée des essais cliniques menés par l'équipe IDLIC à Bordeaux dans le cadre des études menées à l'international ; ceci à l'aide d'outils méthodologiques standardisés et dans le respect de la qualité et de la réglementation de référence. Le MEREVA met à disposition des investigateurs, des chercheurs, des médecins et soignants de l'équipe VIH Afrique (CMG Bordeaux – Programme PAC-CI Abidjan) : une équipe et un savoir-faire, un appui logistique, une plateforme informatique et de bases de données, des formations professionnelles.



Objectifs : Développer et mettre en œuvre une gestion standardisée des projets (études et programmes opérationnels de prise en charge du VIH/SIDA) menés par l'équipe VIH Afrique de l'ISPED, à l'aide d'outils méthodologiques et dans le respect de la qualité et la réglementation de référence.

Le CMG prépare la mise en place de la recherche, coordonne la logistique de la recherche, le monitoring du respect des procédures, le recueil et la gestion des données et l'analyse statistique. Il informe le promoteur et les investigateurs de l'état d'avancement. Il organise les réunions du conseil scientifique et du comité indépendant de surveillance.

## **5. La plateforme CORAL**

Les activités menées par la plateforme CORAL s'inscrivent dans le cadre du partenariat entre ALIMA et l'équipe IDLIC. L'objectif de CORAL est de développer des projets de recherche qui permettront de valider des interventions permettant de réduire la mortalité en Afrique. Ces interventions sont innovantes et opérationnelles. Elles concernent des stratégies de prévention, d'amélioration du diagnostic ou de traitement. Les outils utilisés peuvent être des essais cliniques ou tout autre type de recherche en santé publique. Les méthodes employées visent à répondre aux plus hauts standards éthiques et de bonnes pratiques réglementaires internationaux.

CORAL repose sur des collaborations « Sud-Sud » et « Nord-Sud » entre chercheurs, praticiens, ONGs et les communautés concernées. Dans le cadre de ces collaborations, la plateforme a à cœur de développer les capacités de recherche clinique et opérationnelle en Afrique.

Les activités de la plateforme s'articulent autour de trois volets :

- La formation de chercheurs et ingénieurs ;
- Un soutien méthodologique, opérationnel et logistique réciproque ;
- Le développement de recherches innovantes et pragmatiques en co-investigation, prioritairement sur les maladies infectieuses, la santé materno-infantile, et la vaccinologie.

CORAL est le promoteur de l'essai OptiMA-RDC. Le promoteur a mandaté les équipes MEREVA (PACCI Abidjan/Inserm Bordeaux) et ALIMA (Dakar) pour la coordination de la recherche qui sont membres de la plateforme CORAL pour développer et conduire ensemble des projets de recherche innovants.

## **6. Le programme national Nutrition en RDC**

Le Programme National de Nutrition (ProNaNut) est un programme spécialisé du Ministère de la Santé de la RDC dont le mandat consiste à coordonner la mise en œuvre et le développement de la politique nationale de nutrition sur l'ensemble du territoire national. Pour la réalisation de ce mandat, le ProNaNut exerce les missions suivantes :

1. promouvoir les bonnes pratiques alimentaires et nutritionnelles de la population
2. promouvoir l'hygiène alimentaire et la prévention des intoxications alimentaires
3. contrôler la qualité des aliments
4. lutter contre les carences en micronutriments
5. assurer la prise en charge des cas des maladies nutritionnelles
6. assurer la surveillance alimentaire
7. contribuer à l'amélioration de la sécurité alimentaire des ménages

Le niveau central a une mission stratégique et normative. Il conçoit les directives et les supports relatifs à la formation, au suivi et évaluation. Au niveau intermédiaire (province), 11 coordinations provinciales et les 10 sous coordinations de districts sanitaires ont la mission technique et logistique au niveau de la province et du district. Au niveau périphérique (zone de santé), la zone de santé a une mission opérationnelle. Un service de supervision des activités de la nutrition fonctionne au sein du BCZ/S et assiste le MCZ dans la coordination des activités de nutrition réalisés dans l'entité. Les bailleurs et parties prenantes (158).

Le PRONANUT a été associé à l'essai OptiMA-RDC en tant que co-investigateur afin de garantir l'appropriation de l'étude au niveau national. Dans la convention de partenariat, le rôle du ProNaNut est précis et comprend:

- Le soutien et la promotion de l'étude au niveau des institutions de la RDC et des acteurs impliqués dans la nutrition en RDC ;
- La participation et le suivi de la préparation et de la mise en œuvre de l'étude, y compris des visites ponctuelles sur le site de mise en œuvre ;
- La participation à la mise en place des outils de collecte des données adaptés au recueil et au monitoring des données de l'étude ;
- Un appui sur les programmes nutritionnels appuyés par ALIMA en RDC (formation sur le protocole national, avis sur les outils de collecte...);
- La participation au comité de pilotage ;
- La participation à la diffusion des résultats de l'étude au niveau national.

## **7. La Fondation Innocent**

Son objectif est d'aider les personnes souffrant de la faim dans le monde à travers de collaborations avec des organisations qui s'attaquent à la faim de manière simple, intelligente et radicale en leur accordant le financement dont elles ont besoin pour réussir. La Fondation Innocent soutient l'innovation qui a le potentiel de s'étendre et de perturber fondamentalement le statu quo. Son premier objectif est d'empêcher les enfants de mourir de faim. Depuis 2014, elle a financé des projets de recherche qui testent et mesurent de nouvelles et meilleures façons de détecter, diagnostiquer et traiter les enfants souffrant de malnutrition

aiguë sévère et modérée. Elle soutient des projets qui testent une idée et produisent des preuves de haute qualité publiées dans des revues à comité de lecture et en faveur de sa reproduction et de son extension dans d'autres contextes comparables et appropriés.

Ses domaines d'intérêt en matière de financement de la malnutrition aiguë sont étroitement liés à trois des sept domaines de recherche identifiés comme des priorités mondiales par la coalition No Wasted Lives dont elle est membre. Ses domaines prioritaires sont :

1. Des approches efficaces pour détecter, diagnostiquer et traiter la malnutrition aiguë dans la communauté.
2. Des critères d'entrée et de sortie appropriés pour le traitement de la malnutrition aiguë afin de garantir des résultats optimaux.
3. Le dosage optimal des aliments prêts à l'emploi (ATPE) pour le traitement de la malnutrition aiguë.







## **8. La Commission européenne à la Protection Civile et Operations d'Aide Humanitaire Européennes (ECHO)**

Le service de la Commission européenne à la Protection Civile et Operations d'Aide Humanitaire Européennes (ECHO) a pour objectif de sauver et préserver des vies, de prévenir et soulager les souffrances humaines et de sauvegarder l'intégrité et la dignité des populations affectées par les catastrophes, qu'elles soient de cause naturelle ou humaine. L'aide de l'UE, l'une des plus importantes au monde, est inscrite dans le traité de Lisbonne et soutenue par les citoyens européens comme l'expression de la solidarité de l'UE avec toute personne se trouvant dans le besoin de par le monde. La direction générale ECHO a son siège à Bruxelles et dispose d'un réseau mondial de bureaux locaux. Elle garantit la fourniture rapide et efficace de l'aide d'urgence de l'UE grâce à deux instruments principaux : la protection civile et l'aide humanitaire, en portant une attention particulière aux besoins des victimes les plus vulnérables. L'aide est distribuée de façon impartiale aux populations affectées, indépendamment de leurs origines ethniques, religion, sexe, âge, nationalité et affiliation politique. Depuis novembre 2014, ECHO opère sous le mandat de M. Christos Stylianides, commissaire européen à l'aide humanitaire et à la gestion des crises. L'aide humanitaire de l'UE couvre des domaines comme l'alimentation et la nutrition, l'hébergement, les soins de santé, l'eau et l'assainissement, entre autres. L'aide financée par l'UE est concrètement organisée sur le terrain en partenariat avec des organisations internationales et des ONG humanitaires (159).

ALIMA a obtenu un financement de la part d'ECHO en mai 2018 pour répondre à l'urgence médico-nutritionnelle liée à la crise du Kasai de 2017 sur la base de ses expertises en nutrition et santé et de son expérience en RDC. Cette crise ayant précarisé des territoires déjà fragilisés, la population n'avait toujours pas suffisamment accès à des services de santé de base au vue d'un système sanitaire défaillant. Cette situation a particulièrement frappé les enfants et les femmes. La proposition d'ALIMA intégrait la prise

en charge médico-nutritionnelle des enfants de <5 ans et des femmes enceinte ou allaitantes afin de répondre aux besoins de base et réduire la morbidité et la mortalité liées aux maladies de l'enfance. ECHO a financé la prise en charge des cas de MAS répertoriés lors de dépistage passif dans les structures de santé appuyées et le dépistage actif dans les villages. Les cas sans complications étaient pris en charge en ambulatoire et les cas compliqués au niveau de l'hôpital de référence selon le Protocole de prise en charge communautaire (PCIMA) en vigueur en RDC. Dans le cadre de ce financement, ECHO a accordé à ALIMA des fonds supplémentaires pour le financement des coûts opérationnels (logistiques, traitement par ATPE) de l'essai OptiMA niché dans ce projet humanitaire d'urgence. ECHO a donc cofinancé avec la Fondation Innocent (fonds dédié spécifiquement aux coûts de la recherche) l'essai OptiMA.

# BMJ Open Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo

Cécile Cazès <sup>1</sup>, Kevin Phelan <sup>2</sup>, Victoire Hubert,<sup>3</sup> Rodrigue Alitanou,<sup>3</sup> Harouna Boubacar,<sup>3</sup> Liévin Izie Bozama,<sup>4</sup> Gilbert Tshibangu Sakubu,<sup>5</sup> Aurélie Beuscart,<sup>1</sup> Cyrille Yao,<sup>6</sup> Delphine Gabillard <sup>1</sup>, Moumouni Kinda,<sup>7</sup> Augustin Augier,<sup>2</sup> Xavier Anglaret <sup>1</sup>, Susan Shepherd <sup>7</sup>, Renaud Becquet <sup>1</sup>

**To cite:** Cazès C, Phelan K, Hubert V, *et al.* Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo. *BMJ Open* 2020;**10**:e041213. doi:10.1136/bmjopen-2020-041213

► Prepublication history and additional material for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041213>).

Received 03 June 2020  
Revised 05 October 2020  
Accepted 28 October 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

**Correspondence to**  
Mrs Cécile Cazès;  
[cecile.cazes@u-bordeaux.fr](mailto:cecile.cazes@u-bordeaux.fr)

## ABSTRACT

**Introduction** Acute malnutrition (AM) is a continuum condition, arbitrarily divided into moderate and severe AM (SAM) categories, funded and managed in separate programmes under different protocols. Optimising acute Malnutrition (OptiMA) treatment aims to simplify and optimise AM management by treating children with mid-upper arm circumference (MUAC) <125 mm or oedema with one product—ready-to-use therapeutic food—at a gradually tapered dose. Our main objective was to compare the OptiMA strategy with the standard nutritional protocol in children 6–59 months presenting with MUAC <125 mm or oedema without additional complications, as well as in children classified as uncomplicated SAM (ie, MUAC <115 mm or weight-for-height Z-score (WHZ) <−3 or with oedema).

**Methods and analysis** This study was a non-inferiority, individually randomised controlled clinical trial conducted at community level in the Democratic Republic of Congo. Children 6–59 months presenting with MUAC <125 mm or WHZ <−3 or with bipedal oedema and without medical complication were included after signed informed consent in outpatient health facilities. All participants were followed for 6 months. Success in both arms was defined at 6 months post inclusion as being alive, not acutely malnourished per the definition applied at inclusion and without an additional episode of AM throughout the 6-month observation period. Recovery among children with uncomplicated SAM was the main secondary outcome. For the primary objective, 890 participants were needed, and 480 children with SAM were needed for the main secondary objective. We will perform non-inferiority analyses in per-protocol and intention-to-treat basis for both outcomes.

**Ethics and dissemination** Ethics approvals were obtained from the National Health Ethics Committee of the Democratic Republic of Congo and from the Ethics Evaluation Committee of Inserm, the French National Institute for Health and Medical Research (Paris, France).

## Strengths and limitations of this study

- This is the first study of a mid-upper arm circumference (MUAC)-based malnutrition treatment protocol with gradually tapered dose of ready-to-use therapeutic food (RUTF) that uses an individually randomised controlled design.
- The main outcome takes into account sustained health and nutrition status at 6 months after inclusion, including post-recovery relapse and spontaneous recovery for children who are not eligible for RUTF supplementation.
- The methodology used for randomisation (ie, stratification based on WHO definition of severe acute malnutrition (SAM)) allows for two robust analyses: first, how all children with MUAC <125 mm or weight-for-height Z-score <−3 or oedema respond under OptiMA (Optimising acute Malnutrition); and second, how children only meeting the WHO definition of SAM respond.
- This trial is not a multisite study and only takes place in one country, the Democratic Republic of Congo.

We will submit results for publication to a peer-reviewed journal and disseminate findings in international and national conferences and meetings.

**Trial registration number** NCT03751475. Registered 19 September 2018, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751475>.

## INTRODUCTION

Acute malnutrition (AM) affects an estimated 50 million children under 5 years of age, including 16.6 million severe acute malnutrition (SAM) cases, and is an underlying cause of 800 000 deaths each year worldwide.<sup>1 2</sup>

Other estimation methods based on incidence instead of prevalence suggest the caseload for this major public health concern may be substantially higher.<sup>34</sup> One quarter of all acutely malnourished children are in Africa and as many as 2 million severely wasted children were reported in the Democratic Republic of Congo (DRC) in 2018.<sup>5</sup>

Since the publication of the United Nations (UN) Joint Statement in 2009, millions of children have received treatment for SAM via standard community-based management<sup>6,7</sup> with >80% of children recovering in outpatient care.<sup>8</sup> Despite more than a decade of expanded access to treatment, coverage of nutrition programmes remains remarkably low, as few as 20% of wasted children actually receive treatment<sup>9,10</sup> and the World Bank estimates that it would take an additional US\$6.3 billion per year to reach a coverage of 80%.<sup>11</sup> There is, therefore an urgent need to better allocate available resources through the simplification and optimisation of current AM protocols. Adapting programming in three key aspects of case management may allow improved access to treatment for acutely malnourished children.

First, AM is as a continuum condition, but it is arbitrarily divided into moderate acute malnutrition (MAM) and SAM categories. This distinction results in separate programmes overseen by different UN agencies and using different protocols and products—ready-to-use supplementary food (RUSF) or fortified-blended flours for children with MAM and ready-to-use therapeutic food (RUTF) for children with SAM. This complicates supply chain, delivery of care, data collection, and creates confusion and extra work for caregivers and health workers alike.<sup>12</sup> In practice, only SAM treatment is often available, whereas identification and treatment of children earlier in the wasting process would lead to fewer hospitalisations and deaths. The treatment of MAM has been shown to reduce mortality risk by more than 10%.<sup>13</sup>

Second, current case definitions to determine programme eligibility are unnecessarily complicated, using two independent anthropometric criteria: mid-upper arm circumference (MUAC) or weight-for-height Z-score (WHZ). WHZ alone or in combination with MUAC does not offer a clear advantage for identifying children at near-term risk of death over MUAC alone.<sup>14</sup> MUAC-only programming is expanding as evidence accumulates that weight gain and MUAC gain track each other and respond to treatment in similar ways.<sup>15–17</sup> MUAC is, therefore, becoming a stand-alone practical tool for all phases of nutrition programming: screening, admission, monitoring recovery and determining discharge. Furthermore, the simplicity of MUAC bracelets makes it possible to screen children not only in the community but also at home.<sup>18</sup>

Third, therapeutic food rations could be allocated more efficiently. The RUTF ration for treating SAM (130–200 kcal/kg/day) is paradoxical. The amount of RUTF prescribed remains constant or even increases with weight gain up until discharge (ie, as the child recovers from AM), even though weight and MUAC gain is

maximal during the first 2–3 weeks of supplementation.<sup>19</sup> Consequently, gradual dose reduction seems to be a more rational use of RUTF which accounts for a large proportion of total malnutrition programme costs.<sup>20</sup>

Results on integrating SAM and MAM treatment in a single MUAC-based protocol using only RUTF at a gradually reduced dose were first published in 2015. This cluster-randomised trial conducted in Sierra Leone found high recovery rates, a reduced caseload of children with SAM, a better coverage rate and reduced RUTF costs when compared with the standard protocol.<sup>21</sup> More recently, a non-inferiority randomised trial in Burkina Faso showed that the reduction of the RUTF dose after the first 2 weeks results in similar weight gain velocity and recovery rates as with the standard dose given throughout SAM treatment.<sup>22</sup>

Our research consortium developed the Optimising treatment for Acute Malnutrition (OptiMA) strategy that simplifies the definition of AM to MUAC <125 mm or the presence of bipedal oedema, and uses a single product for treatment—RUTF—at a gradually reduced dose based on a child's weight and MUAC status (see table 1). The OptiMA strategy was first implemented in a proof-of-concept single-arm trial in Burkina Faso and showed a recovery rate that exceeded national and international Sphere<sup>23</sup> standards for both SAM and MAM (86.3%; 95% CI 85.4% to 87.2%) with excellent health worker adherence to the new RUTF dosage table.<sup>24</sup> However, recovery of children admitted at MUAC <115 mm was poorer than anticipated (70.4%; 95% CI 67.5% to 73.5%) which necessitated a randomised controlled trial to compare OptiMA to current national malnutrition protocols. We therefore planned this individually randomised non-inferiority clinical trial to compare the OptiMA strategy to the DRC nutritional standard protocol in children 6–59 m with uncomplicated AM.

We hypothesised that the OptiMA strategy would be as effective as the current DRC national protocol currently in use, in children 6 to 59 years old as judged by the success rate in the treatment of uncomplicated SAM and MAM at 6 months postrandomisation and in terms of recovery rate in the treatment of uncomplicated SAM.

### Objectives

The principal objective aims to determine, 6 months after inclusion, whether the OptiMA strategy leads a success rate that is non-inferior to that of the standard DRC protocol in use in the same outpatient health facilities. The definition of 'success' is described in the Study outcomes section.

The main secondary objective is to determine whether the recovery rate of children with uncomplicated SAM according to the current WHO definition<sup>25</sup> (ie, MUAC <115 mm or WHZ <-3 or bilateral oedema) managed under the OptiMA protocol is non-inferior to that of the national standard protocol, anticipating that such children treated under OptiMA will receive a smaller overall



**Table 1** Wasting definition, treatment products, calculation of dosage and recovery definition in the DRC national and OptiMA protocol

	National DRC protocol		OptiMA protocol		
	SAM	MAM	Acute malnutrition		
Wasting definition	MUAC <115 mm or WHZ <-3 or bipedal oedema	MUAC (115–124 mm) or -3 ≤WHZ <-2	MUAC <125 mm or bipedal oedema		
Treatment product	RUTF 150–200 kcal/kg/day	Super cereal plus 200 g/day (~1000 kcal/day) or RUSF, one 92 g sachet/day (500 kcal/day)	MUAC <115 mm or bipedal oedema RUTF 170–200 (kcal/kg/day)	MUAC (115–119 mm) RUTF 125–190 (kcal/kg/day)	MUAC (120–124 mm) RUTF 50–166 (kcal/kg/day)
Calculation of dosage	According to the weight	Fixed amount, regardless of weight or MUAC status	According to MUAC status and weight		
Recovery definition	MUAC ≥125 mm or WHZ ≥-1.5 (for 2 consecutive weeks)  And no oedema for 2 consecutive weeks	MUAC ≥125 mm or WHZ ≥-1.5 If after recovery from SAM: MUAC ≥125 mm and WHZ ≥-1.5 and discharge after 3 months	MUAC >125 mm for 2 consecutive weeks  And No oedema for 2 consecutive weeks  And minimum 4 weeks in programme and good clinical health		

DRC, Democratic Republic of Congo; MAM, moderate acute malnutrition; MUAC, mid-upper arm circumference; OptiMA, Optimising acute Malnutrition; RUSF, ready-to-use supplementary food; RUTF, ready-to-use therapeutic food; SAM, severe acute malnutrition; WHZ, weight-for-height Z-score.

RUTF ration than those treated under the DRC national protocol.

Other secondary objectives include description and comparison between the two study arms of the following outcomes: RUTF consumption, relapse after nutritional recovery, outcomes compared with international Sphere references, recovery and success in children who present with both wasting and stunting at inclusion, and to describe the nutritional and clinical status of children hospitalised while enrolled in the study.

## METHODS

This protocol follows the Standard Protocol Items: recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) guidelines.<sup>35</sup>

### Design

This study is a non-inferiority individually randomised controlled clinical trial conducted at health centres and in the community. Participants were randomly assigned to either the OptiMA strategy arm (intervention=OptiMA) or the national standard protocol arm (control=Standard).

### Study setting

The trial took place in the Kamuesha health zone, Kasai province in DRC and was nested within a medical and nutritional emergency humanitarian project launched by Alliance for International Medical Action (ALIMA) in

May 2018. The Kamuesha health zone is located in a tropical forest and is particularly isolated.

ALIMA supports the DRC Ministry of Health (MoH) in 9 of 26 health areas in the Kamuesha health zone to address a nutritional crisis occurring after a 2 years of armed conflict with significant population displacement.<sup>37</sup> During the trial preparation phase, we visited all health areas covered by ALIMA and selected four as research sites based on demographic, epidemiological and logistical criteria in addition to observations provided by local stakeholders. According to projections from the last census, the four health areas chosen covered a population of 65 000 people, including 12 000 children aged 6 to 59 months, spread over 60 villages. Health facilities included in the study were the four community-based primary health centres of these four health areas in addition to the general hospital of Kamuesha district which was used for referring participants with medical complications. Most (n=49) villages were less than 10 km away from the primary health centres while 11 were more than 15 km away.

### Eligibility criteria

Children aged 6–59 months, residing in one of the four health areas and meeting at least one of the three following AM criteria were eligible for inclusion in the trial: MUAC <125 mm and/or bilateral pitting oedema (+/++) and/or WHZ <-3. Children with a medical

complication requiring hospitalisation, no appetite, oedema grade +++, with a known allergy to milk, peanuts or RUTFs, with a known chronic pathology (such as sickle cell anaemia, trisomy 21, congenital heart disease, neurological disease), or already enrolled in a malnutrition programme were excluded from the trial. Two categories of children were included in the trial but not eligible for randomisation for ethical concerns. First, children with WHZ < -3 and MUAC  $\geq 125$  mm without oedema were systematically included in the control arm, as they were not RUTF eligible according to the wasting definition of the OptiMA strategy. Second, children with a sibling already enrolled in the study were systematically allocated to the study arm of the index sibling.

### Study outcomes

The primary outcome will be judged by a binary composite indicator. Children classified as 'success' fulfil all of the following criteria: alive, not acutely malnourished per the definition applied at inclusion and not having an additional episode of AM throughout the 6-month observation period. All other children are classified as 'unsuccessful'.

The main secondary outcome will be determined among children in both arms of the trial who meet the current WHO definition of SAM at inclusion. For this subgroup, recovery is defined in both arms, after a 4-week minimum duration of treatment as, clinically well (an axillary temperature  $< 37.5^{\circ}\text{C}$ ), absence of bipedal oedema and an MUAC  $\geq 125$  mm for the OptiMA arm or MUAC  $\geq 125$  mm or WHZ  $\geq -1.5$  for the standard arm, for two consecutive weeks. Additional secondary outcomes are listed in table 2.

### Sample size considerations

We determined the sample size for the principal objective using an expected success rate of 55% and for the secondary main objective an expected recovery rate of 85%. Both of these hypotheses are based on recovery, death, default and relapse rates available in the literature for severely and moderately wasted children supplemented with RUTF and/or RUSF in DRC and other African contexts.<sup>28 29</sup> We also considered spontaneous recovery rate documented for MAM children without treatment in the standard arm.<sup>30</sup> During the preparation phase, we twice visited the four sites included in the study and found that the standard MAM treatment programme was either non-functional or partially functional.

We assumed a margin of non-inferiority of 10%, the same as the three other non-inferiority trials assessing simplified treatment strategies with RUTF for wasted children.<sup>31-33</sup>

To demonstrate non-inferiority of the OptiMA strategy compared with standard protocol, 890 and 490 participants were required for the principal and main secondary objectives, respectively, with 80% power at a unilateral significance level of 2.5% and with an inflation of 15% to account for unexploitable data. We estimated 15% of incomplete data in the light of the challenging reality of

this study setting where families are regularly confronted with barriers to receiving healthcare, insecurity and displacement.

### Randomisation

The trial statistician established and maintained a confidential randomisation list. Randomisation was done in blocks and was stratified at the study site by the severity of AM according to the WHO definition. This double stratification allows for recruitment of comparable groups of SAM and non-SAM children and for simultaneous randomisation at the four sites. The trial data scientist integrated the list into a randomisation software developed for the trial that was programmed on four tablet devices. This software assigned a treatment arm by sequentially drawing from this list each time a randomisation procedure was completed. Once the sample size for the primary objective was reached, only WHO-SAM cases continued to be enrolled and randomised until the sample size required for the main secondary objective was attained.

### Patient and public involvement

To ensure that the trial was understood, accepted and implemented in accordance with local customs and practices, meetings to explain trial eligibility and procedures were organised with community representatives in each village and with nutrition actors prior to recruitment. During the trial's active phase, regular oral presentations were held at the local level. We intend to disseminate the findings through meetings with community representatives and national nutrition actors.

### Enrolment and informed consent procedure

Prior to enrolment, all community health workers, nurse research officers and MoH medical staff implicated in the study were trained on the trial protocol, standardised operating procedures and the correct use of tools developed for data collection. Nurse research officers were specifically trained to enrol and randomise study participants, and monitor home visits and outpatient visits at the health centre. Children were recruited through monthly active mass malnutrition screenings in each of the 60 villages. Concomitantly, children attending outpatient consultations at the four study health centres underwent routine passive malnutrition screening and were enrolled in the trial if eligible. In both active and passive screening, a nurse research officer, assisted by a community health worker, collected anthropometric (weight, height, MUAC, WHZ) and clinical (presence of oedema) information on eligible children. Children then underwent a medical consultation to determine whether they met the criteria for study inclusion. A standard operating procedure (see online supplemental file 1) for assessing child anthropometry (weight, height, MUAC and oedema) were observed in each site. For each eligible child, the caretaker was given a study information sheet detailing the study's aims, treatment protocols, study duration, and



Table 2 Primary and secondary outcomes in the OptiMA-DRC trial

	Measurement variable	Denominator	Method of aggregation	Timepoint
<b>Primary</b>				
Success	Composite: alive, not acutely malnourished per the definition applied at inclusion and no additional episode of acute malnutrition throughout the 6-month observation period	Children with MUAC <125mm or WHZ <-3 or bipedal oedema at inclusion	Proportion	6 months post-inclusion
<b>Main secondary</b>				
Recovery	Composite: in both arms, a 4-week minimum duration of RUTF treatment, an axillary temperature <37.5°C, absence of bipedal oedema, and for the OptiMA arm a MUAC ≥125mm and for the standard arm MUAC ≥125mm or WHZ ≥-1.5, for two consecutive weeks	Children with MUAC <115mm or WHZ <-3 or bipedal oedema at inclusion	Proportion	Throughout the 6 months needed for study completion after RUTF treatment has been initiated at inclusion
<b>Secondary</b>				
Consumption of RUTF by children with acute malnutrition at inclusion	Sachets of RUTF consumed	Children with MUAC <125mm or WHZ <-3 or bipedal oedema at inclusion	Median/mean	6 months post-inclusion
Consumption of RUTF by children who recovered from SAM	Sachets of RUTF consumed	Children with MUAC <115mm or WHZ <-3 or bipedal oedema at inclusion who recovered	Median/mean	At the visit when recovery is determined
Total weight gain and daily weight gain in children who recovered from SAM	Total weight gain (g) and weight gain in g/kg/day	Children with MUAC <115mm or WHZ <-3 or bipedal oedema at inclusion who recovered	Median/mean	At the visit when recovery is determined
Total MUAC gain and daily MUAC gain in children who recovered from SAM	Total MUAC gain in mm and MUAC gain in mm/day	Children with MUAC <115mm or WHZ <-3 or bipedal oedema at inclusion who recovered	Median/mean	At the visit when recovery is determined
Total length of RUTF treatment in children who recovered from SAM	Total number of days with RUTF treatment	Children with MUAC <115mm or WHZ <-3 or bipedal oedema at inclusion who recovered	Median/mean	At the visit when recovery is determined
Non-response in children with SAM	Absence of recovery status	Children with MUAC <115mm or WHZ <-3 or bipedal oedema at inclusion	Proportion	After 12 and 16 weeks of nutritional follow-up of SAM episode at inclusion
Relapse to a new episode of SAM (WHO definition)	Children with MUAC<115 or WHZ <-3 or oedema after RUTF treatment	Children with MUAC <115mm or WHZ <-3 or bipedal oedema at inclusion recovered	Proportion	During 3 months following recovery from SAM episode at inclusion

MUAC, mid-upper arm circumference; OptiMA, optimizing acute malnutrition; RUTF, ready-to-use therapeutic food; SAM, severe acute malnutrition; WHZ, weight-for-height Z-score.



frequency of clinic visits and community follow-up. This information was explained orally in Tshiluba (local language). Caretakers who agreed to participate in the study indicated their consent by signing (signature or fingerprint) a written consent form. When caretakers were not able to read or write, an impartial witness oversaw the consent process and attested to the caretaker's consent by signing the consent form on her/his behalf. All caretakers were informed about their right to withdraw from the study at any time without affecting the quality of medical care provided to their children. All medical care and nutritional treatment were provided free of charge, regardless of participation in the study.

### Intervention and follow-up

In the intervention arm, all children with a MUAC <125 mm or oedema were supplemented with RUTF, according to the OptiMA dosage table based on the progression of MUAC and weight gain during recovery (ie, RUTF dosage is gradually reduced as a child's weight and MUAC increases) (see table 1). The OptiMA RUTF dosage table provides for a daily caloric intake of 170–200, 125–190 and 50–166 kcal/kg/day in children with a MUAC <115 mm, between 115 and 119 mm and >119 mm, respectively. Children with oedema received the same RUTF ration as children with MUAC <115 mm until oedema resolved, at which point their ration was determined by MUAC and weight (see online supplemental file 2).

In the control arm, children included with MUAC <115 mm and/or WHZ <−3 and/or nutritional oedema were treated with RUTF, according to the DRC national protocol dosage table which is based on a child's weight at each visit (ie, RUTF dosage gradually increases as a child's weight increases). The DRC protocol provides a RUTF daily caloric intake of 150–200 kcal/kg/day during the entire treatment course until recovery in children with SAM and one sachet of RUSF per day (500 kcal/day) in children with MAM.

The differences between the OptiMA and the DRC national standard protocols, summarised in table 1, concern treatment eligibility, definitions of recovery and relapse, the type of therapeutic food provided and RUTF dosage calculation. All other aspects of the standard nutrition protocol were applied to all children in both arms. All cases of SAM according to the WHO definition received amoxicillin 50–100 mg/kg/day for 7 days, and all children received vitamin A and deworming regardless of anthropometry. In both arms, a malaria rapid test was systematically performed at inclusion and at any point during follow-up when a child presented with clinical signs of malaria. If positive, an artemisinin combination treatment was prescribed for the child. At the time of the study, the HIV national programme was not functional in the Kamuasha health zone, hence children with SAM were not offered HIV counselling and testing, as is recommended.<sup>25</sup>

All participants were monitored for 6 months after inclusion (see figure 1). While in the treatment phase, children came to the health centres once a week for outpatient consultations (or every 2 weeks for those children living in villages more than 14 km from the health centre). On discharge from treatment, or immediately after inclusion for children with MAM who did not receive RUTF in the standard arm, children were consulted every 2 weeks in their villages until 6 months post-inclusion was completed. During village visits, a nurse research officer assisted by one or two community health workers monitored the anthropometric and clinical status of these children, referring any child who needed nutritional or medical care to either the primary healthcare facility or to the Kamuasha general hospital.

### Blinding

This was an unblinded trial. Caretakers and study personnel were aware of study arm allocation for participating children due to differences in anthropometric criteria and RUTF ration. On inclusion, the nurse research officer gave each trial participant's caretaker a card specifying the nutritional strategy being followed by the child. Caretakers were asked to present this card in the event of an unplanned outpatient consultation or hospital admission during the study period. In this way, nurses or doctors at any health facility were able to identify the nutritional treatment being followed by the child.

### Data collection and management

After obtaining individual informed consent, all socio-demographic characteristics, anthropometric and clinical data collected during follow-up were documented in the case report forms by the research officers and the healthcare providers trained specifically for this study. All data entered into the database were securely transferred and stored on a server hosted by PAC-CI, a satellite for the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis in Abidjan, Côte d'Ivoire which served as the methodology and coordinating centre for this study. All data and any adverse events, including deaths and hospitalisations, were rigorously monitored both on-site and remotely, according to the data monitoring plan. To ensure patient safety and data integrity, the methodology and coordinating centre continuously supervised data management activities, and the senior scientific project leader and investigators performed field visits on a regular basis. If children failed to attend follow-up visits, the community health worker living in the village visited the household to check on the child, to determine the reasons for absence and to encourage the caretakers to adhere to the planned health centre visit schedule.

### Statistical analyses

All statistical analyses will be performed using RStudio Software (Boston, Massachusetts, USA) as specified by the data analysis plan published on ClinicalTrials.gov prior to performing any analysis. Statistical tests will be

TIMEPOINT	STUDY PERIOD							
	Enrolment	Allocation	Post-allocation					Close-out
		d0	m <sub>1</sub>	m <sub>2</sub>	m <sub>3</sub>	m <sub>4</sub>	m <sub>5</sub>	m <sub>6</sub>
<b>ENROLMENT:</b>								
Eligibility screening*	X							
		← Outpatient visit →						
Informed consent		X						
Allocation		X						
<b>INTERVENTIONS:</b>								
		X	← Outpatient** or home visits *** →					
Standard strategy		X	X	X	X	X	X	X
OptiMA strategy		X	X	X	X	X	X	X
<b>ASSESSMENTS:</b>								
Clinical examination		X	X	X	X	X	X	X
Anthropometry measurements	X	X	X	X	X	X	X	X
			← Inpatient wards →					
Hospitalisation if required			X	X	X	X	X	X

**Figure 1** Schedule of enrolment, interventions and assessments OptiMA-DRC overview. \*Monthly active screening in 60 villages and passive screening during outpatient visit in four health centres. \*\*Weekly (for those living in villages at 14 km or less from the health centre) or bimonthly (for those living in villages more than 14 km from the health centre) outpatient visits at health centre for participants with ready-to-use therapeutic food (RUTF) supplementation. \*\*\*Bimonthly home visits for children without RUTF supplementation. d, day; DRC, Democratic Republic of Congo; m, month; OptiMA, optimising acute malnutrition.

carried out bilaterally with an alpha risk of 5% and unilaterally with an alpha risk of 2.5% for the non-inferiority analysis. Qualitative variables will be described in terms of numbers, percentages and provided with CIs when relevant. If necessary, comparisons of qualitative variables will be made using  $\chi^2$  or Fisher exact tests. Quantitative variables will be described in terms of mean, SD and CI or median, range and IQR. If necessary, comparisons of quantitative variables will be made using Student's, Wilcoxon's or the Kruskal-Wallis tests, depending on the distribution of the variable of interest. Time delay type variables will be described in terms of the incidence of occurrence, and the probability of occurrence over time, estimated by the Kaplan-Meier method. If necessary, probability comparisons will be made using log-rank tests, or proportional risk models, after verification of the assumption of proportionality of risks.

#### Primary analysis of the primary and secondary main outcomes

Descriptive summaries of participant characteristics by arm at inclusion will be tabulated. Participants included in the main analyses will be described according to the diagram defined by CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) recommendations.<sup>34</sup> The occurrence of the primary 'success' and the secondary main outcome

'recovery' will be compared between the two randomisation arms. These two comparisons will be performed both by 'intention-to-treat' basis and on a 'per-protocol' basis. Non-inferiority analyses will be performed on these two outcomes. Only if non-inferiority for these two outcomes is demonstrated will the other secondary analyses will be performed, and, if appropriate, as a superiority analysis. Superiority will be particularly sought for cost outcomes related to RUTF cost-efficiency.

#### Sensitivity analysis of the primary outcome

First, rates of 'success' and 'recovery' will be analysed based on all available data. Then a sensitivity analysis will be performed using the maximum bias method. In this analysis, deceased participants, those who have withdrawn their consent, who have been transferred to another health facility or have been lost to follow-up, will be considered to have systematically failed to the allocated treatment.

#### Safety

The trial was monitored monthly by an international steering committee and quarterly by a national steering committee where any adverse events were presented. No interim analysis was planned before the final analyses. The data safety monitoring board could have requested





an interim analysis if it deemed it necessary for patient safety.

A child in intervention arm could be removed from the study for two reasons: (1) if he or she had two episodes of >5% weight loss during the course of treatment and (2) if he or she was not SAM at inclusion but deteriorated to SAM during RUTF supplementation.

### Ethics and dissemination

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. We obtained ethical approval with annual renewal from DRC National Ethics Committee (CNES) (94/CNES/BN/PMMF/2018) and from the Ethics Evaluation Committee of the French National Institute for Health and Medical Research (Inserm) (18-545). The final version of the protocol, version 3.1, dated 22 October 2019, is available for sharing on request and included three minor amendments to protocol version 2.0 (dated 6 March 2019) and version 3.0 (dated 18 April 2019) which was shared with national and international ethical committees and did not require a new authorisation. In November 2019, the CNES performed an audit at each site and then renewed approval (152/CNES/BN/PMMF/2019) for the continuation of the trial. All data were anonymised when entered into the database using unique identification numbers. We intend to disseminate the results regardless of positive or negative findings broadly via peer-reviewed publication, conferences and clinical networks targeting academics, policy-makers, clinicians and caregivers.

### DISCUSSION

This trial was anchored in the following foundational principle: the need to merge MAM and SAM nutritional care into a single programme using one anthropometric admission criterion and one type of therapeutic food to simplify care for families, health workers and programme managers. This study will contribute to a developing evidence-base composed of similar studies already published or currently in progress in Sierra Leone, Burkina Faso, South Sudan and Kenya.<sup>31 35</sup> Given that the risk profile associated with low anthropometry is highly contextual, it is important to conduct similar trials in multiple settings. This will be the first such trial in DRC, where we expect a higher proportion of oedematous malnutrition than is typically found in East or West Africa. Furthermore, this is an individually randomised trial that will monitor outcomes for an extended period, 4–5 months, after nutritional recovery. It also includes a group of children rarely studied but common in everyday practice: MAM children who do not receive supplemental food. This study design should allow for robust conclusions not only regarding the non-inferiority of OptiMA compared with a typical standard SAM protocol but also an evaluation of the incidence of SAM among children with MAM. This trial will also document outcomes of

sustained health and nutrition status over a longer period than previous trials.

Furthermore, the stratified randomisation of children with SAM according to the WHO definition will shed some light on the clinical effects of the OptiMA strategy for this specific category of children. This inclusion strategy will also help to determine the segment of children with SAM defined by only WHZ with MUAC  $\geq 125$  mm, in Kasai province where stunting prevalence in children is higher than anywhere else in the DRC.<sup>36</sup>

### Trial status

The recruitment phase began in July 2019 and ended in 22 January 2020. The estimated completion date for this study is September 2020.

### Author affiliations

<sup>1</sup>University of Bordeaux, Inserm, French National Research Institute for Sustainable Development (IRD), Bordeaux Population Health Research Center, Team IDLIC, UMR 1219, Bordeaux, France

<sup>2</sup>The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Paris, France

<sup>3</sup>The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Kamuesha, Democratic Republic of Congo

<sup>4</sup>National Nutrition Programme (PRONANUT), Ministry of Health, Kinshasa, Democratic Republic of Congo

<sup>5</sup>Kamuesha Health Zone in the Kasai Province, Ministry of Health, Kamuesha, Democratic Republic of Congo

<sup>6</sup>PACCI Research Programme, University Hospital of Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

<sup>7</sup>The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Dakar, Senegal

**Acknowledgements** We are indebted to the women and children who participate in the study. The authors wish to particularly acknowledge the ALIMA operational team on the ground who managed the study and the nutrition programme on a day-to-day basis. The authors also acknowledge the MoH of the DRC through the commitment of key representatives from the Kamuesha Health Zone and the National Nutrition Programme. We acknowledge the implementing partners of the interagency Nutrition Cluster Kasai Province, in particular representatives from UNICEF and the World Food Programme. We also acknowledge Maguy Daures (Inserm UMR 1219, Bordeaux), Valérie Journot (Inserm UMR 1219, Bordeaux) and Claire Levy-Marchal (ALIMA, Paris) for having advising the study team on the trial methodology. This study was developed as part of the Clinical and Operational Research Alliance (CORAL). This research platform aims at developing high-quality innovative and transformative research programmes within a partnership between scientists from the research institute Inserm (Institut National de la Santé et la Recherche Médicale, Bordeaux and Abidjan) and the humanitarian organisation ALIMA (Alliance for International Medical Action), primarily on improving maternal and child health outcomes. A board of directors defines the scientific policy of the CORAL partnership alongside with the supervision of research projects and dissemination of results. It consists of senior representatives from both ALIMA and Inserm: Renaud Becquet (Inserm Bordeaux, methodological co-chair), Susan Shepherd (ALIMA, medical co-chair), Augustin Augier (ALIMA), Mounouni Kinda (ALIMA), Marie Jaspard (ALIMA and Inserm Abidjan), Claire Levy-Marchal (ALIMA) and Xavier Anglaret (Inserm Bordeaux and Abidjan). The CORAL research platform meets annually with an external scientific advisory board to review projects and strategic orientation. Finally, we warmly acknowledge the members of the Data Safety Monitoring Board (DSMB) for the OptiMA-DRC trial: Yves Martin-Prevel (DSMB chair, French National Institute for Sustainable Development (IRD)), NUTRIPASS team, University of Montpellier, Montpellier, France), Matthew Colderon (Epicentre, New York, USA) and Katia Castetbon (DSMB statistician, School of Public Health, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium).

**Contributors** SS and RB developed the clinical (SS) and methodological (RB) study concept. RB, CC, XA, DG, AA, KP and SS designed the study methodology and wrote the protocol. CC, VH, HB, RA and MK coordinate the study teams. LIB, GTS coordinate the MoH staff working in the trial. CC, VH, HB, LIB, GTS, AB, CY and RB organise and supervise data collection. CY created the software tool for randomisation and developed the database. CC, VH, DG, XA, SS and RB developed the statistical analysis strategy. CC wrote the first draft of the manuscript. SS and

RB were primarily responsible for the final content of the manuscript. All authors critically reviewed the first draft and had a substantial writing contribution to the development of the final manuscript.

**Funding** The study was supported by the Innocent Foundation (London, UK), grant number ALIMA-2018-DRC, and received additional funding from European Commission through the European Civil Protection and Humanitarian Aid Operations (ECHO, Brussels, Belgium), grant number ECHO/CDD/BIUD/2018/91023. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript. This document covers humanitarian aid activities implemented with the financial assistance of the European Union. The views expressed herein should not be taken, in any way, to reflect the official opinion of the European Union, and the European Commission is not responsible for any use that can be made of the information it contains.

**Competing interests** KP serves on the Social Purposes Advisory Commission of Nutriset, a main producer of lipid-based nutrient supplement products.

**Patient consent for publication** Not required.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Supplemental material** This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) license, which permits others to copy, redistribute, remix, transform and build upon this work for any purpose, provided the original work is properly cited, a link to the licence is given, and indication of whether changes were made. See: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

#### ORCID iDs

Cécile Cazes <http://orcid.org/0000-0002-5501-6224>

Kevin Phelan <http://orcid.org/0000-0002-7017-7464>

Delphine Gabillard <http://orcid.org/0000-0002-9122-2674>

Xavier Anglaret <http://orcid.org/0000-0003-3319-8423>

Susan Shepherd <http://orcid.org/0000-0001-9515-4333>

Renaud Becquet <http://orcid.org/0000-0003-3277-0985>

#### REFERENCES

- 1 United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2019 edition of the joint child malnutrition estimates. Geneva: World Health Organization, 2019. Available: <https://www.who.int/nutgrowthdb/jme-2019-key-findings.pdf?ua=1>
- 2 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–51.
- 3 Isanaka S, Boundy Ellen O'Neal, Grais RF, et al. Improving estimates of numbers of children with severe acute malnutrition using cohort and survey data. *Am J Epidemiol* 2016;184:861–9.
- 4 Hure A, Oldmeadow C, Attia J. Invited commentary: improving estimates of severe acute malnutrition requires more data. *Am J Epidemiol* 2016;184:870–2.
- 5 Unicef. UNICEF DRC humanitarian situation report March, 2018 - Democratic Republic of the Congo, 2018. Available: <https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/unicef-drc-humanitarian-situation-report-march-2018>
- 6 World Health Organization and UNICEF. WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children - A joint statement by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund, 2009. Available: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44129/9789241598163\\_eng.pdf;jsessionid=7C1A602ED39C4B7995CBE93E690CA58C?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44129/9789241598163_eng.pdf;jsessionid=7C1A602ED39C4B7995CBE93E690CA58C?sequence=1)
- 7 World Health Organization (WHO). *Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children*. Geneva: WHO, 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190328/>
- 8 Collins S, Sadler K, Dent N, et al. Key issues in the success of community-based management of severe malnutrition. *Food Nutr Bull* 2006;27:S49–82.
- 9 No Wasted Lives Coalition. Accelerating action for children with acute malnutrition, No wasted lives brochure 2018, 2018. Available: <https://static1.squarespace.com/static/58da810dd1759e39ca705526/5a7adf8171c10b8aa3b4462f/1518002053092/No+Wasted+Lives+Brochure+2018.pdf>
- 10 No Wasted Lives Coalition. The State of Acute Malnutrition, 2019. Available: <https://acutemalnutrition.org/fr/countries>
- 11 Horton S, Shekar M, McDonald C, et al. Scaling up nutrition: what will it cost?. The International bank for reconstruction and development/The World Bank, 2010. Available: <http://hdl.handle.net/10986/2685>
- 12 Rogers E, Myatt M, Woodhead S, et al. Coverage of community-based management of severe acute malnutrition programmes in twenty-one countries, 2012–2013. *PLoS One* 2015;10:e0128666.
- 13 Isanaka S, Menzies NA, Sayyad J, et al. Cost analysis of the treatment of severe acute malnutrition in West Africa. *Matern Child Nutr* 2017;13. doi:10.1111/mcn.12398. [Epub ahead of print: 05 12 2016].
- 14 Briand A, Maire B, Fontaine O, et al. Mid-upper arm circumference and weight-for-height to identify high-risk malnourished under-five children. *Matern Child Nutr* 2012;8:130–3.
- 15 Binns P, Dale N, Hoq M, et al. Relationship between mid upper arm circumference and weight changes in children aged 6–59 months. *Arch Public Health* 2015;73:1–10.
- 16 Roberfroid D, Hammami N, Lachat C, et al. Utilization of mid-upper arm circumference versus weight-for-height in nutritional rehabilitation programmes: a systematic review of evidence, 2013. Available: <http://hdl.handle.net/1854/LU-5700355>
- 17 Burza S, Mahajan R, Marino E, et al. Community-based management of severe acute malnutrition in India: new evidence from Bihar. *Am J Clin Nutr* 2015;101:847–59.
- 18 Alè FGB, Phelan KPQ, Issa H, et al. Mothers screening for malnutrition by mid-upper arm circumference is non-inferior to community health workers: results from a large-scale pragmatic trial in rural niger. *Arch Public Health* 2016;74:38.
- 19 Goossens S, Bekele Y, Yun O, et al. Mid-upper arm circumference based nutrition programming: evidence for a new approach in regions with high burden of acute malnutrition. *PLoS One* 2012;7:e49320.
- 20 Shekar M, Kakietek J, Dayton Eberwein J. *An investment framework for nutrition: reaching the global targets for stunting, anemia, breastfeeding, and wasting*. Washington, DC: The World Bank, 2017. <http://elibrary.worldbank.org/doi/book/10.1596/978-1-4648-1010-7>
- 21 Maust A, Koroma AS, Abia C, et al. Severe and moderate acute malnutrition can be successfully managed with an integrated protocol in Sierra Leone. *J Nutr* 2015;145:2604–9.
- 22 Kangas ST, Salpêteur C, Nikiéma V, et al. Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: a randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. *PLoS Med* 27 août 2019;16:e1002887.
- 23 International Sphere. *Reference: sphere association humanitarian charter and minimum standards in humanitarian response*. 4th edn. Geneva, Switzerland: The Sphere Handbook, 2018. [www.spherestandards.org/handbook](http://www.spherestandards.org/handbook)
- 24 Dures M, Phelan K, Issoufou M, et al. New approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months: the optima single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr* 2020;123:756–67.
- 25 World Health Organization/World Food Programme/United Nations System Standing Committee on Nutrition/The United Nations Children's Fund. Community based management of severe acute malnutrition - A joint statement by the World Health Organization the World Food Programme, the United Nations System Standing Committee on Nutrition and the United Nations Children's Fund, 2007. Available: [https://www.unicef.org/publications/files/Community\\_Based\\_Management\\_of\\_Sever\\_Acute\\_Malnutrition.pdf](https://www.unicef.org/publications/files/Community_Based_Management_of_Sever_Acute_Malnutrition.pdf)
- 26 Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. Spirit 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- 27 United Nations Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. DR Congo - situation report N°14: complex emergency in the Kasai region [23 octobre 2017]<https://www.humanitarianresponse.info/en/operations/democratic-republic-congo/document/dr-congo-situation-report-n%C2%B014-complex-emergency-kasai>
- 28 O'Sullivan NP, Lelijveld N, Rutishauser-Perera A, et al. Follow-Up between 6 and 24 months after discharge from treatment for severe acute malnutrition in children aged 6–59 months: a systematic review. *PLoS One* 2018;13:e0202053.



- 29 Grellety E, Babakazo P, Bangana A, *et al.* Effects of unconditional cash transfers on the outcome of treatment for severe acute malnutrition (SAM): a cluster-randomised trial in the Democratic Republic of the Congo. *BMC Med* 2017;15:87.
- 30 James P, Sadler K, Wondafrash M, *et al.* Children with moderate acute malnutrition with no access to supplementary feeding programmes experience high rates of deterioration and NO improvement: results from a prospective cohort study in rural Ethiopia. *PLoS One* 2016;11:e0153530.
- 31 Bailey J, Lelijveld N, Marron B, *et al.* Combined protocol for acute malnutrition study (ComPAS) in rural South Sudan and urban Kenya: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:251.
- 32 Bahwere P, Balaluka B, Wells JCK, *et al.* Cereals and pulse-based ready-to-use therapeutic food as an alternative to the standard milk- and peanut paste-based formulation for treating severe acute malnutrition: a noninferiority, individually randomized controlled efficacy clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1145–61.
- 33 Bahwere P, Banda T, Sadler K, *et al.* Effectiveness of milk whey protein-based ready-to-use therapeutic food in treatment of severe acute malnutrition in malawian under-5 children: a randomised, double-blind, controlled non-inferiority clinical trial. *Matern Child Nutr* 2014;10:436–51.
- 34 Moher D, Hopewell S, Schulz KF, *et al.* Consort 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c869.
- 35 Lelijveld N, Bailey J, Mayberry A, *et al.* The “ComPAS Trial” combined treatment model for acute malnutrition: study protocol for the economic evaluation. *Trials* 2018;19
- 36 Kismul H, Acharya P, Mapatano MA, *et al.* Determinants of childhood stunting in the Democratic Republic of Congo: further analysis of demographic and health survey 2013–14. *BMC Public Health* 2018;18:74.



## F. Gestion des données et procédures opératoires standardisées

### 1. Type de données recueillies

Le cahier d'observation contient l'ensemble des données recueillies et saisies dans la base de données. Il est présenté dans sa globalité **Annexe 10**. Le CRF électronique (eCRF) était installé sur des ordinateurs puis les données étaient transmises et hébergées sur le serveur sécurisé à Abidjan par PACCI. Il est composé des fiches suivantes :

- La fiche sur les données d'inclusion comprenant la vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion et remplie lors de la visite d'inclusion;
- La fiche sur les données démographiques remplie lors de la visite d'inclusion;
- La fiche sur les données anthropométriques recueillies lors de la visite d'inclusion, des visites de suivi et à la dernière visite;
- La fiche sur les données médicales recueillies lors de la visite d'inclusion, des visites de suivi et à la dernière visite;
- La fiche sur les données nutritionnelles recueillies lors de la visite d'inclusion, des visites de suivi et à la dernière visite;
- La fiche sur les données de suivi et de référencement, comprenant le lieu et le type de visite et l'issue de la visite effectuée et les référencement, recueillies et remplie à chaque visite de suivi et lors de la visite de fin de suivi dans l'essai;
- Les fiches sur les données d'hospitalisation (données d'admission, du séjour et de sortie) ; ces données étaient recueillies directement à partir des dossiers d'hospitalisation;
- La fiche sur les données vaccinales recueillies à l'inclusion et à la fin de l'essai ;
- Une fiche comportant les variables nécessaires pour la procédure de randomisation ; cette fiche était complétée par les infirmiers techniciens de la recherche (TEC) avant la saisie des données à remplir au niveau du logiciel de randomisation mais elle n'était pas saisie dans la base de données ;
- Une fiche de déclaration d'événements indésirables graves (EIG) (**Annexe 11**) remplis à partir des dossiers d'hospitalisation et/ou la fiche thérapeutique de suivi individuel (**Annexe 12**).

Un résumé de ces différentes fiches de données et à quel moment les données étaient recueillies est disponible **Tableau 13**.

Les principales données recueillies sont les suivantes :

- Sociodémographiques : âge / sexe / données familiales ;
- Inclusion : date d'inclusion/critères d'inclusion/consentement/randomisation ;
- Mesures anthropométriques: date, taille, poids, PB, présence ou absence d'œdèmes nutritionnels ;
- Médicales : pathologie chronique, appétit, température, problèmes de santé, réalisation et résultat des tests de dépistage rapide du paludisme ;

- Traitement : traitement combiné à base d'artémisinine (ACT), Amoxicilline, déparasitage, vaccination, autres traitements ;
- Nutrition : date, nombre de sachets d'ATPE reçus par visite ;
- Sortie : date, statut final, nombre total de sachets d'ASPE et nombre de jours de traitement par ASPE total ;
- Hospitalisation : date, motif d'hospitalisation, données anthropométriques, statut en fin d'hospitalisation, examens réalisés au cours de l'hospitalisation.

**Tableau 13. Type de données recueillies de l'inclusion à la sortie de l'essai** (Source : par l'auteur)

Nom de la fiche	Code fiche	Version fiche	Visite d'inclusion	d'inclu- sion	Visite de suivi	Fin d'es- sai
Données d'inclusion	INCL	3.0	X			
Données démographiques	DEMO	2.0	X			
Données anthropométriques	ATP	2.0	X		X	
Données médicales	MED	2.0	X		X	
Données vaccinales	VAC	2.0	X			X
Données de nutrition	NUT	2.0	X		X	X
Données de suivi	SUI	2.1			X	
Données de fin de suivi dans l'essai	FIN	2.0				X
Données d'hospitalisation (admission)	HOSP_ADM	2.0			(X)	
Données d'hospitalisation (séjour)	HOSP_SEJ	2.0			(X)	
Données d'hospitalisation (sortie)	HOSP_FIN	2.0			(X)	

## 2. Les outils élaborés pour le recueil des données sources

Le principal support utilisé pour le recueil des données sources au cours des visites de suivi était **une fiche thérapeutique de suivi individuel** élaborée spécialement pour les participants de l'essai et utilisé par le personnel des centres de santé. Elle comporte toutes les variables anthropométriques, médicales, nutritionnelles, de suivi et de référencement, vaccinales et de fin d'étude lors de toutes les visites de suivi, aussi bien au niveau des centres de santé que des visites effectuées à domicile. Elle est consultable **Annexe 12**. Les infirmiers consultants remplissaient la fiche thérapeutique de suivi lors de chaque consultation effectuée soit en centre de santé ou à domicile. Outre cette fiche de suivi, la fiche des données d'inclusion, la fiche des données démographiques, les fiches des données d'hospitalisation étaient également des supports écrits utilisés pour le recueil des données sources. Les infirmiers TEC étaient en charge de la saisie et de l'enregistrement des données sur l'e-CRF. Le moniteur d'essai clinique s'assurait que toutes les sections de l'e-CRF étaient remplies correctement et vérifiait les données saisies avec les données sources



(fiches thérapeutique, fiche inclusion, fiche démographie et EIG). L'accès à l'eCRF était verrouillé par un mot de passe. Les données étaient transmises via internet, une synchronisation automatique permettait de synchroniser les données avec la base de données centralisée, hébergée à Abidjan et administrée par l'équipe PAC-CI. Les données synchronisées étaient entièrement sécurisées et cryptées avec un accès restreint, une sauvegarde journalière et un suivi des modifications étaient effectués. Le CMG pouvait suivre après chaque synchronisation la complétude de la base de données afin d'effectuer les activités de monitoring.

### 3. Le monitoring des données

Toutes les données saisies lors du suivi ainsi que celles relatives aux événements graves indésirables, y compris les décès et les hospitalisations, ont fait l'objet d'un suivi rigoureux, tant sur place qu'à distance. Pour garantir la sécurité des patients et l'intégrité des données, le centre de méthodologie et de gestion a supervisé toutes les activités de gestion des données tout au long de l'essai selon le plan de monitoring des données. En cas d'absence aux visites de suivi, l'agent de santé communautaire vivant dans le village visitait le ménage pour vérifier l'état de l'enfant, déterminer les raisons de l'absence et encourager les personnes en charge de l'enfant à respecter le calendrier des visites prévues au centre de santé.

Le plan de monitoring des données a été élaboré avec le support de la responsable du monitoring du CMG basé à Bordeaux. Il est consultable dans son intégralité **Annexe 13**.

Toutes le personnel de santé des centres de santé et les infirmiers TEC étaient formés conformément aux procédures de l'étude selon quatre grandes étapes à savoir la prise des mesures anthropométriques, le dépistage actif dans les villages, l'inclusion et le suivi et enfin la randomisation.

### 4. Les registres

Afin de garantir une bonne traçabilité des participants inclus et randomisés et en conformité avec les bonnes pratiques cliniques, des registres ont été élaborés et rendus disponibles au niveau des sites de recherche (centre de santé) :

- Registre de randomisation pour les CAS SEVERES

Nom de l'Aire de santé :		Etude OptiMA – République Démocratique du Congo		OPT-RDC_RANDO	
<b>CAS SEVERES</b>		<b>REGISTRE DE RANDOMISATION</b>		Version	
				1.0	27/06/2019
□□□□-□□	□□/□□/□□	□□□□-□□□□-□□	<input type="checkbox"/> OptiMA	<input type="checkbox"/> Standard	

- Registre de randomisation pour les CAS NON SEVERES

Nom de l'Aire de santé :		Etude OptiMA – République Démocratique du Congo		OPT-RDC_RANDO	
--------------------------	--	---	--	---------------	--

<b>CAS NON SEVERES</b>		<b>REGISTRE DE RANDOMISATION</b>		Version	
				1.0	27/06/2019
<b>N° RANDO</b>	<b>DATE RANDO</b> JJ / MM / AA	<b>N° ID ENFANT</b>	<b>BRAS</b>		<b>COMMENTAIRES</b>
□□□□-□□	__/__/__	□□□□-□□□□ - □□	□ OptiMA □ Standard		

- Registre d'identification des participants

			Etude OptiMA – République Démocratique du Congo				OPT-RDC_ID		
			<b>REGISTRE IDENTIFICATION</b>				Version		
							1.0		
<b>ID</b> (Numéro d'identification)	<b>NOM</b>	<b>PRENOM</b>	<b>DATE DE NAISSANCE</b> JJ/MM/AA	<b>NUMÉRO DEPISTAGE</b>	<b>DATE CONSENTEMENT</b> JJ/MM/AA	<b>RAND O</b>	<b>STRATEGIE</b>	<b>DATE FIN D'ETUDE</b> JJ/MM/AA	<b>COMENTAIRE</b>
□□□□-□□ □□□□-□□ □□			__ __ / __ __ / __ __	□□□□-□□ □□□□-□□ □□	__ __ / __ __ / __ __	□ Oui □ Non	□ Op-tiMA □ Stand-ard	__ __ / __ __ / __ __	

- Registre pour la randomisation de secours (cf. procédures de randomisation **Annexe 17**)

			Etude OptiMA – République Démocratique du Congo		OPT-RDC_RANDO	
			<b>REGISTRE DE RANDOMISATION DE SECOURS</b>		Version	
					1.0	
<b>N° RANDO DE SECOURS</b>	<b>DATE RANDO</b> JJ / MM / AA	<b>N° ID ENFANT</b>	<b>BRAS</b>		<b>COMMENTAIRES</b>	
□□□□-□□	__/__/__	□□□□-□□□□ - □□	□ OptiMA □ Standard			

### 5. La carte participant

Une carte de participation était remise après inclusion à l'accompagnant de l'enfant afin que celui-ci puisse la présenter en cas de visites spontanée au centre de santé ou à l'hôpital. Ainsi les soignants étaient en mesure de continuer à remplir la fiche thérapeutique de suivi, à donner la bonne quantité d'ATPE en cas de prise d'ATPE à l'hôpital.

Numéro de dépistage	AS/Village	Numéro d'ordre	Dépistage Actif/Passif	□□□□
	- □□□□	- □□		
	ou □□□□	Hors AS		



- **Annexe 14;**
- POS 2 dédié au dépistage actif de la malnutrition aigüe
-

- Annexe 15;
- POS 3 pour l'inclusion et le suivi dans l'essai

- **Annexe 16**;
- POS 4 dédiée à la randomisation des participants **Annexe 17**.

## 7. Les règles d'arrêt de l'essai

Voici les règles telles que définies par le protocole de l'essai en amont du démarrage de l'essai:

- **Fin d'essai** : si le comité indépendant de surveillance ne recommandait pas l'arrêt prématuré de l'essai, les inclusions cessait un an maximum après le début de l'étude. L'arrêt de l'essai devait se terminer lorsque tous les participants auraient terminé leur suivi.
- **Retrait de consentement** : L'accompagnant de l'enfant qui souhaitait retirer son consentement de participation à l'essai était en droit de le faire à tout moment. Dans ce cas, il n'était plus suivi dans le cadre du protocole, mais devait faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment. A partir de la date de retrait du consentement, plus aucune donnée le concernant n'était recueillie et traitée dans le cadre de l'essai. Toute donnée recueillie au-delà de la date de retrait de consentement était alors supprimée définitivement de la base conformément à la loi française relative à l'informatique et aux libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, article 38). Comme mentionné dans la note d'information **Annexe 3**, le représentant légal de l'enfant avait la possibilité de demander à ce qu'elles soient effacées de la base de données à tout moment et avait le droit de refuser ou de limiter l'utilisation des données de son enfant. Les retraits de consentement devaient être notifiés le plus rapidement possible et au maximum dans les 2 jours au Centre de Méthodologie. La date de retrait de consentement était documentée dans le e-CRF et le dossier source ainsi que si possible les raisons de retrait.
- **Arrêt prématuré et définitif de l'essai** : les raisons d'arrêt prématuré du traitement pouvaient être, une volonté du participant (c'est-à-dire les parents ou le représentant légal de l'enfant) ; Tout événement médical nécessitant l'interruption du traitement (par exemple une intolérance ou la survenue d'un événement indésirable grave (EIG) ; l'apparition ou l'aggravation d'une pathologie intercurrente) ; Le déménagement de l'enfant et sa famille dans une aire de santé ne faisant pas partie de l'essai. Les arrêts prématurés de l'essai étaient notifiés dès que l'investigateur en avait connaissance au CMG. Les raisons ainsi que la date de cet arrêt seront documentées dans le dossier médical de l'enfant participant à l'essai, et reportées dans l'eCRF.
- **Conditions d'arrêt de la stratégie nutritionnelle OptiMA**
  - Tout enfant avec un PB <115 mm et/ou indice P/T <-3 à l'admission qui perd > 5% de son poids entre 2 visites était référé vers l'UNTI. A son retour au centre de santé, il était suivi selon la stratégie nutritionnelle OptiMA. Si un épisode de perte de poids de plus de 5% entre 2 visites se

produisaient à nouveau alors il ne suivait plus la stratégie OptiMA mais il était supplémenté selon le protocole standard.

- Tout enfant avec un PB <125 mm et >115 mm à l'inclusion qui perdait du poids jusqu'à atteindre les critères d'inclusion des MAS du protocole national était remplacé sous régime d'ATPE préconisé par le protocole national jusqu'à sa décharge du centre de santé.

## **G. Les instances de suivi de l'essai et les aspects organisationnels**

### **1. Surveillance et suivi de la recherche**

Comme pour tout essai clinique, la phase de préparation de l'essai a consisté à mettre en place les différentes instances de suivi de l'essai. Le rôle et les modalités de réunions ont été détaillés dans le protocole de l'essai, nous présenterons ici un résumé des grandes lignes de chaque instance.

#### **a. Le conseil scientifique**

Le Conseil Scientifique (CS) assurait le suivi scientifique de l'essai : maintien de la pertinence des questions de recherche de l'essai et de la validité des méthodes mises en œuvre pour y répondre. Il veillait à l'application des règles d'accès aux données de l'essai, de communication et de publication de ses résultats. Le CS d'OptiMA-RDC était présidé par les investigateurs principaux de l'essai : Susan Shepherd (Directrice de recherches Opérationnelles et Médicales, ALIMA) et Renaud BECQUET (Chercheur Inserm, Inserm U1219 Bordeaux Population Health Center-Université de Bordeaux). Le Conseil Scientifique s'est réuni avant l'ouverture des sites cliniques, une fois au cours de l'essai et une fois à la fin de l'essai pour le partage des résultats préliminaires. Une réunion extraordinaire pouvait, à tout moment, être convoquée sur décision des présidents du Conseil Scientifique, à la demande du promoteur ou d'un ou de plusieurs membres. Les deux réunions n'ont pas donné lieu à des changements majeurs au niveau des méthodes ou du déroulement de l'essai.

#### **b. Le conseil scientifique indépendant**

Le Conseil Scientifique indépendant d'un essai a pour mission de veiller au bon déroulement de l'essai, tant sur le plan scientifique, qu'éthique et logistique, en s'assurant de la bonne marche de l'essai, du respect du protocole, mais plus particulièrement en ce qui concerne la sécurité des participants. Il regroupe un groupe indépendant d'experts siégeant à titre individuel. Il a un rôle consultatif pour l'investigateur coordonnateur et le Conseil Scientifique. Il donne un avis général sur la marche de l'essai. Il peut aider à prendre en cours de la recherche les décisions difficiles pour lesquelles un jugement indépendant est souhaitable tel que :

- Un arrêt prématuré de l'essai (pour toxicité ou parce que l'essai n'est plus réalisable, ou parce que les éléments permettant de conclure sont déjà rassemblés) ;

- Des modifications profondes du protocole devenues nécessaires à cause du recrutement ou du suivi de l'essai, ou pour tenir compte de données scientifiques nouvelles ;
- L'interprétation des résultats de l'analyse, demande d'analyses ou de données complémentaires de l'essai.

Sa composition pour l'essai OptiMA-RDC était la suivante: un expert en nutrition, Yves Martin-Prevel (Institut de Recherche pour le Développement, Université de Montpellier), un expert en recherche clinique dans les contextes humanitaires Matthew Coldiron (Harvard School of Public Health) et une experte en Epidémiologie-Statistique, Katia Castetbon (Université Catholique de Louvain). Le conseil scientifique indépendant s'est réuni à trois reprises au cours de l'essai et une fois pour la présentation des résultats préliminaires de l'essai.

#### **c. Le comité de pilotage**

Il était composé des investigateurs principaux, du co-Investigateur principal (ProNanut représenté par son Chef de service du Partenariat à la Division de la Planification), du médecin chef de zone de KAMUESHA (investigateur associé), du coordinateur médical ALIMA en RDC, de la cheffe de projet scientifique internationale, de la statisticienne de l'essai, de l'ARCI, du gestionnaire de la base de données, de la cheffe de projet national et du moniteur. Il s'est réuni tous les 15 jours à la mise en place et au cours des premiers mois de l'essai puis une fois par mois. Il pouvait se réunir dans l'intervalle chaque fois que jugé nécessaire par le promoteur, les investigateurs ou le CMG.

La mission principale d'un comité de pilotage d'un essai clinique est de superviser la gestion de l'essai, surveiller l'état d'avancement de l'essai et sa conformité avec le protocole en termes scientifique, logistique, éthique et réglementaire. Il instruit toutes les questions scientifiques (telle que les propositions éventuelles d'amendement, ou de communication de résultats) en amont du promoteur et du conseil scientifique.

#### **d. Le comité de suivi national**

Un comité de suivi national avait également été constitué et se réunissait à Kinshasa avec les représentants des principaux organismes travaillant dans le domaine de la Nutrition. Il était composé des représentants du Programme National Nutrition (ProNaNut), des représentants ALIMA (Responsable recherche OptiMA, Coordinateur médical ALIMA ou Chef de Mission), ses investigateurs associés présents dans le pays (ProNaNut, Médecin Chef de la Zone de Santé de Kamuesha), de représentants du bailleur ECHO, d'UNICEF et du PAM et de la cheffe de projet internationale (l'auteur). Il s'est réuni régulièrement au cours de l'étude, environ tous les 3 mois pour tenir informé ses membres du déroulement de l'étude et les inviter à donner leur avis sur les aspects de l'étude en lien avec leur domaine d'expertise. Il s'agissait d'un comité de suivi consultatif.



## 2. Les outils organisationnels

Après la rédaction du protocole de l'essai, la phase de préparation de l'essai a consisté à créer des outils nécessaires à la bonne organisation de l'essai et à la répartition des tâches.

### a. Les principaux profils de poste de l'équipe de recherche

Ces profils de postes ont été conçus et adaptés pour l'essai OptiMA-RDC par l'auteur sur la base des profils de poste existants et fournis par Pacci. Ils ont été utilisés pour le recrutement de l'équipe de recherche. Nous présentons ci-dessous, la mission principale pour chaque poste. Les profils de poste complets listant toutes les activités propres à chaque poste sont présentés **Annexe 18**.

#### **Le poste de la chef de projet scientifique international** (*poste occupé par l'auteur*)

Le chef de projet scientifique est responsable de la coordination de la préparation, du lancement, du suivi et de la valorisation des étude(s) dont il est en charge. Il assure le bon déroulement de l'étude depuis sa conception jusqu'à son terme. Il est également chargé de la conception, de la mise en œuvre et du suivi d'études ancillaires. Il a un rôle essentiel dans la coordination des différentes phases des études dont il est en charge avec les investigateurs principaux, les investigateurs associés, le centre de méthodologie et de gestion MEREVA/PACCI, l'équipe de coordination pays, l'équipe de coordination générale d'ALIMA, les bailleurs, les partenaires impliqués ou associés à l'étude, l'équipe du projet régulier ALIMA et l'équipe de recherche sur site. Il encadre directement le chef de projet recherche national de l'étude du projet régulier, le gestionnaire de base de données et selon l'organigramme du projet les autres membres de l'équipe de recherche du projet. Il encadre de façon indirecte selon l'organigramme du projet, le travail des moniteurs d'essai cliniques, les techniciens de la recherche, opérateurs de saisie et autres membres de l'équipe de recherche.

#### **Le poste de chef de projet recherche national**

Sa mission est de coordonner la mise en place et le bon déroulement de l'étude jusqu'à son terme en collaboration avec l'ensemble de l'équipe opérationnelle du projet d'urgence (médicale, logistique, administrative) d'ALIMA sur les sites de l'étude et avec l'équipe de recherche internationale. Il rend compte au Coordinateur du projet d'urgence ALIMA. Il est sous la responsabilité technique du Chef de projet scientifique international. Il collabore avec les autres départements du projet, l'équipe de recherche nationale et internationale et l'équipe de la mission RDC en général.

#### **Le poste de Moniteur d'Etude Clinique (MEC)**

Sa mission est de participer au suivi de la mise en place de l'étude conformément au protocole, aux procédures, aux Bonnes Pratiques Cliniques et assure le monitoring de l'étude en collaboration avec PACCI.

Elle/Il rend compte au chef de projet recherche national. Il collabore avec le chef de projet scientifique international, l'équipe recherche nationale et internationale et l'équipe de la mission RDC en général.

**Le poste d’Infirmier (e) Technicien (ne) d’étude clinique (TEC)**

Sa mission est de coordonner la mise en place et le bon déroulement de l’étude jusqu’à son terme en collaboration avec l’ensemble de l’équipe opérationnelle du projet d’urgence (médicale, logistique, administrative) d’ALIMA sur les sites de l’étude et avec l’équipe de recherche internationale. Il rend compte au Moniteur d’essai clinique. Il collabore avec les agents des centres de santé, relais communautaires et les Equipes recherche, projet et mission.

**b. L’organigramme**

La constitution des équipes sur le terrain et à l’international, la prise en compte des parties prenantes ont permis d’élaborer l’organigramme du projet de recherche (Figure 34).

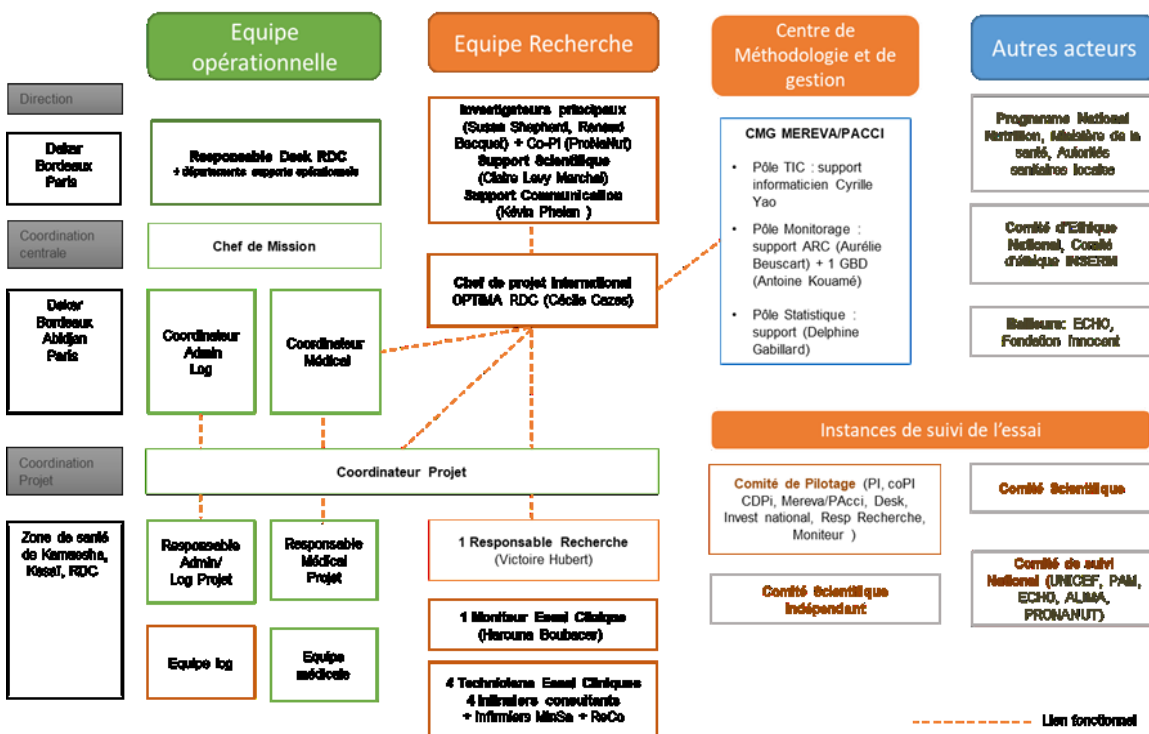


Figure 34. Organigramme et instances de suivi de l’essai OptiMA-RDC (Source : par l’auteur)

CORAL est le promoteur de l’essai OptiMA-RDC. Le promoteur a mandaté les équipes MEREVA (PACCI Abidjan/Inserm Bordeaux) et ALIMA (Dakar) pour la coordination de la recherche qui sont membres de la plateforme CORAL pour développer et conduire ensemble des projets de recherche innovants.

Au sein de la plateforme CORAL, le « Centre de Méthodologie et de Gestion » (CMG) de l’essai OptiMA-RDC est composé d’une chef de projet scientifique internationale (basée au centre Inserm de Bordeaux),

d'une statisticienne (basée aussi Bordeaux), et d'une équipe de gestionnaires de bases de données, informaticiens, moniteurs, et techniciens de recherche clinique (basés à PACCI/Abidjan, Inserm/Bordeaux, et Kamusha/RDC). Nous pouvons constater que l'équipe recherche au niveau national et international interagit avec les équipes opérationnelles d'ALIMA qui coordonne et mène le projet d'urgence au sein duquel est niché le projet de recherche OptiMA-RDC, le centre de méthodologie et de gestion Mereva. Les autres acteurs ou instances impliqués dans l'essai ont été ajoutés à cet outil afin de bien représenter tous les parties prenantes de l'essai.

### c. Le chronogramme prévisionnel de l'essai

Le chronogramme prévisionnel de l'essai reprend les principales étapes et composantes de chaque phase de l'essai réparti sur la période de financement de l'essai.

Calendrier Prévisionnel Essai Optima-RDC	M7	M8	M9	M10	M11	M12	2019						2020					
	2018						M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12
<b>Phase de préparation</b>																		
Visite terrain	x				x													
Documents organisationnels de l'étude	x			x							x							
Recherche biblio pour protocole		x																
Rédaction Protocole		x	x															
Discussion sur le design de l'essai				x														
Mise à jour et Validation interne du protocole					x													
Autorisations CNES, DPM, CEEI						x					x							
Développement CRF						x												
Modification CRF										x								
Correction Protocole et lettre d'information CEEI, CNES								x		x								
Développement/ tests BDD, rando, appli							x	x	x	x								
Procédures pré-inclusion, rando/inclusion, suivi							x	x	x	x								
Procédures outils Monitoring, TBB										x								
Arrivée Responsable Recherche (CDP national)					x													
Arrivée MEC						x												
Recrutement infirmiers TEC							x											
Sensibilisation, information communautaire sur l'essai								x										
Formation procédures de l'étude, appli												x						
Test appli sur le terrain et corrections												x						
Rapport état d'avancement préparation						x	x	x	x	x	x							
<b>Phase active = conduite de l'étude</b>																		
Visite terrain CDPI											x							
Phase Pilote											x							
Inclusions												x	x	x	x	x		
Visites de suivi												x	x	x	x	x	x	
Recueil des données												x	x	x	x	x	x	
Monitoring des données												x	x	x	x	x	x	
Comité scientifique									x							x		
Comité de pilotage				x						x	x	x	x	x	x			
Comité scientifique indépendant (DSMB)										x							x	
Comité de suivi national									x	x	x	x	x				x	x
Rapport financier et narratif Innocent							x					x					x	
Rapport de Suivi phase active												x				x		
<b>Phase de valorisation</b>																		
Analyse statistique																	x	x
Rédaction d'articles, restitution orales (ateliers, séminaires...)																		x

#### d. La répartition des tâches

Afin de bien décrire la répartition des activités, un tableau sous format excel détaillant avait été conçu afin que chacun puisse bien s'appropriier ses missions pour chaque phase de l'essai (préparation, suivi et valorisation. Le document étant trop grand à présenter ici dans son intégralité, nous en présentons ici seulement un extrait correspondant à la phase de préparation mais il est entièrement consultable à **Annexe 9**.

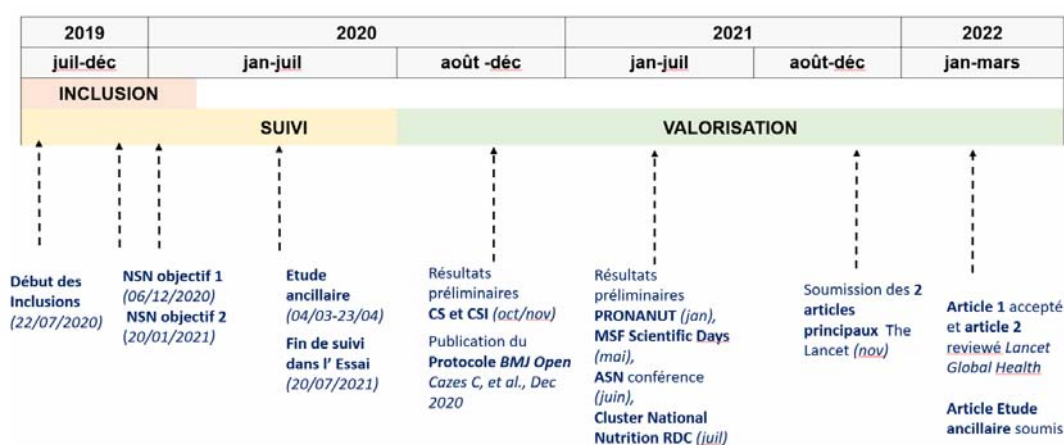
**Tableau 14. Répartition des tâches-extrait Phase de préparation de l'essai (source : par l'auteur)**

Répartition des tâches OPTIMA - RDC									
Légende : R = Réalisation ; C = Contribution ; I = Information ; V = Validation ; CTU = Clinician trial Unit ; PI = Principal Investigateur ; CdP = Chef de Projet ; CMG = Centre de Méthodologie et de Gestion;	CoDir CORAL	PI CORAL	Co-PI	CdP international CORAL (Bordeaux)	Direction Générale ALIMA (Dakar)	CMG MEREVA	Coordination Nationale (Kin)	Coordination site (RDC)	
<b>PHASE DE PREPARATION</b>									
<b>1 Suivi scientifique de la recherche</b>									
Constitution du Comité de Pilotage	C	V	C	R	C	C	C	C	C
Constitution du Conseil Scientifique	R	R	I	C	I	C	I	I	I
Constitution du Comité National	I	V	C	C	I	I	C	C	R
Constitution du Conseil Scientifique Indépendant (CSI)	V	R	I	C	I	I	I	I	I
Organisation du 1er CSI	C	R	I	C	I	I	I	I	I
<b>2 Budget</b>									
Suivi budgétaire de l'essai		I		C	V		C		R
Rédaction rapport budgétaire		I		C/V			C		R
<b>3 Documents de l'étude</b>									
Organigramme équipe recherche	V	V	I	R	C		C		C
Répartition des tâches	V	V	I	R	C	C	C		C
Rédaction protocole international (et amendements)	V	V	C	R	C	C	C		C
Rédaction note d'information et de consentement		V	C	R			C		
Rédaction Procédures de l'étude	C	V	I	R		C			
<b>4 Démarches administratives et réglementaires</b>									
Identification des co-investigateurs nationaux, locaux		R		C	C		C		C
Souscription de l'assurance	C	I		C	R				
Signature de la version finale du protocole	R	R	R						
Soumission protocole au comité d'éthique national (RDC)			C	C			R		
Soumission au CEI (comité éthique INSERM)	I	C	I	R					
Déclaration et mise à jour de l'essai (clinical-trials.gov)	C	C		R					
Gestion et mise à jour classeur central de l'étude = eTMF				R		C			
Mise à jour du fichier de gestion MTool				R					
Constitution, actualisation du dossier investigateur (niveau pays)				C		C			R
Rédaction des Profils de poste équipe Recherche	C/V	C/V		R					
Recrutement équipe recherche	V	C		R	C		C		R
<b>5 e-CRF</b>									
Mise en production Mtool/Cloud étude		I	I			R			
Transmission droit d'accès Mtool/Mcloud		I	I			R			
Elaboration cahier d'observation (CRF) et guide de remplissage		V	V	R		C			C
Diagnostic informatique des sites utilisateurs		I	I			C	V		R
Elaboration du cahier des charges						R			
Développement BDD sur base du CRF		I	I	C		R			
Test d'intégrations du développeurs, internes, externes, naifs		I	I			R			
Ecriture recette et mise en production						R			
Installation application BDD sur tablette		I	I			R			
Formation sur l'application		I	I	C		R			R
Gestion réseau		I	I			C	V		R
<b>6 Randomisation</b>									
Préparation des listes de randomisation		I	I	I		R			
Vérification listes de randomisation		I	I	I		R			
Développement et maintenance d'un module de randomisation		I	I	C		R			
Ouverture/fermeture du module de randomisation		I	I	C		R			
Vérification des critères d'éligibilité (randomisation/inclusion)		I	I	C		C			R
Autorisation randomisations/inclusions (respect critère)		I	I						R
<b>7 Monitoring</b>									
Rédaction du plan de monitoring		V	I	C		R			C
Tableau de bord	I	I	I	V	I	R	I		C
Compléte de la base (fichier de vérification)				C		R			
Rapport de monitoring national				I		C			R
<b>8 Produits de l'étude</b>									
Estimation des besoins ATPE		V	I	R	V	I	I		C
Echéancier des commandes et suivi		I	I	I	V	I	R		C
Mise en place du circuit des médicaments		I	I	C	I	I	V		R
<b>9 Mise en place des sites</b>									
Sélection des sites		R/V	C	R			C		C
Formation des POS au niveau des sites		I	C	C					R
Réunions de Mise en Place de l'étude sur sites		C	C	C					R
Ouverture des sites		I		C					R
Pré-inclusion		I	C	R/C					R

Ce document a été conçu en prenant en compte les documents existants au sein du CMG Mereva/PAC-CI (Répartition tâches MODERATO 0.5 20180503.xlsx ; MRV\_Suivi\_Projet\_190621.xlsx ; MRV\_liste\_taches\_20180518. Il a été discuté, amélioré avec les responsables du CMG de chaque département : Informatique, Monitoring, Statistique.

## H. Les étapes clés du déroulement de l'essai

La **Figure 35** illustre de façon chronologique les principales étapes du déroulement de l'essai depuis le début des inclusions jusqu'au partage de ce manuscrit. L'essai a démarré avec les premières inclusions le 22 juillet 2020 dans une aire de santé. Les inclusions ont commencé dans les autres aires de santé avec quelques jours d'intervalle pour s'assurer que chaque équipe maîtrise toutes les procédures d'inclusion et de randomisation avant de commencer les inclusions dans une nouvelle aire. L'échantillon requis pour répondre à l'objectif principal (dénommé objectif 1 sur la figure 35) a été atteint le 6 décembre 2020. Nous avons ensuite continué à inclure uniquement des enfants avec malnutrition aiguë sévère afin d'atteindre le nombre de sujets nécessaires pour répondre à l'objectif secondaire prioritaire (dénommé objectif 2 sur la figure 35). La dernière inclusion dans l'essai a lieu le 20 janvier 2021. Le dernier jour de suivi de dernier enfant suivi dans l'essai a eu lieu le 20 juillet 2020.



**Figure 35. Revue des étapes clés du déroulement de l'essai OptiMA-RDC (Source : par l'auteur)**

Après le monitoring et le nettoyage final de la base de données jusqu'à mi-septembre 2020, les analyses préliminaires ont été présentées au conseil scientifique et au conseil scientifique indépendant en octobre et novembre 2020, à la conférence scientifique MSF en mai 2021, à la conférence de l'American Society of Nutrition en juin 2021. Nous avons choisi de soumettre un article sur les résultats de l'objectif principal et un autre article sur les résultats de l'objectif secondaire prioritaire pour publication simultanée au journal The Lancet Global Health. La soumission a eu lieu le 9 novembre 2021. L'article sur le résultat principal a été accepté le 26 janvier 2022. Le second article a été revu par des pairs et est en cours de révision.

Pendant la phase de suivi de l'essai, lorsque la charge de travail de l'équipe recherche était allégée du fait de la fin des inclusions, nous avons mené une étude ancillaire sur les pratiques et la sécurité alimentaire dans la zone de l'essai afin de mieux décrire le contexte alimentaire dans lequel l'essai a été mené. Les résultats ont été soumis pour publication en mars 2022 au journal Maternal and Child Nutrition.

### **III. L'étude ancillaire sur les pratiques et la sécurité alimentaire dans la zone de l'essai**

#### **A. Justification de l'étude**

La région du Kasai était classée comme une des régions de RDC comptant le plus de territoires en phase 4 (sur 5) correspondant au stade d'insécurité alimentaire d'« Urgence » selon l'analyse IPC (Integrated food security Phase Classification) réalisée par le groupe technique IPC en RDC. Comme expliqué plus haut, la province du Kasai avait connu en 2017-2018 un conflit opposant des groupes de miliciens aux forces armées congolaises, menant à des déplacements massifs de population (presque 2 millions). Fin 2019, la population avait dans sa très grande majorité regagné leur domicile d'origine mais restait particulièrement vulnérable. Par ailleurs, le Kasai accueillait à cette période des milliers de personnes expulsées d'Angola pour cause de résidence en situation irrégulière. Selon une enquête du PAM menée en 2019, la situation d'insécurité alimentaire dans le Kasai était multifactorielle: manque d'accès aux terres et aux semences (notamment pour ceux récemment retournés dans leur village), situation des populations encore déplacées ou retournées d'Angola, dégradation des routes, faible investissement dans la filière agricole, manque de main d'œuvre due à l'exploitation du diamant, attaques d'insectes.

A notre connaissance, il n'y avait pas d'étude détaillée sur le contexte du Kasai après la crise en ce qui concerne la sécurité alimentaire et la nutrition. Afin de mieux décrire le contexte d'insécurité alimentaire et les pratiques nutritionnelles spécifiques à la zone étudiée et d'identifier des déterminants de la malnutrition aigüe spécifique dans cette zone, nous avons mené une étude de type cas-témoins entre mars et avril 2020 qui avaient pour objectif principal de décrire et de comparer la situation et les pratiques alimentaires des ménages d'enfant malnutris selon la définition utilisée par l'essai OptiMA RDC (PB<125mm ou œdèmes +/-) et des ménages d'enfants normo-nutris selon les mêmes critères.

Par ailleurs, l'utilisation de l'ATPE étant au cœur de l'essai, il nous a paru important de décrire également les perceptions des mères ou des responsables sur la consommation de l'ATPE par l'enfant à domicile et les éventuelles difficultés rencontrées. Même si des enquêtes qualitatives ont déjà été menées sur la consommation d'ATPE comme celle menée en Ethiopie en 2015 par Tadesse et al, nous n'avons pas trouvé d'étude sur ce sujet dans le contexte de la RDC. Tadesse et al avaient conclu que les ATPE étaient aussi utilisés comme un moyen de répondre aux besoins alimentaires et financiers de la famille par le partage et la vente. Les familles cherchaient donc à prolonger le traitement, notamment en changeant de centre de santé. Nous avons donc formulé un objectif secondaire de l'étude ancillaire qui était de décrire et de comparer les pratiques de consommation de l'ATPE chez les enfants des groupes « OptiMA » et « standard » inclus dans l'essai clinique OptiMA.

Le protocole de cette étude rédigé par la cheffe de projet national, revu et validé par la cheffe de projet scientifique international (auteur) et l'investigateur de l'essai (Dr Renaud Becquet).

Le questionnaire a été administré dans 282 ménages dont 272 ont fait partie de l'analyse finale. L'insécurité alimentaire est le manque d'accès à une quantité suffisante d'aliments nutritifs, tandis que la faim est l'expérience de la privation de nourriture. L'étude a révélé une situation d'insécurité alimentaire sévère, tant dans les ménages des cas (enfants actuellement ou récemment traités pour la malnutrition aiguë) que dans les ménages témoins (enfants non malnutris): 33% de tous les ménages étaient confrontés à une faim sévère selon le score de faim des ménages (HHS) et 91% à une insécurité alimentaire sévère, en termes d'accès à la nourriture, selon l'échelle d'accès à l'insécurité alimentaire des ménages (HFIAS) et de faibles niveaux de diversité alimentaire tant pour les enfants que pour les mères.

Les niveaux élevés de faim dans le ménage et les retards de croissance (faible taille pour l'âge) chez les enfants étaient fortement associés aux épisodes de malnutrition aiguë dans cette étude, appelant à des actions pour améliorer l'accès à la nourriture et réduire tous les types de dénutrition dans la région. Les résultats de l'objectif principal a donné lieu à la rédaction d'un article soumis au Maternal and Child Nutrition et présenté ici dans sa version soumise au journal.

Les données de type qualitatives recueillies dans le cadre de l'objectif secondaire de l'étude ancillaire n'ont pas encore été totalement exploité pour être partagées.

## B. Les résultats de l'étude ancillaire

Article en cours de soumission au journal Child ans Maternal Nutrition

### **Determinants of acute malnutrition among children under 5 years of age in the Democratic Republic of Congo: a community-based case-control study**

V. Hubert<sup>1</sup>, C. Cazes<sup>2</sup>, K. Phelan<sup>3</sup>, L.I. Bozama<sup>4</sup>, H. Boubacar<sup>1</sup>, G. Tshibangu Sakubu<sup>5</sup>, Susan Shepherd<sup>3</sup>, Mathilde Savy<sup>6</sup>, R. Becquet<sup>2</sup>

#### **Affiliations:**

1. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Kamuesha, Democratic Republic of Congo
2. University of Bordeaux, National Institute for Health and Medical Research (INSERM Research Institute for Sustainable Development (IRD), Bordeaux Population Health Centre, UMR 1219, Bordeaux, France
3. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Paris, France
4. National Nutrition Programme (PRONANUT), Ministry of Health, Kinshasa, Democratic Republic of Congo
5. Kamuesha Health Zone in the Kasai Province, Ministry of Health, Kamuesha, Democratic Republic of Congo
6. University of Montpellier, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Nutripass Research Institute, Montpellier, France

#### **Abstract**

*Background:* The Democratic Republic of Congo (DRC) faces a high burden of acute malnutrition (AM), with WHO estimating that 1.9 million children under-five suffered from Severe Acute Malnutrition (SAM) in 2017. The Kasai region, which was the site of a violent conflict in 2016-17, is particularly affected. Studies looking at the determinants of AM are scarce in DRC and have never been assessed in the Kasai region.

*Objective:* This study aims to describe the food security situation and feeding practices, as well as assess the determinants of AM, among children aged 6-59 months in a rural health district of the Kasai region in DRC.

*Methods:* A community-based matched case-control study was nested in a clinical randomised control trial called OptiMA. Cases were children aged 6 to 59 months suffering from acute malnutrition (Weight-for-Height z-score <-3 or Mid-Upper Arm Circumference <125mm or oedema +, ++) enrolled in the OptiMA trial. Two controls were matched to each case based on residence. A conditional logistic regression was used to fit a model of wasting risk factors.

*Results:* A total of 282 heads of households were interviewed, of which 272 were included in the analyses (91 cases, 281 controls). 91% of all households faced severe food insecurity and 33% were affected by severe hunger. The adjusted model found the following factors associated with a child's episode of acute malnutrition: a high Household Hunger Score (HHS) (AOR 3.1, 95% CI 1.7 to 5.5), a low child Individual Diet Diversity Score (AOR 0.3, 95% CI 0.1 to 0.8), being stunted (AOR 12.6, 95% CI 4.4 to 36.1), an illiterate head of household (AOR 5.6, 95% CI 1.7 to 18.5), 3 to 4 children under 5 in the household (AOR 4.5, 95% CI 1.3 to 15.6) and a



Pregnant and Lactating Woman (PLW) in the household having been treated for acute malnutrition (AOR 13.5, 95%CI 1.4 to127.5).

*Conclusions:* Both households of cases and controls faced a daunting situation of food insecurity and hunger. The HHS and stunting remained strongly associated with acute malnutrition in the adjusted model. The study also shed light on the extremely poor diet quality and quantity for both mothers and children calling for multi-sectorial actions to improve food access and evidence-based intervention prevention of all types of undernutrition in the area.

*Key words:* acute malnutrition, risk factors, food security, household hunger, HFIAS, HHS, diet diversity

## 1 **Introduction**

2 According to the 2020 Global Nutrition Report, 49.5 million of the world's children under 5, or 7.3% of all  
3 under 5 children, are severely or moderately wasted (1). The risk of mortality for severely wasted children has  
4 been shown to be 11.6 times higher than for non-wasted children (IC=9.8-13.8) (2). UNICEF's conceptual  
5 framework considers the causes of acute malnutrition to be multifactorial, linked to the social, political, eco-  
6 nomic and structural conditions that influence underlying causes at the household and community level such as  
7 food insecurity, poor care and feeding practices, and limited access to health services. The latter in turn contrib-  
8 ute to the onset of immediate causes of wasting at the child level such as poor diet quality and infection episodes  
9 whose interaction creates a potentially lethal cycle of cycle of worsening disease and deteriorating nutritional  
10 status (3).

11 The Democratic Republic of Congo (DRC) is one of the ten countries bearing 60% of the global caseload of  
12 acute malnutrition. National wasting prevalence among U5 children in 2017 was initially estimated by the World  
13 Health Organization as 6.4%, or approximately 1 million cases in 2017 (4). The Kasai region, which is home to  
14 many diamond extraction activities, has regularly been singled out as one of the areas of the country most  
15 affected by acute malnutrition even though it is far from the decades-long conflict in the Eastern regions (5). In  
16 2016-2017, violent conflict came to Kasai, leading to massive displacements of populations (around 1.4 million  
17 IDPs) (6) and high food insecurity (7). Additionally, thousands of Congolese workers and their families have  
18 been forced out of neighboring Angola since 2018 into Kasai (6). Despite the end of armed conflict, Kasai was  
19 classified as being in an "Emergency" food insecurity phase (8). The Nutrition Department of the Ministry of  
20 Health (PRONANUT) identified 14 out of 18 health districts in the Kasai region as having concerning (13) or  
21 alarming (1) levels of acute malnutrition from January to March 2020. In the majority of these health districts,  
22 more than 20% of U5 children and more than 15% of Pregnant and Lactating Women (PLW) had a Mid-Upper  
23 Arm Circumference (MUAC) below the thresholds used for determining acute malnutrition (<125 mm for U5  
24 children and <230 mm for PLWs) (9).

25 A systematic review (10) on the determinants of acute malnutrition episodes in sub-Saharan Africa found only  
26 one recent cross-sectional study of medium quality, conducted in the DRC, and it was carried out in a health  
27 area with low U5 wasting prevalence (3.8%) (11). An additional case-control study aiming to develop a predic-  
28 tive score for SAM was conducted in the same area among hospitalized children (12).

29 A literature review of studies examining the association between food insecurity and malnutrition found mixed  
30 results regarding wasting, with only 3 out of 15 studies finding a positive association, which can be partially  
31 explained by methodological issues on both food insecurity and anthropometric measurement tools (13).

32 We conducted a case-control study in the post-conflict Kasai region to describe and compare the food security  
33 status and feeding practices of households of wasted children, defined as having a MUAC<125mm or Weight-  
34 for-Height z score (WHZ) <-3 or edema, to households of non-malnourished children. The study also aimed to  
35 identify main risk factors for episodes of acute malnutrition for children in a rural area of Kasai. It will  
36 contribute to the existing body of evidence on the immediate and underlying determinants of acute malnutrition  
37 in a rural context of DRC affected by an emergency level of food insecurity and high prevalence of wasting,  
38 and thus potentially influence national and local actors in the prioritization of effective action in such context.

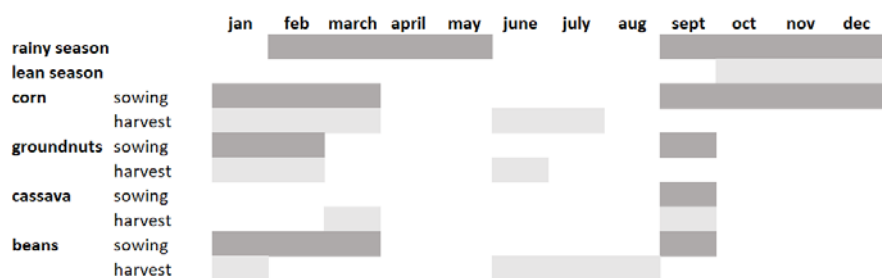
## 39 **Methods**

### 40 *Study design and setting*

41 This study was an age-matched, case control-study. It took place in the Kamuesha health zone, Kasai Province  
42 in the DRC. Kamuesha is a rural district of 500,000 people with 26 health areas and one district hospital. The  
43 prevalence rate of acute malnutrition based on MUAC was estimated at 19.7% (95% CI 14.4% to 26.3%) in  
44 2017 and based on WHZ was 11.0% (95% CI 7.4% to 26.3%) (160). In May 2018, The Alliance for Interna-  
45 tional Medical Action (ALIMA), a non-governmental organisation (NGO), launched a nutritional paediatric  
46 emergency project in support of the DRC Ministry of Health (MoH). It consisted of implementing the national  
47 DRC protocol for SAM treatment for the first time and supporting paediatric care in nine health centres and the  
48 district hospital in this landlocked rural health zone that had experienced two years of armed conflict. Nested in  
49 this emergency project, ALIMA, the French National Institute of Health and Medical Research (INSERM) and  
50 the PRONANUT in DRC conducted a randomised control trial, the Optimizing Treatment of Acute Malnutrition  
51 (OptiMA), in four out of the nine health areas supported by ALIMA from July 2019 to July 2020. The OptiMA  
52 strategy aims to simplify and improve acute malnutrition management by treating children aged 6 to 59 months  
53 old with a MUAC <125 mm or edema with a single product – Ready-to-Use Therapeutic Food (RUTF) – at a  
54 tapered dose. The trial protocol and the findings have been published (15).

55 This case-control study was in turn nested in the OptiMA trial and conducted at the same 4 health areas, at a  
56 time of the year following the harvest of the region's two main staple foods, i.e. corn and cassava. The lean  
57 season, or when food insecurity is supposedly at its highest, is between October and December (**fig.1**).

58 **Fig 1: Seasonal agriculture calendar of the Kamweshu area (Kasai, DRC)**



59

60 *Selection of cases*

61 Cases were selected among children enrolled in the OptiMA trial. Inclusion criteria for the OptiMA trial were  
 62 being aged between 6 and 59 months old with a MUAC<125mm or a WHZ<-3 or oedema without signs of  
 63 complications or another underlying chronic condition. Children were followed up for 6 months after their en-  
 64 rolment in the trial. To be selected as cases, children had to be enrolled in the trial and either receive nutritional  
 65 treatment at the Ambulatory Therapeutic Feeding Centres (ATFC) at the time of the interview or be discharged  
 66 less than a month prior to the interview. Children with a live twin were excluded.

67 *Selection of controls*

68 Two neighbourhood controls were randomly sampled for each case. Interviewers started from a case's house  
 69 and then randomly selected a direction. They then picked the first households on their path that fitted the selec-  
 70 tion criteria for controls. Controls were children aged between 6 and 59 months who were MUAC≥125mm and  
 71 WHZ≥-3 and no oedema (i.e. did not suffer from acute malnutrition according to the definition used in the  
 72 trial.). Controls were matched to cases based on age with two strata: 6-23 months old and 24-59 months old.  
 73 Controls were not selected if any of the children between 6-59 months old in the household were receiving  
 74 nutritional treatment, had been discharged from a nutritional program less than a month before, or had partici-  
 75 pated to the OptiMA trial. Children with a live twin were excluded. Only one control per household was selected,  
 76 choosing the child with the age closest to the case's.

77 *Sample size calculation*

78 The sample size was calculated using the formula for matched case-control studies (16-17). We selected the  
 79 Household Hunger Score (HHS) as the main risk factor. A proportion of 75% of exposed controls was selected  
 80 as, according to the IPC analysis of August 2019, 75% of households in the Kasai region suffered from moderate  
 81 to severe hunger (8). We selected a power of 80% and a significance of 5% with a control to case ratio of 2 to  
 82 1 and an odds ratio to detect of 3. The required sample size was 73 cases and 146 controls. We considered 10%  
 83 of missing data with a final required sample size of 81 pairs.

84 *Data collection*

85 The enumerators were 4 nurses who also collected data for the OptiMA trial with the help of each village's  
86 Community Health Worker (CHW). They were trained for 3 days by the deputy project leader and the trial  
87 monitor with the contribution of Kamweshwa health zone management team and the regional PRONANUT of-  
88 ficer. Data were collected on tablets using ODK software. Anthropometric measurements of children included  
89 in the study were taken by nurses who were assisted by CHWs following DRC national Integrated Management  
90 of Acute Malnutrition (IMAM) guidelines (18). Salter weighting scales were used to measure weight to the  
91 nearest 100g, height boards to measure height to the nearest 0.1 cm and MUAC tapes to measure MUAC to the  
92 nearest 1mm. MUAC was measured on the child's left arm. For children measuring less than 87 cm, height was  
93 measured with the child lying down on the scale whereas children measuring 87 cm or more stood up (15).  
94 Nurses and CHWs had been trained and supervised on anthropometric measurements for the OptiMA trial.

95 *Variables included in the study*

96 1) Household risk factors

97 The first part of the questionnaire was answered by the head of the household and regarded socioeconomic  
98 characteristics of the household: household composition, age, gender, occupation, education level, marital status  
99 of the head of household. The different types of occupation of the head of household were then regrouped in 3  
100 categories: agriculture as it is the main occupation in the area; education sector/health sector/civil service as it  
101 could mean a higher level of education and other (trade, craftsmanship, employee, diamond extraction, unem-  
102 ployment). Further questions detailed agricultural activities. Questions were asked about the household's main  
103 assets, type of housing, household hygiene. Several questions were asked on whether the household had en-  
104 countered any hardship during the past year and what type (financial, linked to farming activities...). House-  
105 holds were asked if they had been the beneficiary of a food distribution in the month prior to the interview since  
106 there was a WFP distribution of flour and beans at the end of the data collection period and another NGO  
107 distributed Corn Soy Blend flour to Pregnant and Lactating Women (PLW). WFP distribution was a blanket  
108 distribution for all households in the area. Households assessed how much time their current food stocks could  
109 feed their household.

110 The Household Food Insecurity Access Scale (HFIAS) was assessed through the 9 questions designed by the  
111 Food and Nutrition Technical Project of the United States Agency for International Development  
112 (FANTA/USAID) over a recall period of 4 weeks (19). The HFIAS is a continuous variable but to better illus-  
113 trate the high food insecurity in the area, we chose to show the proportion of households in a situation of severe  
114 food insecurity as well (19). The questions were asked to the head of the household. The HHS was constructed  
115 from the HFIAS last three questions to further differentiate households who suffered from hunger versus others  
116 (20). The HHS continuous score was then classified in the 3 HHS categories: little to no hunger in the household,  
117 moderate hunger in the household, severe hunger in the household. The household wealth index was constructed  
118 using a principal components analysis (21). It was based on the household possessions variables, the type of

119 house, the number of rooms, livestock farming. Based on the wealth index, households were categorised in  
120 terciles.

## 121 2) Child and caregiver risk factors

122 The second part of the questionnaire was preferentially administered to the child's mother, when available, or  
123 to the child's caregiver. Collected data included the mothers' age, education level, occupation, status (present  
124 in the household, absent for the day or permanently absent). If the caregiver was a woman aged between 15 and  
125 49 years old, diet diversity was assessed through the Women Diet Diversity Score (WDDS) computed from a  
126 qualitative 24h recall. The WDDS was based on 10 food groups as recommended: grains, white roots, tubers  
127 and plantains; pulses; nuts and seeds; dairy; meat, poultry and fish; eggs; dark green leafy vegetables; other  
128 vitamin A-rich fruits and vegetables; other vegetables; other fruits. The Minimum Diet Diversity for Women  
129 (MDD-W) indicator is based on the WDDS: minimum diet diversity is reached with 5 food groups out of 10  
130 (22). Diet diversity of children was assessed using the Individual Diet Diversity Score (IDDS) adapted to chil-  
131 dren by the WHO with a recall period of a day. The WHO score, based on 7 food groups (grain, roots and tubers;  
132 legumes and nuts; dairy products; flesh foods; eggs; vitamin-A rich fruits and vegetables; other fruits and veg-  
133 etables), was initially defined for children aged from 6 to 23 months, however it was extended here to children  
134 aged 6 to 59 months (23). Questions on feeding practices were based on WHO Indicators for Assessing Infant  
135 and Young Child Feeding Practices (IYCFP) (23). Both the Minimum Meal Frequency and Minimum Diet  
136 Diversity indicators were then calculated based on WHO guidelines for children aged 6 to 23 months old. Ad-  
137 ditional questions were asked on the child's morbidity history in the past month.

138 Height-for-age z score (HAZ) for defining stunting (i.e.  $HAZ < -2$ ) was calculated using the WHO anthropom-  
139 etry package for R (24). Extreme, biologically implausible observations ( $< -6$  z-score/ $> 6$  z-score) were consid-  
140 ered as missing following WHO guidelines (25).

## 141 *Data analysis*

142 Data was analysed using R software. First, we compared characteristics between cases and controls. Descriptive  
143 statistics were expressed as percentages and frequencies for categorical variables and as median, interquartile  
144 range, minimum and maximum values for continuous variables. The diet diversity scores for women (WDDS)  
145 and children (IDDS) were expressed as means and standard deviation as it showed better the distinction between  
146 the two groups. For categorical variables, initial categories could be regrouped for clarity. Several continuous  
147 variables were transformed to categorical variables using standard cut-off points when available, or the varia-  
148 ble's distribution.

149 The outcome used in the bivariate and multivariate analysis was to be a case, i.e. to currently suffer or have  
150 suffered less than a month ago from an episode of acute malnutrition. Conditional logistic regression was used  
151 to assess independent association with the outcome and to obtain crude odds ratios. If significant ( $p < 0.1$ ), the

152 variables were selected for the multivariate model. In case of collinearity between some variables in the multi-  
153 variate model, we chose the one we found the most appropriate to present regarding the rationale and based  
154 ourselves on literature relevant to this study. A conditional logistic regression was used to fit the multivariate  
155 model. All explicative variables were entered in the model and were then removed following a stepwise back-  
156 wards approach until only significant variables remained in the final model ( $p < 0.05$ ).

### 157 *Ethics*

158 The OptiMA trial obtained ethics approval from DRC National Ethics Committee for Health on January 23rd,  
159 2019 and from INSERM Institutional Review Board on December 19th, 2018. Before conducting the interview,  
160 enumerators explained the study to the participants in tshiluba and answered their questions before giving them  
161 an information sheet. All participants signed a consent form. If the participant didn't know how to read and  
162 write, he chose a witness that could sign for him (usually the village community health worker). All collected  
163 data were anonymised with an identifying number. Before the start of the trial, community leaders were con-  
164 sulted on the study. Community health workers of each village were fully implicated in the study implementa-  
165 tion.

### 166 **Results**

167 Between March, 4th and April, 23rd 2020, 282 households were interviewed, and of these, 272 were included  
168 in the analysis (91 cases; 181 controls) (**figure 2**).

169 Table 1 shows the household characteristics of cases and controls. The head of household was mainly male  
170 (85.7%). Case households were more likely to have 3 or 4 children under 5 years (24.2%) than controls (12.1%).  
171 Agriculture was the main occupation of the heads of households in both cases (86.8%) and controls (76.2%),  
172 regardless of gender. Although almost all case and control households grew crops (93.4%), controls were more  
173 likely to farm livestock (52.5%) compared to cases (36.3%). Case households were more frequently in the lowest  
174 wealth tercile than control ones (58.2% versus 47.0%). Nearly all case households (98.9%) and most control  
175 households (86.7%) were in a situation of severe food insecurity. As many as 38.5% of case households suffered  
176 from severe hunger compared to 29.8% of control ones. We found more declaration of pregnant or lactating  
177 women treated for malnutrition during the past year among the case households.

178 Table 2 shows the characteristics of mothers and children. Mothers had almost the same median age in both  
179 groups (27-28 years). Mothers of cases were more frequently illiterate (84.9% against 77.9%) and more likely  
180 to have more than 6 children (23.1% against 11.6%). In both groups, 62% of children were between 6 and 23  
181 months old and around 70% of children were breastfed at the time of the interview. Food and other beverages  
182 were integrated in most children's diet before 6 months of age, for both cases and controls (84.2% of cases and  
183 82.9% of controls). We found a higher proportion of both moderate and severe stunting among the cases (33.7  
184 and 44.2%) versus controls (18.9 and 25%).

185 Regarding meal and diet diversity, we found 3 female caregivers who had not eaten the day before the interview.  
186 Among those who had eaten, no caregiver in the sample reached the MDD-W (5 food groups out of 10) with  
187 scores ranging from 1 to 4. However, having eaten 3 or 4 meals the day before the interview was less frequent  
188 in the cases (3.6%) versus the controls (14.8%), with less nutrient-rich foods such as animal-source food and  
189 fruit and vegetables intakes. 22 children had not eaten a single meal the day before the interview. For those who  
190 ate, the median IDDS was 2 out of 7 food groups. As their female caregiver, fewer children in the cases had 3  
191 to 4 meals the day before the interview (13.4%) compared to controls (30.4%) but with no difference in types  
192 of nutrient-rich foods intakes. Finally, we found more caregivers declaring their child was sick during the past  
193 month in the control group.

194 In the crude analysis, HFIAS and HHS scores were both associated with the AM episode (OR 1.3, 95% CI 1.2  
195 to 1.5 and OR 2.5, 95% CI 1.7 to 3.7, respectively). Having known an unexpected hardship during the past year  
196 such as the loss of crops or livestock or the death of an adult member of the household, was associated with a  
197 2.6 times increased risk of the child developing an AM episode (OR 2.6, 95% CI 1.02 to 6.6). Low household  
198 wealth was a risk factor for the outcome as well ( $p=0.02$ ) (**table 1**). On the contrary, a higher diet diversity in  
199 women (OR 0.5, 95% CI 0.3 to 0.8) and in children (OR 0.4, 95% CI 0.2 to 0.7) lowered the risk of AM (**table**  
200 **2**).

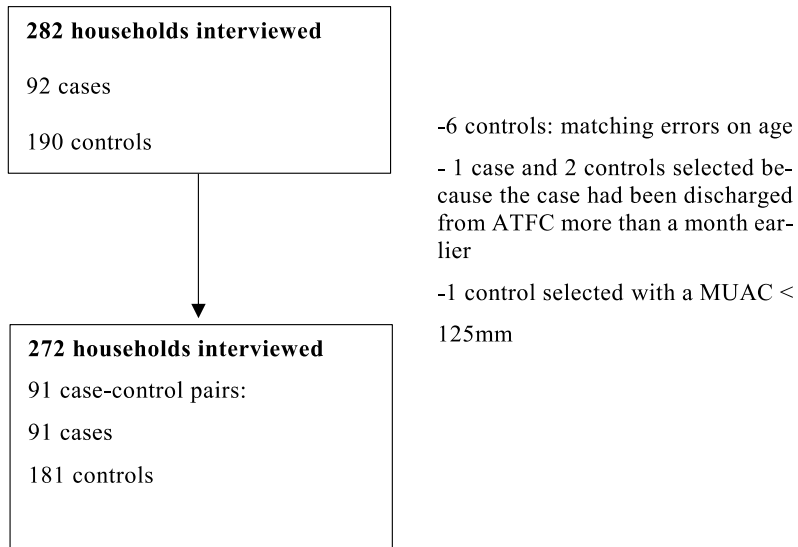
201 In multivariate analysis (**table 3**), more than two children under 5 at home, an illiterate head of household, a  
202 high HHS, the presence of a woman of the household having been treated for acute malnutrition in the past year,  
203 a low child IDDS score and stunting were risk factors for an AM episode. One additional point of the HHS  
204 increased the risk of an AM episode by 3.1 (AOR 3.1, 95% CI 1.7 to 5.5). Even after controlling for hunger  
205 score in the household, children with a higher diet diversity score had a 70% lower chance of developing an  
206 AM episode (AOR 0.3, 95% CI 0.1 to 0.8) (**table 3**).

207

208

209 **Fig 2: Flow chart of children included in the case-control study**

210  
211  
212





**Table 1: Household characteristics of cases and controls<sup>1</sup>**

Characteristics	Cases (N=91)		Controls (N=181)		COR OR (95% CI)	p-value
	n	(%)	n	(%)		
<b>HOUSEHOLD CHARACTERISTICS</b>	<b>N=91</b>		<b>N=181</b>			
Head of household gender of						<b>0.2</b>
Male	75	(82.4)	158	(87.3)	(reference)	
Female	16	(17.6)	23	(12.7)	1.6 (0.7 – 3.3)	0.2
Number of household members						<b>0.03</b>
[0-3]	7	(7.7)	29	(16.0)	(reference)	
]3-14]	84	(92.3)	152	(84.0)	3.5 (1.2-10.9)	0.03
Number of children under 5						<b>0.005</b>
1-2	69	(75.8)	159	(87.9)	1	
3-4	22	(24.2)	22	(12.1)	3.6 (1.5 – 8.9)	0.005
Head of household Age (years)						<b>0.5</b>
Median [IQR]	36 [31-41]		36 [30-40]		1.0 (1.0 -1.1)	0.5
Min-max	18 - 62		18 – 62			
Head of household literacy						<b>0.02</b>
Illiterate	22	(24.2)	24	(13.3)	2.4 (1.2 – 4.9)	0.02
Head of household main occupation						<b>0.1</b>
Agriculture	79	(86.8)	138	(76.2)	(reference)	
Health, education, civil service	6	(6.6)	23	(12.7)	0.5 (0.2-1.2)	0.1
Other	6	(6.6)	20	(11.1)	0.5 (0.2 -1.4)	0.2
<b>FARMING</b>	<b>N=91</b>		<b>N=181</b>			
Type of farming activity						
Crops	85	(93.4)	169	(93.4)	1 (0.4 – 2.7)	1
Livestock	33	(36.3)	95	(52.5)	0.3 (0.2 -0.6)	0.01
Fishing/hunting	8	(8.8)	34	(18.8)	0.4 (0.2-0.9)	0.02
Gathering leaves, fruits...	35	(38.5)	72	(39.8)	0.8 (0.3 -2.2)	0.7
No farming activity	3	(3.3)	8	(4.4)	0.8 (0.2 -2.9)	0.7
<b>STOCKS</b>	<b>N=91</b>		<b>N=181</b>			
Households which have food stocks at the time of the survey						<b>0.3</b>
Yes	73	(80.2)	154	(85.1)	0.7 (0.3 -1.4)	0.3
Duration of stocks						<b>0.6</b>
[1,3] months	38	(52.1)	69	(44.8)	(reference)	
]3,6] months	29	(39.7)	75	(48.7)	0.8 (0.4 -1.6)	0.5
]6,12] months	6	(8.2)	10	(6.5)	1.4 (0.4 - 5.4)	0.6
Households benefitting from food distribution (WFP/NGO) during the previous month	<b>N=91</b>		<b>N=181</b>			<b>0.4</b>
yes	10	(11.0)	16	(8.8)	1.8 (0.5 – 6.4)	0.4
<b>HARDSHIPS</b>	<b>N=91</b>		<b>N=181</b>			
Households having experienced at least 1 hardship during the past year						<b>0.04</b>
yes	82	(90.1)	149	(82.3)	2.6 (1.02 – 6.6)	0.04
<b>HOUSEHOLD WEALTH INDEX</b>	<b>N=91</b>		<b>N=181</b>			
Household Wealth Index						<b>0.02</b>
1st tercile	53	(58.2)	85	(47.0)	(reference)	
2 <sup>nd</sup> tercile	32	(35.2)	67	(37.0)	0.6 (0.3 -1.1)	0.1
3 <sup>rd</sup> tercile	6	(6.6)	29	(16.0)	0.2 (0.1 -0.6)	0.01
<b>HOUSEHOLD FOOD SECURITY</b>	<b>N=91</b>		<b>N=181</b>			
HFIAS						<b>&lt;0.001</b>
Median [IQR]	14 [11-25]		12 [7 – 24]		1.3 (1.2 -1.5)	<b>&lt;0.001</b>
Min - max	1 - 27		0 – 27			
Severely food insecure						<b>0.006</b>
yes	90	(98.9)	157	(86.7)	17.1 (2.2-131.1)	0.006
Household Hunger Score						<b>&lt;0.001</b>
Median [IQR]	3.0 [2.5-3.5]		3.0 [1.0 -4.0]		2.5 (1.7-3.7)	<b>&lt;0.001</b>
Min - max	0 -6		0 -6			
Household Hunger Score Categorical Indicator						<b>&lt;0.001</b>
Little to no hunger in the household	12	(13.2)	52	(28.7)	(ref)	
Moderate hunger in the household	44	(48.3)	75	(41.5)	4.5 (1.9-10.7)	<b>&lt;0.001</b>
Severe hunger in the household	35	(38.5)	54	(29.8)	64.3 (6.8 -611.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>WATER AND HYGIENE</b>	<b>N=91</b>		<b>N=181</b>			
Access to a well/borehole						<b>0.08</b>

yes	72	(79.1)	151	(83.4)	0.2 (0.1 -1.2)	0.08
Soap use						<b>0.6</b>
yes	61	(67.0)	124	(68.5)	0.7 (0.2 -2.4)	0.6
Type of latrine						<b>0.5</b>
Open defecation	12	(13.2)	17	(9.4)	(reference)	
Household latrine	19	(21.0)	35	(19.3)	0.8 (0.4 – 1.7)	0.6
Village latrine	60	(65.9)	129	(71.3)	1.4 (0.5 -4.0)	0.6
Waste management						<b>0.4</b>
Thrown away	36	(34.0)	86	(29.3)	(reference)	
Buried	22	(24.2)	39	(21.5)	1.8 (0.4 – 7.6)	0.5
Open pit	31	(39.6)	53	(47.5)	5.7 (0.5 -7.6)	0.2
Burnt	2	(2.2)	3	(1.7)	-	1
<b>HISTORY OF MALNUTRITION IN THE HOUSEHOLD</b>	<b>N=91</b>		<b>N=181</b>			
A PLW in the household has been treated for acute malnutrition during the past year						<b>0.04</b>
Yes	11	(12.4)	10	(5.6)	2.9 (1.0 – 8.1)	0.04
Missing data	2	-	2	-		

<sup>1</sup> P values are based on Wald tests; HFIAS=Household Food Insecurity Access Score; WFP=World Food Programme; NGO=Non Governmental Organisation; PLW=Pregnant or Lactating Women

**Table 2: Mother and child characteristics<sup>1</sup>**

Characteristics	Cases N=91		Controls N=181		COR	p-value
	n	(%)	n	(%)		
<b>MOTHER/CAREGIVER CHARACTERISTICS</b>						
<b>Mothers' characteristics</b>						
<b>Mother's status on the day of the interview</b>						
Interviewee	84	(93.3)	170	(93.9)	(reference)	<b>0.2</b>
Temporarily absent (travel...)	2	(2.2)	9	(5.0)	0.4 (0.1 -2.2)	0.3
Permanently absent (dead or moved out)	4	(4.4)	2	(1.1)	3.8 (0.7 -20.8)	0.1
Missing data	1	-	-	-		
<b>Mother's age</b>						
Median [IQR]	27 [22-33]		28 [24-32]		1.0 (1.0 -1.1)	0.6
Min – max	18 – 48		16 - 43			
Missing data	21		42			
<b>Mother literacy</b>						
Illiterate	73	(84.9)	134	(77.9)	2.1 (0.9-5.2)	<b>0.09</b>
Missing data	5		9			
<b>Mother occupation</b>						
Housewife	8	(9.2)	11	(6.4)	(reference)	<b>0.3</b>
Agriculture	77	(88.5)	149	(86.6)	0.7 (0.3-1.8)	0.5
Other sectors	2	(2.3)	12	(7.0)	0.2 (0.0-1.4)	0.1
Missing data	4		9	-		
<b>Number of children by child's mother</b>						
[1-3]	42	(46.2)	86	(47.5)	(reference)	
]3-6]	28	(30.8)	74	(40.9)	1.4 (0.6 -3.3)	0.5
]6-11]	21	(23.1)	21	(11.6)	4.1 (2.5 -12.0)	0.01
<b>Mother/caregiver aged 15-49 years old</b>						
Yes	86	(94.5)	172	(95.10)	0.9 (0.3 -3.0)	0.8
<b>Mother/caregiver had eaten the day before</b>						
Yes	85	(98.84)	169	(98.26)	1.8 (0.2 -17.9)	0.6
<b>Diet diversity</b>						
	<b>N=85</b>		<b>N=169</b>			

<b>WDDS</b>					<b>0.003</b>
Mean (sd)	2.2 (0.7)	2.5 (0.7)		0.5 (0.3 -0.8)	0.003
min – max	1 - 4	1 - 4			
<b>MDD-W</b>					
Yes	0	-	0	-	-
<b>Types of nutrient-rich foods eaten the day before</b>					
Animal-source food	5 (5.9)	26 (15.4)		0.3 (0.1 – 0.9)	0.03
Pulses, nuts and seeds	13 (15.3)	28 (16.6)		0.9 (0.4 – 2.1)	0.8
Fruits and vegetables	71 (83.5)	162 (95.9)		0.2 (0.1 -0.6)	0.006
<b>Women who had eaten red palm oil the day before</b>					<b>0.6</b>
Yes	35 (41.2)	77 (45.6)		0.8 (0.5 -1.9)	0.6
<b>Women who had eaten insects the day before</b>					<b>0.8</b>
Yes	26 (30.6)	53 (31.4)		0.9 (0.5 -1.8)	0.8
<b>Number of meals</b>					<b>0.008</b>
[1,2]	80 (96.4)	144 (85.2)		(reference)	
[3,4]	3 (3.6)	25 (14.8)		0.2 (0.1 -0.6)	0.008
Missing data	2	0			
<b>Pregnant or Lactating Women</b>	<b>N=86</b>	<b>N=172</b>			
<b>Pregnant caregivers</b>					<b>0.4</b>
Yes	16 (19.3)	25 (15.3)		1.4 (0.7 -2.8)	0.4
Missing data	3	9		-	
<b>Lactating caregivers</b>					<b>0.3</b>
Yes	72 (83.7)	152 (88.4)		0.7 (0.3 – 1.5)	0.3
<b>Pregnant and lactating caregivers</b>					
Yes	9 (10.5)	13 (7.6)			
<b>CHILD CHARACTERISTICS</b>	<b>N=91</b>	<b>N=181</b>			
<b>Child's age</b>					<b>0.8</b>
[6 – 23] months	56 (61.5)	112 (62.0)		(reference)	
[24 – 61] months	35 (38.5)	69 (38.0)		1.3 (0.2 -8.0)	0.8
<b>Child's sex</b>					<b>0.8</b>
Male	46 (50.5)	94 (51.9)		(reference)	
Female	45 (49.5)	87 (48.1)		1.1 (0.6 -1.8)	0.8
<b>Child's height-for-age z score</b>					<b>&lt;0.001</b>
[-2, 6[	19 (22.1)	101 (56.1)		(reference)	
[-3, -2[	29 (33.7)	34 (18.9)		5.7 (2.5-13.4)	<0.001
]-6,-3[	38 (44.2)	45 (25.0)		7.5 (3.2-17.4)	<0.001
Missing data	5	1		-	
<b>Birth order</b>					<b>0.6</b>
First born	16 (17.6)	34 (18.7)		(reference)	
2 <sup>nd</sup> and more	66 (72.5)	129 (71.3)		1.3 (0.5 -3.4)	0.6
Missing data	9 (9.9)	18 (10.0)			
<b>BREASTFEEDING</b>	<b>N=91</b>	<b>N=181</b>			
<b>Children who were never breastfed</b>					
yes	2	0			
<b>Breastfeeding initiation</b>	<b>N=89</b>	<b>N=181</b>			<b>0.3</b>
1 hour or less	47 (52.8)	110 (60.8)		(reference)	
After 1 hour	23 (25.8)	39 (21.5)		1.5 (0.7 – 3.3)	0.3
Missing data	19 (21.3)	32 (17.7)			
<b>Breastfed at the time of the inter-view</b>	<b>N=89</b>	<b>N=181</b>			<b>0.5</b>
yes	61 (68.5)	126 (70.2)		0.7 (0.3 -1.7)	0.5
<b>Age of cessation of breastfeeding (months)</b>	<b>N=28</b>	<b>N=55</b>			<b>0.3</b>
Median [IQR]	16 [13.5 – 24]	20 [14.3 -24]		0.9 (0.8 – 1.1)	0.3
Min - max	5-26	3-36			
<b>Age of introduction of other food &amp; beverage (months)</b>					<b>0.8</b>
[0,6[	75 (84.2)	150 (82.9)		(reference)	
[6,26]	14 (15.7)	31 (17.1)		0.9 (0.4 -1.9)	0.8
<b>MEAL CONSUMPTION (semi solid or solid food)</b>					
<b>Children who ate a meal the day before</b>	<b>N=91</b>	<b>N=181</b>			<b>0.5</b>
yes	85 (93.4)	165 (91.2)		1.4 (0.5 – 4.1)	0.5
<b>Number of meals</b>					<b>0.02</b>
[1-2]	71 (86.6)	110 (69.6)		(reference)	
[3-4]	11 (13.4)	48 (30.4)		0.3 (0.1 – 0.6)	0.02
Missing data	3	7		-	

<b>IDDS</b>					<b>&lt;0.001</b>
Mean (sd)	2.04 (0.5)	2.3 (0.7)		0.4 (0.2 -0.7)	<0.001
Min - max	1 - 3	1 - 4			
<b>Types of nutrient-rich foods eaten the day before</b>					
Animal-source food	7 (8.2)	25 (15.2)		0.4 (0.2 -1.2)	0.1
Pulses, nuts and seeds	8 (9.4)	18 (10.9)		0.9 (0.3 -2.2)	0.7
Fruits and vegetables	71 (83.5)	154 (93.3)		0.5 (0.3 -1.1)	0.1
<b>Children who had eaten red palm oil the day before</b>					<b>0.9</b>
yes	37 (43.6)	78 (47.0)		0.9 (0.4 - 2.3)	0.9
<b>Children who had eaten insects the day before</b>					<b>0.6</b>
yes	26 (30.6)	55 (33.3)		0.8 (0.5 -1.6)	0.6
<b>WHO IYCFP indicators (6-23 months old)</b>					
<b>Minimal meal frequency</b>	<b>N=50</b>	<b>N=96</b>			
Yes	7 (14.0)	31 (32.3)			
<b>Minimal diet diversity</b>	<b>N=53</b>	<b>N=102</b>			
yes	0 -	5 (4.9)			
<b>HEALTH</b>					
<b>Children sleeping under a bed net</b>					<b>0.7</b>
yes	20 (21.9)	44 (24.3)		0.9 (0.5 -1.6)	0.7
<b>Sick child during the past month</b>					<b>0.05</b>
yes	34 (37.4)	86 (47.5)		0.5 (0.3 -1)	0.05
<b>Type of disease</b>	<b>N=34</b>	<b>N=86</b>			
Febrile	21 (61.8)	61 (70.9)		1.3 (0.4 -4.2)	0.7
Diarrhoeal	14 (41.2)	34 (39.5)		0.9 (0.3 -2.5)	0.9

<sup>1</sup> P values are based on Wald tests; WDDS=Women Diet Diversity Score, MDD-W=Minimum Diet Diversity-Women, PLW=Pregnant and Lactating Women, IDDS=Individual Diet Diversity Score, IYCFP=Infant and Young Children Feeding Practices, WHO=World Health Organization

**Table 3: Risk factors associated with an episode of acute malnutrition <sup>1</sup>**

Characteristics	Cases		Bivariate model		Multivariate model (N=244)	
	n	(%)	OR (95% CI)	P-value	ORA (95% CI)	P-value
<b>Number of children under 5 (N=272)</b>				<b>0.005</b>		<b>0.03</b>
1-2	69	(75.8)	1	Ref	1	Ref
3-4	22	(24.2)	3.6 (1.5-8.9)	0.005	4.1 (1.2-14.6)	0.03
<b>Fishing/Hunting households (N=272)</b>				<b>0.02</b>		
yes	8	(8.8)	0.4 (0.2-0.9)	0.02		
<b>Households having experienced at least 1 hardship in the past year (N=272)</b>				<b>0.04</b>		
yes	82	(90.1)	2.6 (1.0-6.6)	0.04		
<b>Household wealth index (N=272)</b>				<b>0.007</b>		
Median [IQR]	-0.1 [-0.4-0.2]		0.3 (0.2-0.7)	0.007		
Min-Max	-0.5-1.1					
<b>Access to a well/borehole (N=272)</b>				<b>0.08</b>		
Yes	72	(79.1)	0.2 (0.1-1.2)	0.08		
<b>Head of household literacy (N=272)</b>				<b>0.02</b>		<b>0.006</b>
Illiterate	22	(24.2)	2.4 (1.2-4.9)	0.02	5.5 (1.6-18.5)	0.006
<b>HHS (N=272)</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
Median [IQR]	3.0 [2.5-3.5]		2.5 (1.7-3.7)		3.1 (1.7-5.5)	<0.001
<b>Mother literacy (N=258)</b>				<b>0.09</b>		
Illiterate	73	(84.9)	2.1 (0.9-5.2)	0.09		
<b>WDDS (N=254)</b>				<b>0.003</b>		
Median [IQR]	2 [2-3]		0.5 (0.3-0.8)	0.003		
min - max	1 - 4					
<b>Number of meals of the caregiver* (N=252)</b>				<b>0.008</b>		
[1,2]	80	(96.4)	1	[1,2]		
[3,4]	3	(3.6)	0.2 (0.1 -0.6)	[3,4]		
<b>Animal-source food eaten by the caregiver* (N=254)</b>				<b>0.03</b>		
yes	5	(5.9)	0.4 (0.1-0.9)	0.03		
<b>Fruits and vegetables eaten by the caregiver* (N=254)</b>				<b>0.06</b>		
yes	71	(83.5)	0.2 (0.1-0.6)	0.06		
<b>Mother's literacy</b>				<b>0.09</b>		
Illiterate	73	(84.9)	2.1 (0.9-5.2)			
<b>Number of children of the child's mother (N=272)</b>				<b>0.006</b>		

[1,6]	70	(83.5)	(reference)			
]6,11]	21	(16.5)	3.1 (1.4-7.1)	0.006		
<b>Stunting (N=266)</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>&lt;0.001</b>
HAZ [-3;-2]	29	(33.7)	5.7 (2.5-13.4)	<0.001	10.9 (3.4-34.7)	<0.001
HAZ <-3	38	(44.2)	7.5 (3.2-17.5)	<0.001	13.7 (4.1-45.6)	<0.001
HAZ <-2	68	(78.2)	6.0 (3.0-12.1)	<0.001	12.15 (4.3-34.7)	<0.001
<b>IDDS score (N=250)</b>				<b>&lt;0.001</b>		<b>0.02</b>
Median [IQR]	2 [2 – 2]		0.4 (0.2 -0.7)	<0.001	0.3 (0.1-0.8)	0.02
Min - max	1 - 3					

<sup>1</sup>HHS=Household Hunger Score, PLW=Pregnant and Lactating Women; IDDS=Individual Diet Diversity Score, WDDS=Women Diet Diversity Score;

\* The day before the interview

§ Stunting is defined by a height-for-age z-score <-2

## Discussion

213 This study was conducted one year after the end of an armed conflict that had caused large population displace-  
 214 ment and high food insecurity in Kasai. Globally, 91% of all households interviewed faced severe food insecur-  
 215 ity and 33% were affected by severe hunger. We found significant differences between cases and controls  
 216 regarding household food security, diet diversity, number of meals eaten, nutrients intakes. However, the food  
 217 security and hunger situation of control households was also dire. Diet diversity of both children and mothers  
 218 remained low with a diet mainly based on, cereals, tubers, and dark green leaves vegetables. Most mothers and  
 219 children had only eaten 1 or 2 meals the day before the interview. These findings are in line with those from the  
 220 United Nations' Office for the Coordination of Humanitarian Affairs from 2020 which found that communities  
 221 were still affected by the aftermath of the 2017 conflict (6). An earlier food security assessment by WFP in 2017  
 222 highlighted several structural and social factors that caused high food insecurity: lack of access to agricultural  
 223 land and seeds, especially for displaced populations, poor road access to most areas, lack of investment in farm-  
 224 ing activities, limited farming workforce as people favour diamond extraction activities, and pests causing crop  
 225 damage (7). We found that an unexpected hardship (e.g. the death of an adult in the household or the loss of  
 226 crops or animals) in this context of structural food insecurity increased the risk of children under 5 developing  
 227 an episode of acute malnutrition.

228 In this study, we used both the HFIAS and the HHS to measure food insecurity and hunger and both were  
 229 significantly associated with a child's wasting episode ( $p<0.001$ ). Research from other countries had mixed  
 230 results on such an association (13). Disha Ali et al. investigated the association between food insecurity meas-  
 231 ured through HFIAS and stunting, wasting and underweight in 3 countries (26) and found an association in  
 232 Bangladesh but not in Vietnam and Ethiopia. They attributed this to the higher prevalence of wasting in Bang-  
 233 ladesh, which could be an explanation for the association found in our study, too. Studies conducted in Ethiopia  
 234 and Ghana found contrary outcomes (27-29). The 8-country MAL-ED study found the HFIAS to be associated  
 235 with wasting but not the HHS and concluded that the HFIAS was a more reliable tool, especially in a multi-  
 236 country setting (30). We chose to keep the HHS in the final model rather than the HFIAS because almost all  
 237 households were in a situation of severe food insecurity. The pathway from food insecurity to child wasting  
 238 may also be influenced by food repartition patterns in the household. In the area covered by our study, children

239 seldom eat meals outside the family dish, which may help explain why a degraded food security situation was  
240 associated with child wasting here and not in other contexts where children are given a separate meal (27).

241 Household food insecurity, however, is not enough to explain child wasting. The percentage of stunted children  
242 was the main difference between cases and controls. This study showed a strong link between stunting and  
243 wasting in accordance with several longitudinal studies showing the relation between stunting and wasting and  
244 vice versa. Wasting episodes were found to be predicted by prior episodes of both wasting and stunting as well  
245 as concurrent wasting and stunting (31-35). While the exact relation between stunting and wasting is still being  
246 explored, MUAC does seem to be more sensitive in detecting stunting than WHZ (2).

247 Disha Ali et al. found that diet diversity of the child did mediate the association with food insecurity but not  
248 entirely (26), which is in line with our results. In our final model, a higher child diet diversity was significantly  
249 protective against wasting, once adjusted for the level of household food insecurity.

250 Apart from diet diversity, feeding practices were not significantly associated with the outcome in the final  
251 model. Even when looking at crude associations, perinatal feeding practices, such as breastfeeding or the age of  
252 introduction of a complementary diet, were no different between cases and controls. However, case children  
253 and their mothers were more likely to have eaten 3 to 4 meals the day before. In another region of DRC, Mukuku  
254 et al. (12) found a strong association between perinatal feeding and wasting whereas in Chad Dodos et al. did  
255 not. Other factors that were significantly associated with wasting in our final model included the number of  
256 children under five in the household, which is in line with Mukuku et al, and the illiteracy of the head of house-  
257 hold, which likely hinders knowledge of good feeding practices (36).

258 The household wealth index was associated to wasting in the bivariate but not the multivariate model. It may be  
259 mediated entirely by the HHS. A relationship between household wealth and wasting is well documented in the  
260 literature in Sub-saharian countries and globally (Victora 2021, Unicef).

261 There are several limitations to this study. First, it was carried out only once and did not capture wasting episode  
262 risk factors at repeated intervals. Second, it did not allow us to identify recent child morbidity episodes as wast-  
263 ing risk factors. Questions were asked on health in the month leading up to the interview to reduce recall bias,  
264 but cases ranged from children very recently admitted to ATFC to children who had already been discharged  
265 for a month. Although this was not an obstacle for food security, which changes slowly, we could not identify  
266 if diarrhoea or febrile episodes had led to the wasting episode or were posterior to it. One must note that studies  
267 mentioned here all considered  $WHZ < -2$  as the definition of wasting while our study took into account both a  
268  $MUAC < 125\text{mm}$  and  $WHZ < -3$ , which could have an impact on the association (13). The sample size was cal-  
269 culated to measure a difference between cases and controls in terms of the HFIAS score. Not all variables  
270 influencing wasting could be properly captured. Regarding WHO indicators, the share of 6-23 month-old chil-  
271 dren was too small to obtain relevant evidence on their possible association with wasting. The questionnaire  
272 was entirely based on the head of household and caregiver's answers, with a risk of recall bias. There might be

273 an interviewer bias as well since interviewers were known to respondents as ALIMA nurses. WFP was distrib-  
274 uting food concurrently in some areas so we cannot exclude that our teams may have been taken for WFP  
275 interviewers, although we emphasised to the participants that they would not receive anything in exchange for  
276 the interview and that ALIMA was completely separate from the food distributions that went to every household  
277 in the community, and hence may have limited people's will to appear as more vulnerable than they actually  
278 were.

279 These findings show how most families in this area of the DRC face a daunting food insecurity situation, which  
280 has deteriorated even further since the study was conducted. As food insecurity and lack of diet diversity were  
281 both associated with wasting in under five children, preventive actions are needed to foster agricultural produc-  
282 tion and improve children's diet diversity, including through the direct provision of child-adapted foods. Both  
283 the HHS and diet diversity remain strongly associated to the wasting episode in the final model, adding to  
284 existing work on the association between HFIAS and wasting and the mediation role of diet diversity.

## Abbreviations

ALIMA: The Alliance for International Medical Action; AM: Acute Malnutrition; ATFC: Ambulatory Therapeutic Feeding Centre; CHW: Community Health Worker; CSB: Corn-Soy Blend; DHS: Demographic and Health Survey; DRC: Democratic Republic of Congo; FANTA: Food and Nutrition Technical Project; HAZ: Height-for-Age Z-score; HFIAP: Household Food Insecurity Access Prevalence; HFIAS: Household Food Insecurity Access Scale; HHS: Household Hunger Score; IDDS: Individual Diet Diversity Score; INSERM: French National Institute for Health Research; IPC: Integrated food security Phase Classification; MDD-W: Minimum Diet Diversity-Women; MUAC: Mid-Upper Arm Circumference; NGO: Non-Governmental Organization; OptiMA: Optimizing Treatment of Acute Malnutrition; PLW: Pregnant and Lactating Women; PRONANUT: National Nutrition Programme (DRC); RUSF: Ready-to-Use Supplementary Food; RUTF: Ready-to-Use Therapeutic Food; SAM: Severe Acute Malnutrition; USAID: United States Agency for International Development; WDDS: Women Diet Diversity Score; WHO: World Health Organization; WFP: World Food Programme; WHZ: Weight-for-Height Z-score

## Author contributions

RB and CC developed the rational (CC) and methodological (RB) study concept. VH, CC, MS and RB designed the study methodology and wrote the protocol. CC, VH and HB coordinate the study teams. LIB, GTS coordinate the Ministry of Health staff working in the trial. VH and HB organize and supervise data collection. VH developed the database. VH, CC, MS and RB developed the statistical analysis strategy. VH wrote the first draft of the manuscript with substantial inputs from CC, KP and RB. RB was primarily responsible for the final content of the manuscript. All authors critically reviewed the first draft and had a substantial writing contribution to the development of the final manuscript.

## References

1. Development Initiatives. Global Nutrition Report. The Global Nutrition Report's Independent Expert Group. 2020.
2. Khara T, Dolan C. The relationship between wasting and stunting, policy, programming and research implications [Internet]. Emergency Nutrition Network. 2014. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306374796904674>
3. United Nations Children's Fund. UNICEF's approach to scaling up nutrition for mothers and their children. Discussion paper. New York; 2015.
4. UNICEF, WHO WBG. Joint Child Malnutrition Estimates. Who [Internet]. 2021;24(2):51–78. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025257>
5. Kismul H, Acharya P, Mapatano MA, Hatloy A. Determinants of childhood stunting in the Democratic Republic of Congo: Further analysis of Demographic and Health Survey 2013-14. BMC Public Health. 2017;18(1):1–14.
6. UN Office for the Coordination of Humanitarian Affairs. Plan Opérationnel 2020 - Région Kasai, Kwango et Kwilu (Deuxième semestre 2020) [Operational Plan 2020 - Kasai region, Kwango and Kwilu (2nd semester 2020)]. 2020.
7. World Food Programme. Evaluation approfondie de la sécurité alimentaire en situation d'urgence dans les provinces du Kasai, Kasai central, Kasai oriental, Lomami et du Sankuru, RDC [Assessment of food security in an emergency context] [Internet]. Available from: <https://www.wfp.org/publications/republique-democratique-congo-evaluation-approfondie-securite-alimentaire-urgence-octobre-2017>
8. Ngonde R, Vangu D, Milandu M, Aguba T, Lero P, Busambo P. Analyse IPC de l'insécurité alimentaire aiguë en RDC - Juillet 2019 - Mai 2020 (17e cycle) [IPC analysis of acute food insecurity in DRC - July 2019-May 2020 (17th cycle)]. 2020;
9. PRONANUT (RDC), INS, SNSA. Bulletin n°39 du SNSAP (Surveillance Nutritionnelle, Sécurité Alimentaire et Alerte Précoce) [39th Bulletin of SNSAP (Nutritional Surveillance, Food security and Early Warning)]. 2020.
10. Akombi BJ, Agho KE, Hall JJ, Wali N, Renzaho AMN, Merom D. Stunting, wasting and underweight in Sub-Saharan Africa: A systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(8):1–18.
11. Mukalay AWM, Kalenga PMK, Dramaix M, Hennart P, Schirvel C, Kabamba LM, et al. Factors associated with malnutrition in children aged under five years in Lubumbashi (DRC). Sante Publique (Paris). 2010;22(5):541–50.



12. Mukuku O, Mutombo AM, Kamona LK, Lubala TK, Mawaw PM, Aloni MN, et al. Predictive Model for the Risk of Severe Acute Malnutrition in Children. *J Nutr Metab* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 27];2019. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/4740825>
13. Maitra C. A review of studies examining the link between food insecurity and malnutrition [Internet]. 2018. 70 p. Available from: <http://www.fao.org/3/CA1447EN/ca1447en.pdf>
14. Action against Hunger. Résumé enquête SMART des AS affectés par la crise humanitaire ZS Kalonda Ouest et Kamuesha , RDC 25 Février au 13 mars 2017 [Summary of the SMART survey conducted in the health zones of Kalonda Ouest and Kamweshu, DRC Feb 23rd to March 15th 2017] [Interne [Internet]. 2017. Available from: [https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/%0A541\\_acf\\_kasai-smart\\_resume\\_executif\\_kalonda\\_ouest-kamuesha\\_2017.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/%0A541_acf_kasai-smart_resume_executif_kalonda_ouest-kamuesha_2017.pdf)
15. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Alitanou R, Boubacar H, Izie Bozama L, et al. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo. *BMJ Open*. 2020;10(12):e041213.
16. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*, Eighth Edition. Cengage Learning. 2013.
17. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. Medical statistics. 2003.
18. Democratic Republic of Congo Nutrition Programme. Protocole national de prise en charge intégrée de la malnutrition aiguë de la RDC (DRC Integrated Management of Acute Malnutrition). 2016.
19. Coates J, Bilinsky P, Coates J. Household Food Insecurity Access Scale (HFIAS) for Measurement of Food Access : Indicator Guide Version 3. 2007.
20. Ballard T, Coates J, Swindale A, Deitchler M. Household Hunger Scale : Indicator Definition and Measurement Guide. 2011.
21. Hjelm L, Mathiassen A, Miller D, Wadhwa A. Creation of a Wealth Index. 2017.
22. FAO & FHI 360. Minimum Dietary Diversity for Women- A Guide to Measurement [Internet]. 2010. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306919217301902>
23. WHO & Unicef. Indicators for assessing infant and young child feeding practices. 2008.
24. Dirk S. WHO “anthro” package for R [Internet]. 2020. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/anthro/index.html>
25. Blössner M, Borghi E, Onis M de, Onyango A, Siyam A, Yang H. WHO Anthro 2005 for Personal Computers. 2005;56. Available from: [http://www.who.int/entity/childgrowth/software/anthro\\_pc\\_manual\\_v322.pdf](http://www.who.int/entity/childgrowth/software/anthro_pc_manual_v322.pdf)
26. Ali D, Saha KK, Nguyen PH, Diressie MT, Ruel MT, Menon P, et al. Household Food Insecurity Is Associated with Higher Child Undernutrition in Bangladesh, Ethiopia, and Vietnam, but the Effect Is Not Mediated by Child Dietary Diversity. *J Nutr*. 2013;143(12):2015–21.
27. Motbainor A, Worku A, Kumie A. Stunting is associated with food diversity while wasting with food insecurity among under-five children in East and West Gojjam Zones of Amhara Region, Ethiopia. *PLoS One*. 2015;10(8):1–14.
28. Betebo B, Ejajo T, Alemseged F, Massa D. Household Food Insecurity and Its Association with Nutritional Status of Children 6-59 Months of Age in East Badawacho District, South Ethiopia. *J Environ Public Health*. 2017;2017.
29. Jemal Z, Hassen K, Wakayo T. Household Food Insecurity and its Association with Nutritional Status among Preschool Children in Gambella Town, Western Ethiopia. *J Nutr Food Sci*. 2016;06(06).
30. Psaki S, Bhutta ZA, Ahmed T, Ahmed S, Bessong P, Islam M, et al. Household food access and child malnutrition: Results from the eight-country MAL-ED study. *Popul Health Metr*. 2012;10:1–11.
31. Dodos J, Altare C, Bechir M, Myatt M, Pedro B, Bellet F, et al. Individual and household risk factors of severe acute malnutrition among under-five children in Mao, Chad: A matched case-control study. *Arch Public Heal*. 2018;76(1):1–9.

32. Schoenbuchner SM, Dolan C, Mwangome M, Hall A, Richard SA, Wells JC, et al. The relationship between wasting and stunting: a retrospective cohort analysis of longitudinal data in Gambian children from 1976 to 2016. *Orig Res Commun Am J Clin Nutr* [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 13];109:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy326>.
33. Garenne M, Myatt M, Khara T, Dolan C, Briend A. Concurrent wasting and stunting among under-five children in Niakhar, Senegal. *Matern Child Nutr*. 2019;15(2):1–8.
34. Kohlmann K, Sudfeld CR, Garba S, Guindo O, Grais RF, Isanaka S. Exploring the relationships between wasting and stunting among a cohort of children under two years of age in Niger. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1–9.
35. Richard SA, Black RE, Gilman RH, Guerrant RL, Kang G, Lanata CF, et al. Wasting is associated with stunting in early childhood. *J Nutr*. 2012;142(7):1291–6.
36. Drammeh W, Hamid NA, Rohana AJ. Determinants of household food insecurity and its association with child malnutrition in Sub-Saharan Africa: A review of the literature. *Curr Res Nutr Food Sci*. 2019;7(3):610–23.

## IV. Les résultats de l'essai OptiMA-RDC

### A. Supériorité de la stratégie OptiMA parmi les enfants malnutris aigus

#### 1. Publication des résultats principaux (The Lancet Global Health)

# Simplifying and optimising the management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6–59 months in the Democratic Republic of the Congo (OptiMA-DRC): a non-inferiority, randomised controlled trial

Cécile Cazes, Kevin Phelan, Victoire Hubert, Harouna Boubacar, Liévin Izie Bazama, Gilbert Tshibangu Sakubu, Béatrice Kalenga Tshiala, Toussaint Tusuku, Rodrigue Alitanou, Antoine Kouamé, Cyrille Yao, Delphine Gabillard, Moumouni Kinda, Maguy Daures, Augustin Augier, Xavier Anglaret, Susan Shepherd, Renaud Bequet



#### Summary

**Background** Global access to acute malnutrition treatment is low. Different programmes using different nutritional products manage cases of severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition separately. We aimed to assess whether integrating severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition treatment into one programme, using a single nutritional product and reducing the dose as the child improves, could achieve similar or higher individual efficacy, increase coverage, and minimise costs compared with the current programmes.

**Methods** We conducted an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial in the Democratic Republic of the Congo. Acutely malnourished children aged 6–59 months with a mid-upper-arm circumference (MUAC) of less than 125 mm or oedema were randomly assigned (1:1), using specially developed software and random blocks (size was kept confidential), to either the current standard strategy (one programme for severe acute malnutrition using ready-to-use therapeutic food [RUTF] at an increasing dose as weight increased, another for moderate acute malnutrition using a fixed dose of ready-to-use supplementary food [RUSF]) or the OptiMA strategy (a single programme for both severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition using RUTF at a decreasing dose as MUAC and weight increased). The primary endpoint was a favourable outcome at 6 months, defined as being alive, not acutely malnourished as per the definition applied at inclusion, and with no further episodes of acute malnutrition throughout the 6-month observation period; the endpoint was analysed in the intention-to-treat (all children) and per-protocol populations (participants who had a minimum prescription of 4 weeks' RUTF, received at least 90% of the total amount of RUTF they were supposed to receive as per the protocol, or were prescribed RUSF rations for a minimum of 4 weeks [ie, minimum of 28 RUSF sachets], and had a maximum interval of 6 weeks between any two visits in the 6-month follow-up). The non-inferiority analysis (margin 10%) was to be followed by a superiority analysis (margin 0%) if non-inferiority was concluded. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, NCT03751475, and is now closed.

**Findings** Between July 22 and Dec 6, 2019, 912 children were randomly assigned; after 16 were excluded, 896 were analysed (446 in the standard group and 450 in the OptiMA group). In the intention-to-treat analysis, 282 (63%) of 446 children in the standard group and 325 (72%) of 450 children in the OptiMA group had a favourable outcome (difference –9.0%, 95% CI –15.9 to –2.0). In the per protocol analysis, 161 (61%) of 264 children in the standard group and 291 (74%) of 392 children in the OptiMA group had a favourable outcome (–13.2%, –21.6 to –4.9).

**Interpretation** In this non-inferiority trial treating children with MUAC of less than 125 mm or oedema, decreasing RUTF dose according to MUAC and weight increase proved to be a superior strategy to the standard protocol in the Democratic Republic of the Congo. These results demonstrate the safety and benefits of an approach that could substantially increase access to treatment for millions of children with acute malnutrition in sub-Saharan Africa.

**Funding** European Civil Protection and Humanitarian Aid Operations and Innocent Foundation.

**Copyright** © 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

#### Introduction

In 2019, acute malnutrition affected 47 million children aged under 5 years worldwide, including 14 million with the most severe form of malnutrition,<sup>1</sup> and was an underlying cause of 875 000 child deaths.<sup>2</sup> A quarter of all children with acute malnutrition were in Africa in 2018,

and as many as 2 million children with severe wasting were reported in the Democratic Republic of the Congo in the same year.<sup>1</sup> Global access to acute malnutrition treatment was low, with as few as 20% of all children with acute malnutrition<sup>4</sup> and only 30% of severe cases receiving treatment,<sup>5</sup> in part because of the shortcomings

*Lancet Glob Health* 2022;  
10: e508–18

See Comment page e453

For the French translation of the abstract see Online for appendix 1

University of Bordeaux, National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Research Institute for Sustainable Development (IRD), Bordeaux Population Health Centre, UMR 1219, Bordeaux, France (C Cazes MPH, D Gabillard PhD, M Daures MPH, X Anglaret PhD, R Bequet PhD); The Alliance for International Medical Action (AIMA), Paris, France (K Phelan MSc, A Augier MSc); ALIMA, Kamusha, Democratic Republic of the Congo (V Hubert MPH, H Boubacar BNum, R Alitanou MD); National Nutrition Programme, Ministry of Health, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo (L I Bazama BAsC, B Kalenga Tshiala BAsC, T Tusuku MD); Kamusha Health Zone in the Kasai Province, Ministry of Health, Kamusha, Democratic Republic of the Congo (G Tshibangu Sakubu MD); PACCI ANRS Research Programme, University Hospital of Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire (A Kouamé BAsC, C Yao MSc); ALIMA, Dakar, Senegal (M Kinda MD, S Shepherd MD)

Correspondence to: Dr Renaud Bequet, Bordeaux Population Health Centre, University of Bordeaux, 33076 Bordeaux, France  
renaud.bequet@u-bordeaux.fr

## Research in context

### Evidence before this study

We searched PubMed on May 9, 2021, for publications in English using the search terms "acute malnutrition" AND "randomised controlled trial". There were no date restrictions. Of the 143 study results, only two reported trials comparing the standard acute malnutrition treatment strategy with a strategy integrating severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition management with a decrease in ready-to-use therapeutic food (RUTF) dosage as the child improved. The two trials were cluster randomised.

### Added value of this study

To our knowledge, this is the first individual randomised controlled trial of an integrated, simplified strategy of acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months in the Democratic Republic of the Congo. We compared the current national standard strategy (separate protocols and products for severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition management using RUTF at an increasing dose with increasing weight in children with severe acute malnutrition, and

ready-to-use supplementary food at a fixed dose in children with moderate acute malnutrition) and the OptiMA strategy (a single protocol for severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition management using only RUTF at a decreasing dose with increasing weight). We found that the OptiMA strategy was not only non-inferior to the standard strategy, but it was in fact superior. The rate of favourable outcome was 9% higher for the OptiMA group.

### Implications of all the available evidence

These findings from an individual randomised controlled trial, together with those from two previous cluster randomised trials in South Sudan, Kenya, and Sierra Leone, suggest that it is safe, feasible, beneficial, and less expensive to treat children with a mid-upper-arm circumference (MUAC) of less than 125 mm with a single product, RUTF, at a dose adapted to the degree of acute malnutrition (ie, decreasing the dosage of RUTF as a child's MUAC and weight increase). Further studies should directly compare the different integrated and simplified protocols currently being investigated.

of the current programmes and inadequate amounts of funding.<sup>6</sup>

Acute malnutrition is arbitrarily divided into two categories: severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition. This distinction results in separate programmes overseen by different UN agencies, using different protocols and products: ready-to-use therapeutic food (RUTF) for children with severe acute malnutrition and ready-to-use supplementary food (RUSF) or fortified-blended flours for children with moderate acute malnutrition. Such separation complicates case detection, delivery of care, supply chain management, and data collection, while also creating confusion and extra work for caregivers and health workers.<sup>7</sup>

Current definitions of severe acute and moderate acute malnutrition use a mix of different parameters: mid-upper-arm circumference (MUAC), weight-for-height Z score (WHZ score), and presence or absence of oedema. WHO defines severe acute malnutrition as a child with a MUAC of less than 115 mm, or WHZ score of less than -3, or oedema; moderate acute malnutrition is defined by WHO as a child with a MUAC between 115 mm and less than 125 mm or a WHZ score between -3 and less than -2. WHZ score alone or in combination with MUAC does not offer a clear advantage over MUAC alone for identifying children at near-term risk of death,<sup>8</sup> and evidence has shown that weight and MUAC gain correlate during treatment.<sup>9–11</sup> With basic community training, mothers can use MUAC bracelets to screen their children at home.<sup>12</sup> MUAC is therefore becoming a stand-alone practical tool for all phases of nutrition programmes, from screening children with malnutrition to monitoring recovery and determining discharge.

The programmes are also considered expensive and are, therefore, largely underfunded due to the cost of RUTF.<sup>13</sup> The current recommended RUTF dose for treating severe acute malnutrition is weight-related (130–200 kcal/kg per day), presenting a paradox in which a child receives more RUTF when nearer to recovery than at the more life-threatening stage at the start of treatment, since weight and MUAC gain are maximal during the first 2–3 weeks of supplementation.<sup>9</sup> Studies have demonstrated that rates of weight (g/kg per day) and MUAC (mm per day) gain are slower in children at higher absolute weight and MUAC compared with those at lower values, when provided the same ration in caloric value.<sup>14</sup> In a randomised clinical trial, Kangas and colleagues<sup>15</sup> demonstrated similar rates of weight and MUAC gain in children with severe acute malnutrition given a standard RUTF ration (175–200 kcal/kg per day) compared with a 30–50% reduced ration. The plausible biological explanation for these findings is that regaining lost weight is more energy efficient than laying down new body mass. As the aim of therapeutic feeding is the recovery of lost weight, it makes sense to taper the caloric value of the ration concomitant with the slowing of rate of weight and MUAC gain. Additionally, therapeutic feeding might be acting by means other than provision of highly fortified, energy-balanced calories. Indeed, there is new evidence on the role that therapeutic foods might have in promoting healthier microbiota in children with malnutrition.<sup>16</sup> Therefore, therapeutic foods might act also through the selection of more favourable intestinal flora for nutrient absorption. Tapering the RUTF dose as a child's nutritional status improves has the potential to achieve the same efficacy at a lower cost.



Therefore, integrating treatments for severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition into a single programme using a single anthropometric criterion and decreasing the dose of RUTF as weight increases could simplify malnutrition programmes, increase treatment coverage, and optimise cost allocation with similar clinical efficacy.<sup>17–20</sup>

We designed a trial to assess whether an integrated severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition strategy using gradually decreasing doses of RUTF as weight and MUAC increase was non-inferior to the current standard of care in malnourished children aged 6–59 months in the Democratic Republic of the Congo.

## Methods

### Study design and participants

The Optimising Malnutrition treatment (OptiMA)-DRC trial was a two-arm, open-label, individually randomised, controlled non-inferiority trial. The study protocol was published previously.<sup>21</sup> The OptiMA trial protocol included two steps.

The first step was an initial non-inferiority analysis on the whole population of children with severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition randomised in the same calendar period. The results of this step are reported in this Article.

The second step consisted of a further non-inferiority analysis restricted to the population of children presenting with the current WHO definition of severe acute malnutrition. To achieve this second analysis, we needed 476 children with severe acute malnutrition to be randomly assigned, a number not achieved for the first step. At the end of the first step, therefore, we stopped enrolling children with moderate acute malnutrition and continued to enrol children with severe acute malnutrition until we had a total of 476 participants in the severe acute malnutrition group. This continued enrolment phase and second non-inferiority analysis in children with severe acute malnutrition were done as planned. Its full results are reported in a separate publication.

The trial was conducted in the Kamuesha health zone, in the Kasai Province of the Democratic Republic of the Congo. Kamuesha is a remote district of 500 000 people with 26 health centres and one district hospital. The trial was nested within a nutritional emergency project launched on May 1, 2018, by the Alliance for International Medical Action (ALIMA), a non-governmental organisation acting in support of the Democratic Republic of the Congo Ministry of Health. The project consisted of implementing the national Democratic Republic of the Congo protocol for severe acute malnutrition treatment for the first time and supporting paediatric care in nine health centres and the district hospital for this landlocked rural health zone, which had experienced 2 years of armed conflict, significant population displacement, and high levels of food insecurity.<sup>22</sup> The prevalence of acute malnutrition in

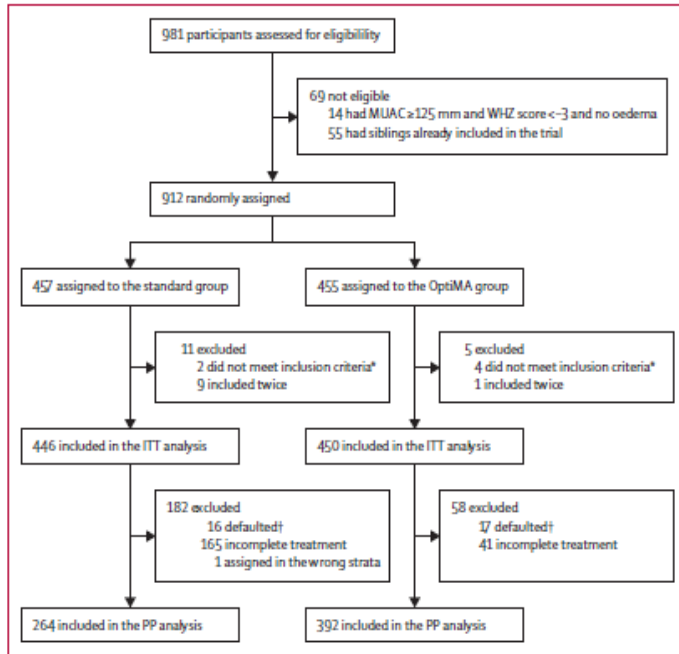
this region based on MUAC was estimated at 19.7% (95% CI 14.4–26.3) and based on WHZ score or oedema at 11.0% (7.5–15.8) in 2017.<sup>23</sup> The OptiMA-DRC trial was conducted in four of the nine health centres participating in the nutritional emergency project. Selection of the four trial centres was based on demographic, epidemiological, and logistical criteria; they covered a catchment area of 12 000 children aged 6–59 months, spread over 60 villages.

Eligible children were identified through monthly exhaustive community-based malnutrition screenings in each of the 60 villages. Children presenting for outpatient consultations at any of the four health centres were also screened for trial eligibility. During the prerandomisation process, all children who lived in the trial catchment area, were aged between 6 and 59 months, and had a MUAC of less than 125 mm, bilateral oedema, or WHZ score of less than –3 were identified. Those who had any of the following conditions were excluded: medical conditions requiring hospitalisation; no appetite; grade 3 nutritional oedema; known allergy to milk, peanuts, or RUTFs; any chronic pathology; MUAC of 125 mm or larger with no bilateral nutritional oedema but a WHZ score of less than –3; and siblings of children already randomly assigned in the trial. Among excluded children, those with MUAC of 125 mm or larger and no oedema but a WHZ score of less than –3, and those who had a sibling already randomly assigned in the trial were compassionately followed up by the study team but not included in the analysis. Children with MUAC of 125 mm or larger and no oedema but WHZ score of less than –3 received the standard treatment. Children who had a sibling in the trial received the same treatment as their sibling.

Children were enrolled after written informed consent had been given by their caregivers. Ethical approval with annual renewal was granted by the Democratic Republic of the Congo National Ethics Committee (approval number 94/CNES/BN/PMMF/2018) and the Ethics Evaluation Committee of the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM, approval number 18–545).

### Randomisation and masking

Children were randomly assigned (1:1) to either the OptiMA group (intervention) or the standard group (following the recommended nutritional protocol of the Democratic Republic of the Congo). Randomisation was performed using specially developed software, containing lists prepared in advance by an independent statistician, and inaccessible to trial staff. Once inclusion in the trial was decided by the investigator on the basis of the verification of the eligibility criteria, they interrogated this software, which assigned the code and the corresponding treatment. After the children were assigned to a group by the software, the trial and clinic staff were informed of the assigned treatment and, therefore, became unmasked to treatment assignment. Random blocks were used (block size was kept confidential) and randomisation was



**Figure 1: Trial profile**  
 ITT=Intention-to-treat. MUAC=mid-upper-arm circumference. PP=per-protocol. \*Five had MUAC  $\geq 125$  mm and WHZ-score  $< -3$  and no oedema at inclusion and one had MUAC  $\geq 125$  mm and weight-for-height Z-score  $\geq -3$  and no oedema. †Children who defaulted were lost to follow-up or moved out of the study area with their family. WHZ=weight-for-height Z.

stratified by trial centre and WHO definition of severe acute or moderate acute malnutrition.

### Procedures

In the OptiMA group, all children with severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition were given RUTF at doses relative to bodyweight and MUAC category that gradually decreased as the child's weight and MUAC increased. The OptiMA dosage table provided for a daily caloric intake of 170–200 kcal/kg per day for children with MUAC of less than 115 mm, 125–190 kcal/kg per day for those with MUAC between 115 and 119 mm, and 50–166 kcal/kg per day for children with MUAC of 120 mm or larger (appendix 2 p 1). Children with oedema and MUAC of 115 mm or larger received the same RUTF dosage as children with MUAC of less than 115 mm until the oedema was resolved, and thereafter the RUTF dosage for children with MUAC of 115 mm or larger.

In the standard group, children with severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition followed two different treatment protocols as per national Democratic Republic of the Congo guidelines. Children with severe acute malnutrition were given RUTF supplements at gradually increasing doses as the child's weight increased. The standard dose table provided for a

daily caloric intake of 150–200 kcal/kg per day (appendix 2 p 1). Children with moderate acute malnutrition were given one sachet of RUSF supplement per day (500 kcal per day) every 2 weeks until they recovered. RUTF stock and delivery were managed by ALIMA. RUSF stock and delivery were managed by another local Ministry of Health nutrition partner.

RUTF and RUSF treatments were stopped in both groups when recovery was reached. The definition of recovery included all of the following criteria: treatment for a minimum duration of four weeks; axillary temperature of less than 37.5°C; absence of bipedal oedema; and anthropometric recovery for 2 consecutive weeks. Anthropometric recovery was defined as MUAC of 125 mm or larger in the OptiMA group and MUAC of 125 mm or larger or WHZ score of  $-1.5$  or higher in the standard group (appendix 2 p 1). Since anthropometric recovery corresponds to the end of treatment criteria specific to each strategy, we retained the definition used by each strategy (ie, based on MUAC only with the OptiMA strategy and based either on MUAC or on WHZ score with the standard one).

Children in both groups were monitored for 6 months from inclusion. Children in both groups receiving RUTF were asked to visit the trial centre once a week for those living in villages less than 14 km from the health centre, and once a fortnight for those living more than 14 km away. At each visit, the following data were collected: MUAC and weight; whether any RUTF had been provided; whether a rapid diagnostic test for malaria was needed, with artemisinin-based combination therapy provided for those who tested positive; and whether any clinical symptoms were present. Children were referred to the hospital as indicated. Height was measured once a month. Children not receiving RUTF (ie, those in either group for whom RUTF was stopped after recovery, and those in the standard group who never started RUTF) were visited every 2 weeks in their village until 6 months after inclusion. During home visits in the village, a nurse research officer assisted by one or two community health workers monitored the anthropometric and clinical status of the children. At each visit, the following data were collected: MUAC and weight; a rapid diagnostic test for malaria was administered if indicated and artemisinin-based combination therapy was provided as needed; and whether any clinical symptoms were present. Any child who needed nutritional or medical care was referred to either the trial centre or the Kamuesha general hospital. Height was measured once a month.

All children in both groups were given vitamin A and an anthelmintic. A rapid malaria test was done at inclusion for all children, and at follow-up visits for children with signs or symptoms of malaria; if positive, an artemisinin-based combination therapy was prescribed. All children with severe acute malnutrition were given amoxicillin 50–100 mg/kg per day for 7 days.

See Online for appendix 2

	Standard group (n=446)	OptiMA group (n=450)
<b>Sociodemographic characteristics</b>		
<b>Sex</b>		
Male	255 (50%)	221 (49%)
Female	221 (50%)	229 (51%)
<b>Age, months</b>		
Median (IQR)	17 (11 to 29)	16 (9 to 27)
6-24	278 (62%)	290 (64%)
Currently breastfed	284 (64%)	297 (66%)
Number of siblings	3 (1 to 4)	3 (1 to 5)
Birth order	3 (2 to 5)	3 (2 to 6)
First-born child	85 (19%)	71 (16%)
Caretaker was illiterate	393 (88%)	388 (86%)
Mother as caretaker	372 (83%)	374 (83%)
Maternal age*, years	26 (21 to 32)	27 (21 to 32)
Number of births per mother	4 (2 to 6)	4 (2 to 6)
Health centre's distance from the village >14 km	44 (10%)	53 (12%)
<b>Anthropometric characteristics</b>		
MUAC, mm	120 (114 to 123)	120 (114 to 122)
Median (IQR)		
<115	119 (27%)	123 (27%)
Nutritional oedema	43 (10%)	35 (8%)
Weight, kg	7.5 (6.4 to 8.7)	7.2 (6.2 to 8.6)
Height, cm	72.5 (66.8 to 79.0)	72.0 (65.8 to 78.3)
WHZ score†	-2.0 (-2.6 to -1.4)	-2.1 (-2.6 to -1.5)
<-3	69 (17%)	67 (16%)
<-2	195 (48%)	223 (54%)
WAZ score‡	-3.1 (-3.8 to -2.3)	-3.0 (-3.7 to -2.3)
<-3	209 (52%)	199 (48%)
<-2	336 (83%)	353 (85%)
HAZ score	-2.9 (-3.9 to -1.8)	-2.7 (-3.7 to -1.6)
<-3	202 (45%)	182 (40%)
<-2	311 (70%)	296 (66%)

(Table 1 continues in next column)

## Outcomes

The primary endpoint was a favourable outcome 6 months after inclusion. A favourable outcome was defined as satisfying all three of the following criteria: MUAC of 125 mm or larger, WHZ score of -3 or higher, and absence of bilateral nutritional oedema. Children who died, were lost to follow-up, or moved out of the study area with their families during the 6-month follow-up, and those who had a new episode of acute malnutrition within the period (ie, relapse), were considered as having an unfavourable outcome, including those who recovered from the initial episode before the 6 months. Relapse was defined as a MUAC of less than 125 mm, or a WHZ score of less than -3 or the presence of bilateral nutritional oedema after the child

	Standard group (n=446)	OptiMA group (n=450)
(Continued from previous column)		
<b>Medical and nutritional characteristics</b>		
Temperature axillary >37.4°C	30 (7%)	32 (7%)
Had a malaria rapid antigen test	416 (93%)	421 (94%)
Malaria rapid antigen positive	234/416 (56%)	234/421 (56%)
ACT received	216/416 (92%)	207/421 (88%)
Diarrhoea	16 (4%)	16 (4%)
Respiratory infection	2 (0%)	3 (1%)
Children with severe acute malnutrition	200 (45%)	198 (44%)
RUTF treatment initiated	200/200 (100%)	198/198 (100%)
Amoxicillin received	200/200 (100%)	198/198 (100%)
Children with moderate acute malnutrition	246 (55%)	252 (56%)
RUTF treatment initiated	0	252/252 (100%)
RUSF supplementation initiated	65/246 (26%)	0 (0%)

Data are n (%), n/N (%), or median (IQR). Severe acute malnutrition is defined as MUAC <115 mm, or WHZ score <-3 or oedema. Moderate acute malnutrition is defined as MUAC 115-124 mm and WHZ score >=-3. ACT=artemisinin-based combination therapy. HAZ=height-for-age Z. MUAC=mid-upper-arm circumference. RUSF=ready-to-use supplementary food. RUTF=ready-to-use therapeutic food. WAZ=weight-for-age Z. WHZ=weight-for-height Z. \* Calculation excludes five deceased mothers and one with missing data. † Calculation excludes children with nutritional oedema.

Table 1: Baseline characteristics

had met the criteria for a favourable outcome (ie, MUAC of 125 mm or larger and WHZ score of -3 or worse without oedema) at a previous visit, regardless of whether RUTF or RUSF had previously been prescribed. Secondary endpoints were: MUAC, WHZ score, weight-for-age Z score (WAZ score) and height-for-age Z score (HAZ score) at 6 months, change in weight and MUAC between inclusion and 6 months, hospitalisation, amount and cost of RUTF and RUSF provided between inclusion and 6 months, and time to nutritional improvement. Nutritional improvement was defined as MUAC of 125 mm or larger without oedema at two consecutive follow-up visits with a maximum of 15 days between visits.

## Statistical analysis

A non-inferiority analysis was planned to compare the OptiMA and standard groups in terms of favourable outcome rates at 6 months, in the intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) populations. ITT analysis included all participants. PP analysis included participants who had a minimum prescription of 4 weeks' RUTF, received at least 90% of the total amount of RUTF they were supposed to receive as per the protocol (appendix 2 p 2), or were prescribed RUSF rations for a minimum of 4 weeks (ie, minimum of 28 RUSF sachets), and had a maximum interval of 6 weeks



	Standard group	OptiMA group	Difference (95% CI)
<b>Intention-to-treat analysis</b>			
Number of patients	446	450	--
Favourable outcome*	282 (63%)	325 (72%)	-9.0% (-15.9 to -2.0)
Unfavourable outcome			
New episode of acute malnutrition resolved at 6 months	98 (22%)	96 (21%)	--
New episode of acute malnutrition unresolved at 6 months	37 (8%)	4 (1%)	--
Initial acute malnutrition episode unresolved at 6 months	12 (3%)	7 (2%)	--
Discontinued trial†	16 (4%)	17 (4%)	--
Death	1 (<1%)	1 (<1%)	--
<b>Per-protocol analysis‡</b>			
Number of patients	264	392	--
Favourable outcome*	161 (61%)	291 (74%)	-13.2% (-21.6 to -4.9)
Unfavourable outcome			
New episode of acute malnutrition resolved at 6 months	64 (24%)	93 (24%)	--
New episode of acute malnutrition unresolved at 6 months	27 (10%)	3 (1%)	--
Initial acute malnutrition episode unresolved at 6 months	11 (4%)	5 (1%)	--
Death	1 (<1%)	1 (<1%)	--

Data are n (%), unless stated otherwise. Acute malnutrition is defined as mid-upper-arm circumference <125 mm or nutritional oedema. \*Assessed 6 months after inclusion: child alive, not acutely malnourished (mid-upper arm circumference >125 mm, no bilateral nutritional oedema, and weight-for-height Z score >-3), and not having experienced any new episode of acute malnutrition throughout the 6-month observation period. †Family moved out of study area or children were lost to follow-up. ‡Per-protocol definition: minimum prescription of 4 weeks of ready-to-use therapeutic food, children received at least 90% of the total amount of ready-to-use therapeutic food they were supposed to receive as per protocol (appendix 2 p 2), or were prescribed ready-to-use supplementary food rations for a minimum of 4 weeks (ie, minimum of 28 ready-to-use supplementary food sachets), and a maximum interval of 6 weeks between any two visits in the 6-month follow-up.

**Table 2: Favourable outcome at 6 months (primary outcome)**

between any two visits in the 6-month follow-up. The OptiMA strategy was to be considered non-inferior to the standard strategy if the upper bound of the 95% CI for the difference between standard and OptiMA groups was lower than 10%, both in the ITT and PP analyses. Assuming a 6-month favourable outcome rate of 55% in the standard group and a one-sided type I error of 2.5%, we calculated that 772 participants would provide 80% power to demonstrate non-inferiority of the OptiMA strategy. The sample size was set at 887 participants to account for a loss to follow-up of 15%. Where non-inferiority was demonstrated, superiority analyses were planned to compare the OptiMA and standard groups in terms of primary and secondary endpoint rates. The OptiMA strategy was to be regarded as superior to the standard strategy for the primary endpoint if the upper bound of 95% CI difference between the standard and OptiMA groups was lower than 0%, both in the ITT and PP analyses. For the secondary endpoints analyses, we performed superiority analyses using Student's *t* test or Wilcoxon's test and  $\chi^2$  or Fisher's exact tests. We also did a time-to-failure Kaplan-Meier analysis and log-rank test to compare the probability of occurrence of nutritional improvement over time. Secondary analyses were done in the overall

1 populations, then stratified according to nutritional status at baseline (MUAC <115 mm or oedema vs MUAC  $\geq$ 115 mm without oedema), the threshold considered at higher risk of death by some authors,<sup>24</sup> by group. The stratified analyses were post hoc. For each secondary analysis, a *p* value of less than 0.05 was considered significant. We compared nutritional improvement rate at 12 weeks, the threshold routinely used as maximum length of RUTF and RUSF treatment in the Democratic Republic of the Congo, and at 16 weeks, the one used in some other countries, post hoc. All statistical analyses were done with the R software, version 4.1.2.

The trial was overseen by an independent data safety monitoring board and registered at ClinicalTrials.gov (NCT03751475).

#### Role of the funding source

The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

#### Results

Between July 22 and Dec 6, 2019, 912 children were randomly assigned to the trial, of whom 16 (2%) were excluded and 896 (98%) included in the ITT analysis (446 in the standard group and 450 in the OptiMA group; figure 1).

Baseline sociodemographic, anthropometric, and clinical characteristics were similar in both groups (table 1). The median age was 17 months (IQR 10–28), 450 (50%) children were girls, 312 (35%) had a MUAC of less than 115 mm, oedema, or both, and 468 (52%) had confirmed malaria. In the standard group, all children with severe acute malnutrition started RUTF and 65 (26%) of 446 children with moderate acute malnutrition started RUSF. In the OptiMA group, all children started RUTF.

During follow-up (appendix 2 p 3), two children died (one in each group), three were lost to follow-up (two in the standard group vs one in the OptiMA group), 30 moved out of the study area with their families (14 vs 16), and 861 completed the 6 months of follow-up (429 vs 432). Overall, there were 12 532 trial visits (6064 vs 6468), including 5221 visits at the trial centre (2122 vs 3099) and 7311 home visits (3942 vs 3369). During the trial, 882 (98%) of 896 caregivers of the children in the two groups were trained to detect acute malnutrition at home with MUAC bracelets.

In the ITT analysis, 282 (63%) children in the standard group and 325 (72%) children in the OptiMA group had a favourable outcome (difference -9.0%, 95% CI -15.9 to -2.0; table 2). In the PP analysis, 161 (61%) of 264 children in the standard group and 291 (74%) of 392 children in the OptiMA group had a favourable outcome (-13.2%, -21.6 to -4.9). The main cause of unfavourable outcomes was relapse, which occurred in 235 participants in the ITT population (135 in the



standard group vs 100 in the OptiMA group). Of these 235 episodes, 194 were resolved within 6 months (98 vs 96) and 41 were still unresolved at 6 months (37 vs four).

Compared with children in the standard group, children in the OptiMA group had increased weight gain, MUAC gain, and height gain between inclusion and 6 months, which resulted in higher WAZ and HAZ scores at 6 months (table 3). The median time to reach nutritional improvement was 8 weeks (IQR 5–12) in the standard group and 5 weeks (3–8) in the OptiMA group (p<0.0001). The probability of reaching nutritional improvement by week 12 was 64.3% (95% CI 59.5–68.5) in the standard group and 87.0% (83.4–89.8) in the OptiMA group (log-rank p<0.0001, figure 2A). 16-week data are shown in table 3.

In the standard group, 315 (71%) of 446 children received RUTF, RUSF, or both, with a median of 133 (IQR 65–84) sachets received. In the OptiMA group, all children received RUTF, with a median of 64 (47–98) sachets received (table 3). Consequently, the overall cost and number of sachets were higher in the standard group (45 637 sachets, US\$12 753) than in the OptiMA group (37 035 sachets, \$10 374; appendix 2 p 4), despite the number of children treated being 29% higher in the OptiMA group.

The results of the analysis comparing the rates of primary and secondary endpoints in the standard and OptiMA groups, separating children with MUAC of less than 115 mm or oedema (severe stratum based on MUAC) at baseline from those with a baseline MUAC of 115 mm or more and no oedema (moderate stratum based on MUAC) are shown in appendix 2 (pp 5–9). Significant differences between the standard and OptiMA groups for the rate of favourable outcome were found in both strata (severe 59% vs 70%, p=0.0005; moderate 65% vs 73%, p=0.0048), because a higher rate of new episodes of acute malnutrition was observed in the standard group compared with the OptiMA group. There was a significant difference in terms of time to nutritional improvement, however, between the severe and moderate strata in the standard and OptiMA groups. In the severe stratum, the median time to reach nutritional improvement was 6 weeks (IQR 5–10) in the standard group versus 7 weeks (5–10) in the OptiMA group (p=0.74); the probability of reaching nutritional improvement by week 12 was 77.2% (95% CI 69.5–82.9) versus 78.2% (70.4–83.9; log-rank p=0.79; figure 2B). In the moderate stratum, the median time to reach nutritional improvement was 9 weeks (5–13) in the standard group versus 4 weeks (3–6) in the OptiMA group (p<0.0001), and the probability of reaching nutritional improvement by week 12 was 57.3% (51.2–62.7) versus 91.5% (87.5–94.1; log-rank p<0.0001, figure 2C). Between inclusion and 6 months, children with moderate acute malnutrition at inclusion according to the WHO definition (ie, those with a MUAC between 115 and 124 mm, WHZ score between –3 and

–2, or both) were more likely to deteriorate to severe acute malnutrition in the standard group compared with the OptiMA group (40 [16%] of 246 children vs 12 [5%] of 252 children; p=0.0001; appendix 2 pp 10–11).

## Discussion

Our primary hypothesis was that the OptiMA strategy for children with moderate or severe acute malnutrition would be non-inferior to the standard strategy currently applied in the Democratic Republic of the Congo, but we showed

	Standard group (n=446)	OptiMA group (n=450)	p value
<b>Anthropometric parameters at 6 months</b>			
Height, cm	74.8 (69.0 to 80.9)	74.0 (68.8 to 81.0)	0.71
Weight, kg	9.0 (8.0 to 10.3)	9.0 (8.0 to 10.5)	0.51
MUAC, mm	130 (126 to 135)	131 (128 to 135)	0.050
<125	54 (12%)	18 (4%)	<0.0001
<115	5 (1%)	6 (1%)	1.00
WHZ score	–0.4 (–1.2 to 0.5)	–0.2 (–0.9 to 0.6)	0.046
<–3	5 (1%)	2 (0.4%)	0.29
<–2	43 (10%)	36 (8%)	0.45
WAZ score*	–2.3 (–3.1 to –1.5)	–2.0 (–2.8 to –1.4)	0.0032
<–3*	119 (27%)	81 (18%)	0.0022
<–2*	259 (59%)	219 (49%)	0.0049
HAZ score*	–3.8 (–4.7 to –2.9)	–3.6 (–4.5 to –2.6)	0.024
<–3*	313 (71%)	289 (65%)	0.057
<–2*	393 (89%)	383 (86%)	0.17
<b>Change in anthropometric parameters between inclusion and 6 months</b>			
Weight gain, g	1600 (1000 to 2200)	1700 (1200 to 2400)	0.0035
MUAC gain, mm	12 (8 to 16)	13 (9 to 18)	0.016
Height gain, cm	1.9 (1.3 to 3.2)	2.0 (1.5 to 3.3)	0.015
Daily weight gain†, g/kg per day	1.1 (0.7 to 1.6)	1.3 (0.8 to 1.9)	0.0025
Weekly MUAC gain, mm per week	0.5 (0.3 to 0.6)	0.5 (0.3 to 0.7)	0.020
<b>Nutritional improvement‡</b>			
Time to reach nutritional improvement by 6 months‡, weeks	8 (5 to 12)	5 (3 to 8)	<0.0001
Children who reached nutritional improvement by 12 weeks	284 (64%)	386 (86%)	<0.0001
Improvement by 16 weeks			
Children with improvement	334 (75%)	413 (92%)	<0.0001
Children alive with no improvement	106 (24%)	29 (6%)	–
Defaulted§	5 (1%)	7 (2%)	–
Deceased	1 (<1%)	1 (<1%)	–
<b>Nutritional treatment distributed</b>			
Children receiving RUTF, RUSF, or both	315 (71%)	450 (100%)	<0.0001
Amount of RUTF or RUSF distributed¶, sachets	133 (65 to 184)	64 (47 to 98)	<0.0001
RUTF or RUSF treatment duration¶, days	49 (35 to 70)	42 (35 to 70)	0.27
Children receiving RUTF	238 (53%)	450 (100%)	<0.0001
Amount of RUTF distributed  , sachets	147 (120 to 210)	64 (47 to 98)	<0.0001
RUTF treatment duration  , days	56 (42 to 77)	42 (35 to 70)	<0.0001
Children receiving RUSF	94 (21%)	0	–
Amount of RUSF distributed**, sachet	30 (15 to 30)	0	–

(Table 3 continues on next page)

	Standard group (n=446)	OptiMA group (n=450)	p value
(Continued from previous page)			
RUSF treatment duration**, days	15 (0 to 16)	0	--
<b>Hospitalisation during follow-up</b>			
Children with at least one follow-up visit with indication for reference to hospital	59 (13%)	83 (18%)	0.046
Main reason for reference to hospital: stagnant or weight loss	42 (71%)	62 (75%)	0.66
Children hospitalised at least once	32 (7%)	43 (10%)	0.24
Main diagnosis			0.43
Malaria or respiratory infection†	24 (75%)	26 (61%)	
Stagnant or weight loss†	4 (13%)	6 (14%)	--
Other diagnosis†	3 (9%)	10 (23%)	--
Vital prognosis engaged†	1 (3%)	1 (2%)	--
MUAC‡, mm	110 (105 to 115)	115 (106 to 120)	0.037
80≥MUAC<115‡	27 (84%)	25 (58%)	0.029
115≥MUAC<180‡	5 (16%)	18 (42%)	--
Nutritional oedema‡	2 (6%)	1 (2%)	0.57
Length of therapeutic milk F75 received‡, days	3 (2 to 4)	2 (2 to 3)	0.21
Length of therapeutic milk F100 received‡, days	1 (1 to 4)	2 (1 to 2)	0.78
Length of RUTF received‡, days	3 (3 to 6)	4 (2 to 5)	0.97
MUAC at the end of hospitalisation‡, mm	115 (110 to 120)	116 (112 to 122)	0.18
Length of hospitalisation‡, days	5 (4-7)	5 (3 to 6)	0.28
<small>Data are median (IQR) or n (%). HAZ=height-for-age Z. MUAC=mid-upper arm circumference. RUSF=ready-to-use supplementary food. RUTF=ready-to-use therapeutic food. WAZ=weight-for-age Z. WHZ=weight-for-height Z. *11 children aged more than 59 months were excluded from this analysis. †Calculated at first hospitalisation of the 75 children hospitalised at least once (32 in the standard group and 43 in the OptiMA group). ‡Improvement of the initial acute malnutrition episode (MUAC≥125 mm without oedema during two consecutive follow-up visits with a maximum of 15 days between them); 818 children (386 in the standard group and 432 in the OptiMA group) reached nutritional improvement by 6 months. §Children who defaulted did not recover and withdrew from trial follow-up before 12 weeks. ¶Calculated among children receiving RUTF, RUSF, or both.   Calculated among children receiving RUTF. **Calculated among children receiving RUSF.</small>			

**Table 3: Secondary endpoints (intention-to-treat analysis)**

that the OptiMA strategy was superior to the standard strategy, with a 9% higher rate of favourable outcome. Secondary analyses showed that the OptiMA strategy also shortened the time to nutritional improvement and reduced the amount and cost of treatment needed.

We report a low coverage of moderate acute malnutrition supplementation with RUSF in the standard group. This finding reflects real-life conditions of nutritional programming, where funding for moderate acute malnutrition is separate from severe acute malnutrition programmes, is often limited to conflict zones or zones assessed as more food insecure, and is routinely provided for shorter intervention periods than severe acute malnutrition. This trial was nested in an emergency programme, in which the European Civil Protection and Humanitarian Aid Operations funded RUTF through the non-governmental organisation ALIMA, whereas the World Food Programme funded RUSF through another non-governmental organisation. We conducted a pragmatic trial to evaluate the OptiMA

strategy against these standard field operating conditions.

Our results suggest that an integrated strategy allowing the same operator to treat both severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition at the same time and optimising the distribution of supplementation products could benefit more children.

Our study was conducted at community level and has several strengths. First, despite the challenging post-conflict context and complex, landlocked, rural environment, the retention in follow-up and compliance to protocol were excellent, in terms not only of the nutritional intervention tested under this trial but also associated measures, such as administration of vitamin A, anthelmintic drugs, and amoxicillin. The involvement of community representatives and of health workers, and the frequency of home visits are likely to have contributed to the low default rate and allowed us to use individual randomisation, which was preferable to cluster randomisation when it can be conducted in such conditions.

Second, we monitored the children for 6 months—ie, approximately 4 months longer than the mean time to recovery. We were thus able to compare rates of relapse between the two strategies. The rate of relapse into acute malnutrition being higher in the standard group confirmed that the OptiMA strategy was more effective than the standard strategy after the initial weeks of nutritional intervention.

Third, we compared a strategy that combined treatment of moderate acute malnutrition and severe acute malnutrition in a single programme using a single product, with the current standard strategy separating the treatment of moderate acute malnutrition and severe acute malnutrition into two different programmes using different nutritional products. In our study, all children with severe acute malnutrition in both groups were given RUTF, whereas the percentage of children with moderate acute malnutrition who were given RUSF or RUTF was 47% in the standard group and 100% in the OptiMA group (RUTF only). These findings are a reflection of a current global situation where moderate acute malnutrition programmes are partially functional, resulting in very low moderate acute malnutrition treatment coverage. In this study, 16% of children with moderate acute malnutrition in the standard group deteriorated to severe acute malnutrition within 6 months, compared with 5% in the OptiMA group. These children then require more intensive RUTF supplementation. This standard group rate is higher than the 9.3% of children with moderate acute malnutrition in a study in Ethiopia,<sup>25</sup> who received no supplementation and deteriorated to severe acute malnutrition. The findings suggest that the OptiMA strategy not only allows more children to be successfully treated but might also prevent severe acute malnutrition cases from developing.

Finally, the overall cost of RUTF—a major cost driver in malnutrition treatment programmes—in the OptiMA

group was 19% lower than the combined cost of RUTF and RUSF in the standard group (\$10 374 vs \$12 753). In addition to the individual benefits for children in terms of a higher rate of favourable outcome, the OptiMA strategy appears to hold major advantages from a programming perspective as it allows more children to access treatment at a lower cost.

Our findings are consistent with those of other recent studies. The CompAS study,<sup>26</sup> a cluster randomised trial in South Sudan and Kenya, used similar MUAC and oedema criteria for admission and exit of nutritional programme, and another simplified reduced dose regimen for RUTF (two sachets per day for children with MUAC <115 mm or oedema, one sachet per day for children with MUAC between 115 mm and 125 mm). This strategy was shown to be non-inferior to the standard protocol in terms of recovery; there was no difference in terms of death, time to recovery, or average daily weight gain among children who recovered; and better overall cost-effectiveness.<sup>26</sup> An earlier cluster randomised trial in Sierra Leone,<sup>27</sup> which tested a similar MUAC and oedema programme with a weight-based reduced RUTF dose regimen against the national protocol, with separate foods for children with severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition, found similar recovery rates in both groups and lower RUTF costs in the intervention group. Non-inferiority was also demonstrated in a randomised controlled trial in Burkina Faso, which tested a reduced RUTF dosage regimen for children who met the current WHO definition of severe acute malnutrition.<sup>26</sup> At 6 months, we found significantly better weight and height gain with the OptiMA strategy but similar median weight and median height between both groups. Indeed, children allocated to the standard group were slightly older at baseline. It is, therefore, not surprising that we observed no significant difference in crude median and height between both groups but better WAZ and HAZ scores in the OptiMA group. Of note, the number of children achieving MUAC of 125 mm or larger for 2 weeks by week 12, daily weight gain, and RUTF consumption in our trial were similar to those found in an earlier single-arm proof-of-concept trial conducted in Burkina Faso.<sup>19</sup> In terms of rates of new episodes of acute malnutrition, comparisons with other studies are difficult due to variations in the definition of new acute malnutrition episodes and relapse.<sup>27</sup> However, two studies comparing the incidence of relapse after treatment with different reduced RUTF dosage strategies compared with standard protocols found similar rates of severe acute malnutrition relapse across both groups.<sup>15,28</sup>

Our study had some limitations. First, the study was open label, which could introduce bias. However, a review of 146 meta-analyses that included 1346 trials with a wide range of interventions and outcomes concluded that there was little evidence of bias in open-label trials that compared objectively assessed outcomes.<sup>29</sup> We

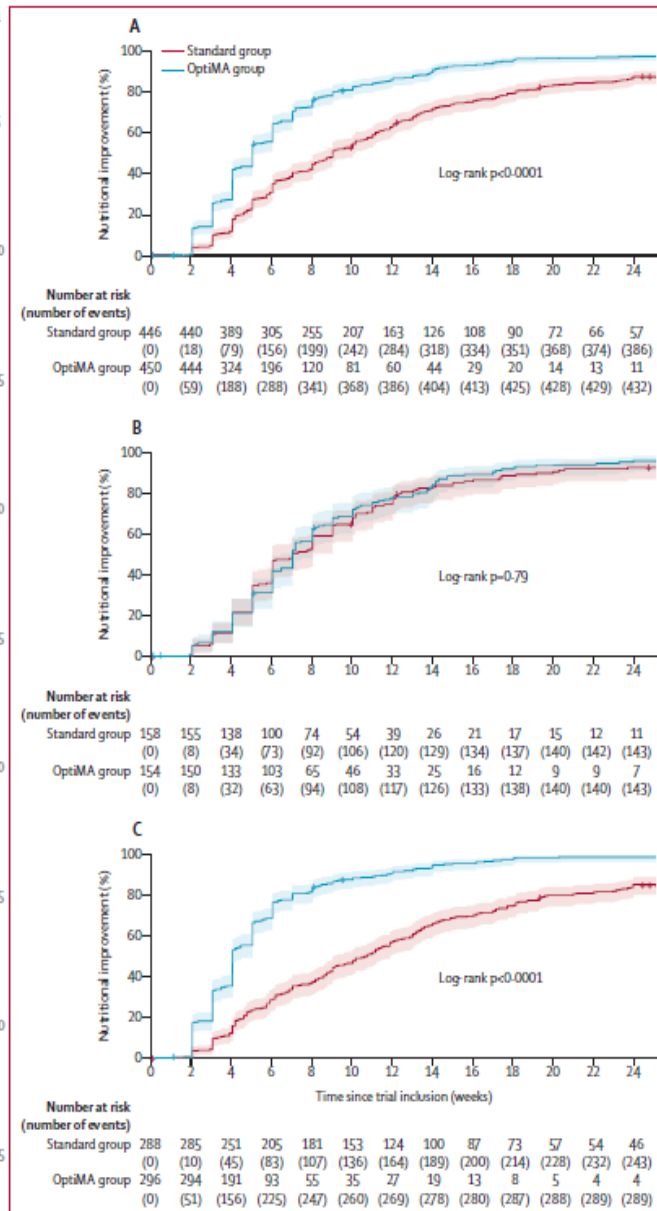


Figure 2: Cumulative probability of reaching nutritional improvement (MUAC  $\geq$  125 mm and no oedema) during two consecutive visits according to randomisation groups (n=896)

(A) Overall population. (B) Children with MUAC of less than 115 mm or oedema at baseline. (C) Children with MUAC of 115 mm or larger and no oedema at baseline. MUAC—mid-upper-arm circumference.

believe our primary outcome combining survival and anthropometric measurements was objectively assessed. Moreover, this was a pragmatic trial assessing a new intervention in real-life conditions, which include the perception of a new intervention by caregivers. However,



we cannot entirely exclude the possibility that the open status might have affected the assessment of the efficacy and safety outcomes, and the ongoing management of the children. Second, randomisation does not 100% prevent confounding bias, even if it generally ensures that the groups are comparable. Potential confounders might be residual and concern variables that might not have been recorded during the study. Third, the definitions of adherence that we used in the PP analysis differed between the two groups. Basing these groups on postrandomisation behaviours might create biases. Fourth, we decided a priori that statistical tests made for the secondary analysis would not be adjusted for multiplicity. Multiple tests might lead to increase in type I error, and should therefore be interpreted with caution. Fifth, even if there are true benefits of the OptiMA strategy in terms of weight gain, it might not replete the children in terms of key micronutrients important for haemopoiesis and brain development. Further studies should explore this point. Sixth, the pattern of acute malnutrition, including the proportion of children with moderate acute malnutrition and severe acute malnutrition and the frequency of oedema, differs across geographical areas. It might not be appropriate, therefore, to generalise our conclusions for all contexts. A three-arm trial comparing the CompAS, OptiMA, and national standard strategies is underway in Niger (NCT04698070)<sup>30</sup> and will allow not only for testing the OptiMA strategy in another context but also for putting it in perspective with the CompAS strategy. Finally, only part of the population 30 meeting the current WHO definition of moderate acute malnutrition and severe acute malnutrition was included in the trial. Children with MUAC of 125 mm or larger and WHZ score between -3 and -2 (meeting the definition of moderate acute malnutrition) and those with MUAC of 125 mm or larger and WHZ score of less than -3 (meeting the definition of severe acute malnutrition) were not eligible for randomisation. However, WHZ score measurement was part of the screening process for the prerandomisation phase, and children with a MUAC of 125 mm or larger and WHZ score of less than -3 represented a very small fraction (19 [2%] of 981 children) of the overall population of children with acute malnutrition.

In conclusion, the OptiMA malnutrition treatment 45 protocol was superior to the current Democratic Republic of the Congo national protocol in terms of favourable outcomes at 6 months after inclusion. Compared with the national protocol, OptiMA treated 29% more children using 19% less RUTF and RUSF, with significantly better weight and MUAC gain over 6 months. This study therefore suggests that it is safe, feasible, and beneficial to treat children with a MUAC of less than 125 mm or oedema with RUTF as a single nutritional supplement, adapting the initial dosage to the degree of acute malnutrition by progressively decreasing the dose as 55 MUAC and weight increase. These findings could have

substantial individual and public health implications, especially at this time when disruptions caused by COVID-19 could simultaneously increase the burden of acute malnutrition and reduce treatment coverage.<sup>31</sup>

#### Contributors

SS and RB developed the clinical and methodological study concept. RB, CC, XA, DG, MD, AA, KP, and SS designed the study methodology and wrote the protocol. CC, VH, HB, RA, and MK coordinated the study teams. LIB, BKT, TT, and GTS coordinated the Ministry of Health of the Democratic Republic of the Congo staff working in the trial. CC, VH, HB, LIB, GTS, AK, CY, and RB organised and supervised data collection. CY created the software tool for randomisation and developed the database. CC, DG, XA, SS, and RB developed the statistical analysis strategy. CC performed the statistical analysis and all coauthors interpreted the results. CC wrote the first draft of the manuscript with substantial input from KP, SS, XA and RB. SS and RB were primarily responsible for the final content of the manuscript. All authors critically reviewed the first draft and made substantial writing contributions to the development of the final manuscript. All authors had full access to all the data in the study. DG and RB verified the underlying data of the study. The principal investigators (RB and SS) had final responsibility for the decision to submit the manuscript for publication.

#### Declaration of interests

KP serves on the Social Purposes Advisory Commission of NutriSet, a main producer of lipid-based nutrient supplement products. All other authors declare no competing interests.

#### Data sharing

A data sharing plan is available in the corresponding registry record. In accordance with the International Committee of Medical Journal Editors, the data generated by the trial will be made available starting 6 months and ending 36 months following the Article publication. After this timepoint, the data will be available upon request to the corresponding author to researchers who can demonstrate a methodologically sound proposal and whose proposed use of the data has been approved by an independent review committee.

#### Acknowledgments

The study was primarily supported by the Innocent Foundation (London, UK, grant number ALIMA-2018-DRC) and received additional funding from the European Commission through the European Civil Protection and Humanitarian Aid Operations (ECHO, Brussels, Belgium, grant number ECHO/COD/BUD/2018/91023). This document covers humanitarian aid activities implemented with the financial assistance of the EU. The views expressed herein should not be taken, in any way, to reflect the official opinion of the EU, and the European Commission is not responsible for any use that might be made of the information it contains. We thank the caregivers and children who participated in the study. We also thank the ALIMA operational team in the Democratic Republic of the Congo who managed the trial and the nutrition programme on a day-to-day basis. We thank the Ministry of Health of the Democratic Republic of the Congo through the commitment of key representatives from the Kamuesha Health Zone and the National Nutrition Programme. We acknowledge the implementing partners of the Interagency Nutrition Cluster Kasai Province, in particular representatives from UNICEF and the World Food Programme. We also thank Valérie Journot (INSERM UMR 1219, Bordeaux, France) and Clotilde Levy-Marchal (ALIMA, Paris, France) for advising the study team on the trial methodology, and Aurélie Beuscart and Sophie Karcher (INSERM UMR 1219, Bordeaux, France) for advising the study team on data management and information technology procedures. This study was developed as part of the Clinical and Operational Research Alliance (CORAL). The aim of this research platform is to develop high-quality innovative and transformative research programmes through a partnership between scientists from the research institute INSERM (Institut National de la Santé et la Recherche Médicale, Bordeaux, France, and Abidjan, Côte d'Ivoire) and the humanitarian organisation ALIMA (Paris, France, and Dakar, Senegal), primarily on improving maternal and child health outcomes. A board of directors defines the scientific policy of the CORAL partnership, along

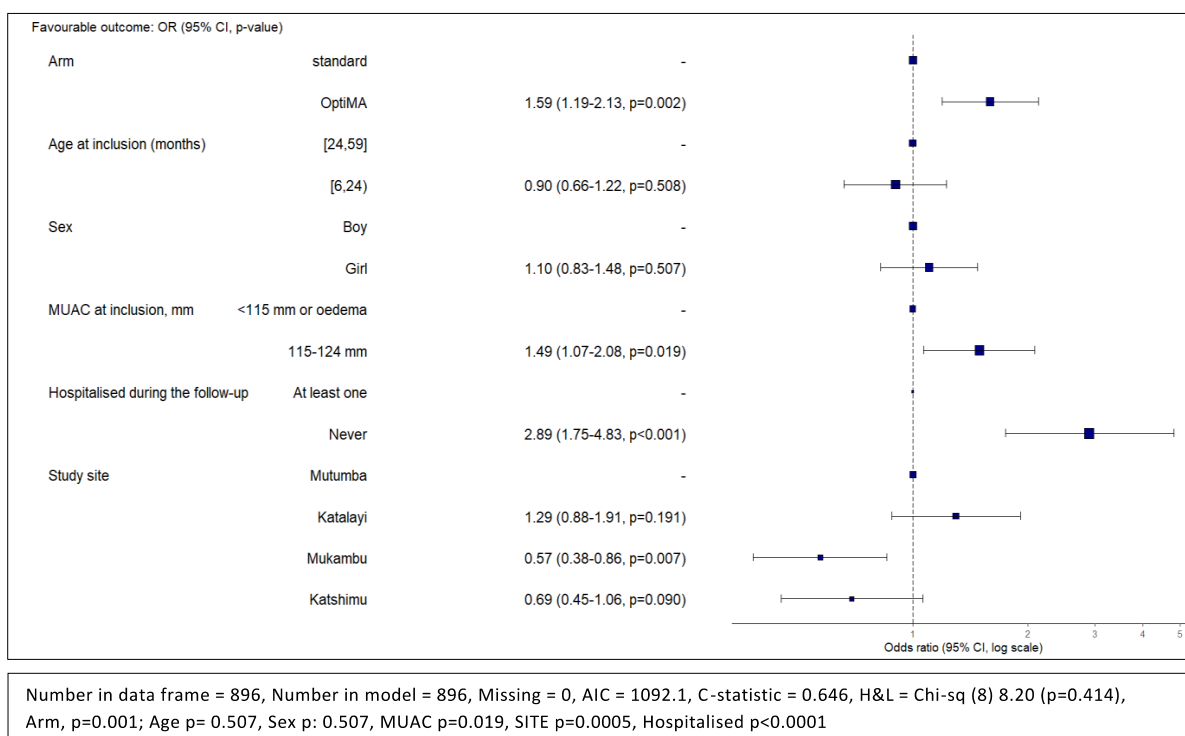
with the supervision of research projects and dissemination of results. It consists of senior representatives from both ALIMA and INSERM: Renaud Beccques (INSERM, Bordeaux, France), Susan Shepherd (ALIMA, Dakar, Senegal), Augustin Augier (ALIMA, Paris, France), Mounount Kinda (ALIMA, Dakar, Senegal), Marie Jaspard (ALIMA and INSERM, Abidjan, Côte d'Ivoire), Claire Levy-Marchal (ALIMA, Paris, France), and Xavier Anglaret (INSERM, Bordeaux, France, and Abidjan, Côte d'Ivoire). The CORAL research platform meets annually with an external scientific advisory board to review projects and strategic orientation. Finally, we thank the members of the data safety monitoring board for the OptiMA-DRC trial: Yves Martin-Prevel (chair, French National Institute for Sustainable Development, MoISA team, University of Montpellier, Montpellier, France), Mathew Goldron (Epicentre, New York, NY, USA), and Karla Castebon (statistician, School of Public Health, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium).

#### References

- 1 UNICEF, WHO, World Bank Group. Levels and trends in child malnutrition. Key findings of the 2020 edition. Geneva: World Health Organization, 2020.
- 2 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; **382**: 427–51.
- 3 UNICEF. UNICEF DRC humanitarian situation report March, 2018. <https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/unicef-drc-humanitarian-situation-report-march-2018> (accessed Feb 22, 2022).
- 4 No Wasted Lives. Accelerating action for children with acute malnutrition. 2018. <https://suatc1.squarespace.com/suatc/58da81cd1758e39ca705526/t/5a7ad8171c10b8aa3b4462f1518002053092/No+Wasted+Lives+Brochure+2018.pdf> (accessed Feb 22, 2022).
- 5 No Wasted Lives Coalition. The state of acute malnutrition. <https://acuemalnutrition.org/en/countries> (accessed Feb 22, 2022).
- 6 World Bank Group, Shekar M, Kaktetek J, Eberwein JD, Walters D. An investment framework for nutrition: reaching the global targets for stunting, anaemia, breastfeeding, and wasting. Washington, DC: The World Bank, 2017.
- 7 Rogers E, Myatt M, Woodhead S, Guerrero S, Alvarez JL. Coverage of community-based management of severe acute malnutrition programmes in twenty-one countries, 2012–2013. *PLoS One* 2015; **10**: e0128666.
- 8 Briand A, Matre B, Fomatne O, Garenne M. Mid-upper arm circumference and weight-for-height to identify high-risk malnourished under-five children. *Matern Child Nutr* 2012; **8**: 130–33.
- 9 Goossens S, Bekele Y, Yun O, Hartzl G, Ouannes M, Shepherd S. Mid-upper arm circumference based nutrition programming: evidence for a new approach in regions with high burden of acute malnutrition. *PLoS One* 2012; **7**: e49320.
- 10 Roberfroid D, Hammami N, Lachat C, et al. Utilization of mid-upper arm circumference versus weight-for-height in nutritional rehabilitation programmes: a systematic review of evidence. Geneva: World Health Organization, 2013.
- 11 Bitms P, Dale N, Hoq M, Banda C, Myatt M. Relationship between mid upper arm circumference and weight changes in children aged 6–59 months. *Arch Public Health* 2015; **73**: 1–10.
- 12 Ale FGB, Phelan KPQ, Issa H, et al. Mothers screening for malnutrition by mid-upper arm circumference is non-inferior to community health workers: results from a large-scale pragmatic trial in rural Niger. *Arch Public Health* 2016; **74**: 38.
- 13 Isanaka S, Menzies NA, Sayyad J, Ayoola M, Grats RF, Doyon S. Cost analysis of the treatment of severe acute malnutrition in west Africa. *Matern Child Nutr* 2017; **13**: e12398.
- 14 Chase RP, Kerac M, Grant A, et al. Acute malnutrition recovery energy requirements based on mid-upper arm circumference: secondary analysis of feeding program data from 5 countries. Combined Protocol for Acute Malnutrition Study (ComPAS) Stage 1. *PLoS One* 2020; **15**: e0230452.
- 15 Kangas ST, Salpéteur C, Nikitéma V, et al. Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: a randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. *PLoS Med* 2019; **16**: e1002882.
- 16 Chen RY, Mostafa I, Hibberd MC, et al. A microbiota-directed food intervention for undernourished children. *N Engl J Med* 2021; **384**: 1517–28.
- 17 Maust A, Koroma AS, Abla C, et al. Severe and moderate acute malnutrition can be successfully managed with an integrated protocol in Sierra Leone. *J Nutr* 2015; **145**: 2604–09.
- 18 Bailey J, Opondo C, Leltjeld N, et al. A simplified, combined protocol versus standard treatment for acute malnutrition in children 6–59 months (ComPAS trial): a cluster-randomized controlled non-inferiority trial in Kenya and South Sudan. *PLoS Med* 2020; **17**: e1003192.
- 19 Daures M, Phelan K, Issoufou M, et al. New approach to simplifying and optimizing acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr* 2020; **123**: 756–67.
- 20 Defoury I, Seroux G, Abdelkader I, Hartzl G. Management of moderate acute malnutrition with RUTF in Niger. *Food Exchange* 2007; **31**: 2.
- 21 Cazes C, Phelan K, Hubert V, et al. Simplifying and optimizing management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo. *BMJ Open* 2020; **10**: e041213.
- 22 World Food Programme. Evaluation approfondie de la sécurité alimentaire en situation d'urgence dans les provinces du Kasai, Kasai central, Kasai oriental, Lomami et du Sankuru, République Démocratique du Congo. 2017. <https://docs.wfp.org/api/documents/WFP-0000023449/download/> (accessed Feb 22, 2022).
- 23 Action Contre la Fam. Résumé exécutif des résultats clés de l'enquête nutritionnelle et de mortalité rétrospective. Aires de santé affectées par la crise humanitaire dans les zones de santé de Kalonda Ouest et Kamuesha, Province Kasai, RDC. 2017. [https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/acf\\_kasai-smars\\_resume\\_executif\\_kalonda\\_ouest-kamuesha\\_2017.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/acf_kasai-smars_resume_executif_kalonda_ouest-kamuesha_2017.pdf) (accessed Feb 22, 2022).
- 24 Myatt M, Khara T, Dolan C, Garenne M, Briand A. Improving screening for malnourished children at high risk of death: a study of children aged 6–59 months in rural Senegal. *Public Health Nutr* 2019; **22**: 862–71.
- 25 James P, Sadler K, Wondafrash M, et al. Children with moderate acute malnutrition with no access to supplementary feeding programmes experience high rates of deterioration and no improvement: results from a prospective cohort study in rural Ethiopia. *PLoS One* 2016; **11**: e0153530.
- 26 Kangas ST, Salpéteur C, Nikitéma V, et al. Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: a randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. *PLoS Med* 2019; **16**: e1002882.
- 27 Schaefer R, Mayberry A, Briand A, et al. Relapse and regression to severe wasting in children under 5 years: a theoretical framework. *Matern Child Nutr* 2021; **17**: e13107.
- 28 Leltjeld N, Masyoki E, Adongo SW, et al. Relapse and post-discharge body composition of children treated for acute malnutrition using a simplified, combined protocol: a nested cohort from the ComPAS RCT. *PLoS One* 2021; **16**: e0245477.
- 29 Wood L, Egger M, Glund LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; **336**: 601–05.
- 30 Daures M, Hten J, Phelan K, et al. Simplifying and optimizing management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a 3 arms community-based individually randomised controlled trial in decentralised Niger. *Trials* 2022; **23**: 89.
- 31 Roberson T, Carver ED, Chou VB, et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health* 2020; **8**: e901–08.

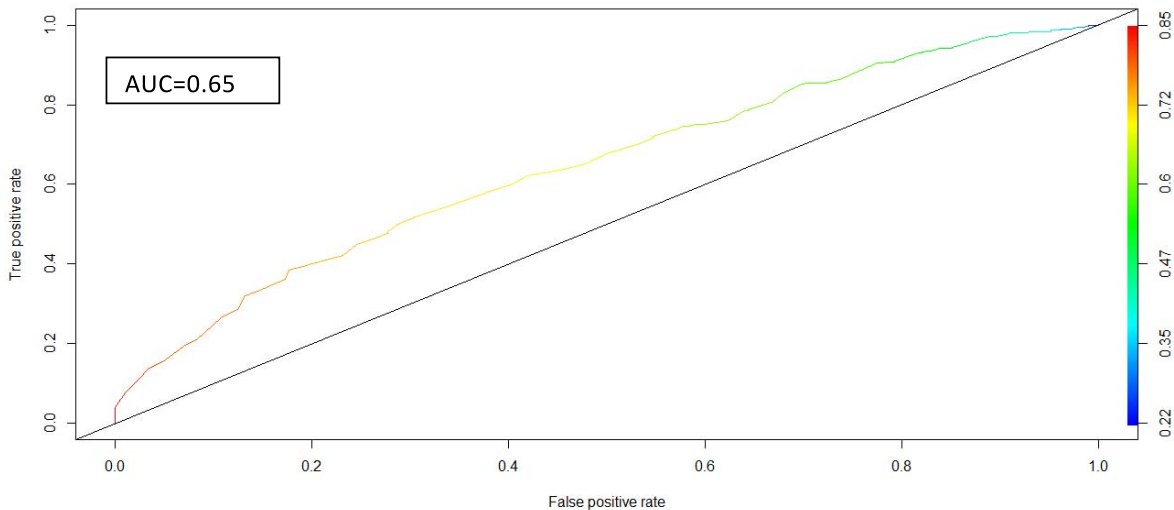
## 2. Les facteurs associés au critère de jugement principal

La recherche des facteurs associés à la variable dépendante « Favorable outcome » à 6 mois a été réalisée par le biais d'une analyse univariée et multivariée selon la méthode de régression logistique. Un seuil conservateur de 20% a été utilisé pour sélectionner les variables initiales à introduire dans le modèle initial. Les interactions entre la variable d'exposition principale et les autres variables d'exposition ont été recherchées. L'hypothèse de linéarité du Logit pour choisir la classe des variables quantitatives et la colinéarité entre les variables explicatives potentiellement liées ont été vérifiées. Une procédure de pas à pas descendante a été effectuée pour tenir compte des phénomènes de modification d'effet ou de confusion. Les variables, « âge », « sexe » et « site » ont été maintenues tout au long de processus et dans le modèle final, quel que soit la valeur de leur p-valeur (p). Les variables avec un  $p < 0,05$  ont été retenues dans le modèle final. L'adéquation du modèle a été testée par le « goodness of fit test » de Hosmer et Lemeshow. La qualité et les performances de prédiction di modèle final ont été évalués le score AUC (Area Under the Curve) de la courbe ROC (ROC=receiver operating characteristic) du modèle. Cette analyse a été faite parmi la population des 896 enfants inclus dans les analyses en ITT. Les résultats de l'analyse du modèle univariée sont présentées **Annexe 19** et le modèle final de l'analyse multivariée **Figure 36**.



**Figure 36 : Facteurs associés au critères de jugement principal (N=896)**





**Figure 37** Courbe ROC du modèle multivarié sur le succès à 6 mois post-inclusion

L'analyse multivariée finale sur les facteurs associés au succès (ou « favorable outcome ») à 6 mois post-inclusion confirme la supériorité du bras OptiMA sur le bras standard (Ora: 1.59, IC95% 1.19-2.13), ajusté sur l'âge et le sexe, la valeur du PB à l'inclusion, l'aire de santé de résidence (=SITE) et le fait d'avoir été hospitalisé ou non.

Les enfants du bras OptiMA avec un PB compris entre 115 et 124 mm à l'inclusion plutôt qu'un PB < 115 mm, n'ayant jamais été hospitalisé étaient plus susceptibles d'être en succès à 6 mois comparés aux enfants du bras standard du même sexe et de la même tranche d'âge (6-23 ou 24-59 mois). Les enfants de l'aire de santé de Mukambu étaient moins susceptibles d'être en succès que les enfants résidant dans les autres aires de santé. On constate la même tendance pour les enfants de Katshimu bien que non significative dans le modèle.

Ce constat sur la différence de succès selon le site nous a conduit à comparer les caractéristiques des enfants à inclusion, de suivi dans l'essai et à la sortie de l'essai. Cette description ne permet de tirer des conclusions mais voici cependant les principaux constats :

- Les enfants de Mukambu étaient en moyenne plus âgés (25 mois versus 19-20 mois) que dans les autres sites, avec en corollaire un poids moyen et une taille moyenne plus élevés à l'inclusion.
- A l'inclusion, la proportion d'enfants MAS (définition OMS) est de 53% à Mutumba, 45% à Katalayi, 44% et 27% à Katshimu.
- Katshimu se distingue par une part plus faible d'enfants avec un PB < 115 mm ou des œdèmes (17%) versus 36% à Mukambu, 38% à Mutumba et 41% à Katalayi. La proportion d'œdèmes était plus élevée à Mutumba (17%) et à Mukambu (14%) par rapport aux deux autres sites (1%).

- On trouve plus d'enfants vivant à + de 14 km du centre de santé à Mukambu 21% (n=39) versus 11% à Katalayi, 8% à Katshimu et 6% à Mutumba.
- Katshimu et Mukambu se caractérisent par des taux d'indication d'hospitalisation pour chute de poids ou poids stagnants plus élevés (26% et 19% vs 7% et 4%). Katshimu compte le taux d'hospitalisation le plus élevé des 4 sites (15%) mais la moyenne du PB à la 1ère hospitalisation était plus élevée pour les enfants de Katshimu (120 mm versus 110 mm pour les enfants des autres sites).
- Les taux de succès sont les plus bas à Katshimu (62%) et Mukambu (59%) versus Katalayi (74%) et Mutumba (71%). La survenue d'un nouvel épisode de malnutrition était plus fréquente à Katshimu (29%) et Mukambu (27%) par rapport à Katalayi (19%) et Mutumba (17%).
- A Katshimu, 13% des enfants ont fait 2 rechutes ou plus et 7% à Mukambu, 6% à Mutumba et 4% à Katalayi.
- Les quantités totales moyenne d'ATPE/ASPE fournies par enfant étaient plus élevées à Mukambu (111 sachets) puis Katshimu (98 sachets), Katalayi (83 sachets) et Katshimu (77 sachets). Les durées moyennes de traitement par RUTF sont plus élevées à Mukambu et Katshimu (53 jours) comparé à Katalayi (43 jours) et Mutumba (40 jours).
- La moyenne du gain de poids total est le plus élevé à Katshimu (1983 g) puis Mukambu (1790g), Katalayi et Mutumba (1600g environ).
- En terme de sécurité et de diversité alimentaire, la situation était meilleure à Mukambu et Mutumba

**Tableau 15.**

**Tableau 15. Score de sécurité et de diversité alimentaires dans les aires de santé de l'essai**

	Katshimu N=75		Mukambu N=39		Katalayi N=95		Mutumba N=63	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Diet diversity (child)</b>								
1-2	48	(80)	19	(49)	80	(90)	36	(58)
3-4	12	(20)	20	(51)	9	(10)	26	(42)
NA§	15		0		6		62	
<b>Household hunger score</b>								
Little to no hunger	3	(4)	19	(49)	2	(2)	40	(64)
Moderate	63	(84)	20	(51)	13	(14)	23	(36)
Severe	9	(12)	0	(0)	80	(84)	0	(0)
<b>HFIAS</b>								
Median [EIQ]	13 [11.5-14.5]		8 [5.5-14]		25 [24-25]		7 [5-8.5]	

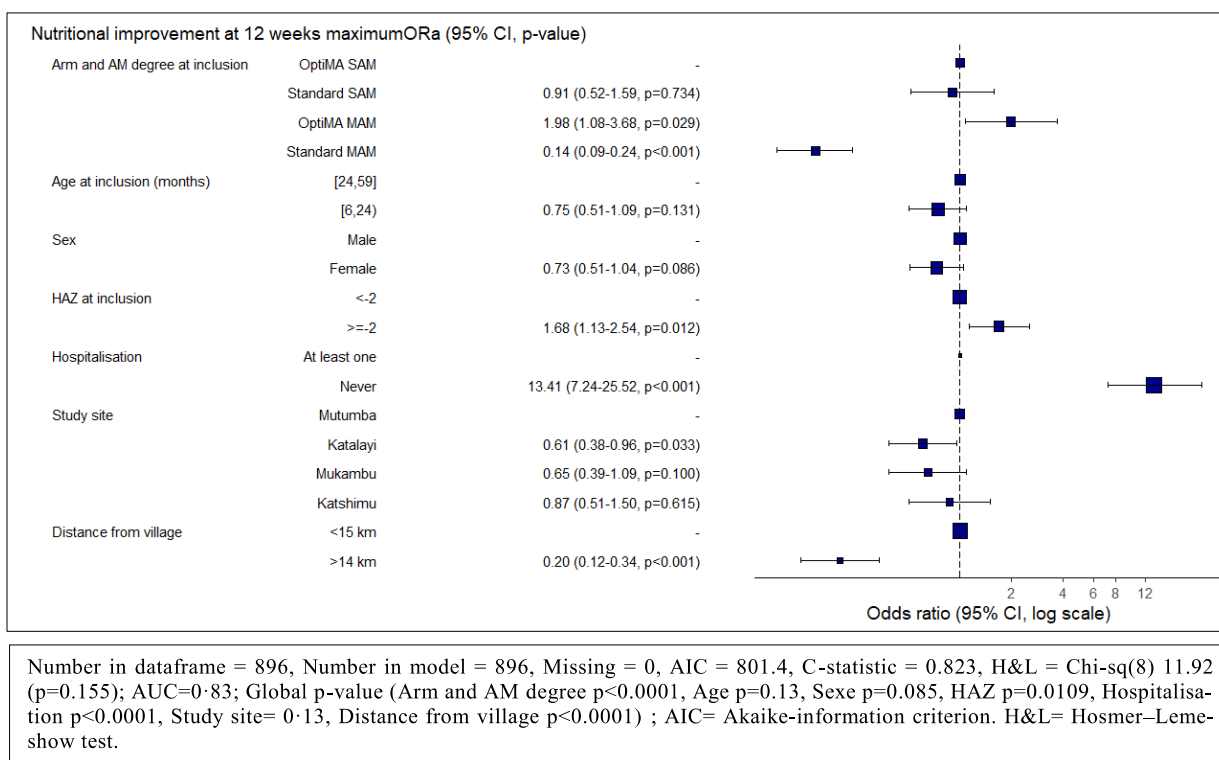
§ children who didn't eat solid or semi-solid food the day before; Household Food Insecurity Access Scale (HFIAS)

- Autres considérations : Mukambu a été un site qui a connu quelques problématiques non rencontrées dans les autres centres en terme de changement de personnel et de vol d'ATPE à plusieurs reprises.



### 3. Les facteurs associés à la récupération nutritionnelle à 12 semaines de suivi maximum après l'inclusion

La même méthode d'analyse uni et multivariée de régression logistique a été réalisée pour rechercher les facteurs associés au critère de jugement secondaire « récupération nutritionnelle » atteinte avant 12 semaines de suivi maximum après l'inclusion. Les mêmes variables d'ajustement : âge, sexe et aire de santé de résidence ont été gardées dans le modèle final. Pour rappel, la récupération nutritionnelle est définie comme l'atteinte d'un PB de 125 mm ou plus pendant deux semaines consécutives et sans présence d'œdèmes. L'analyse a été faite parmi la population des 896 enfants inclus dans les analyses en ITT. L'ensemble des résultats des analyses univariées et multivariées sont présentées **Annexe 20** et **Figure 38**.

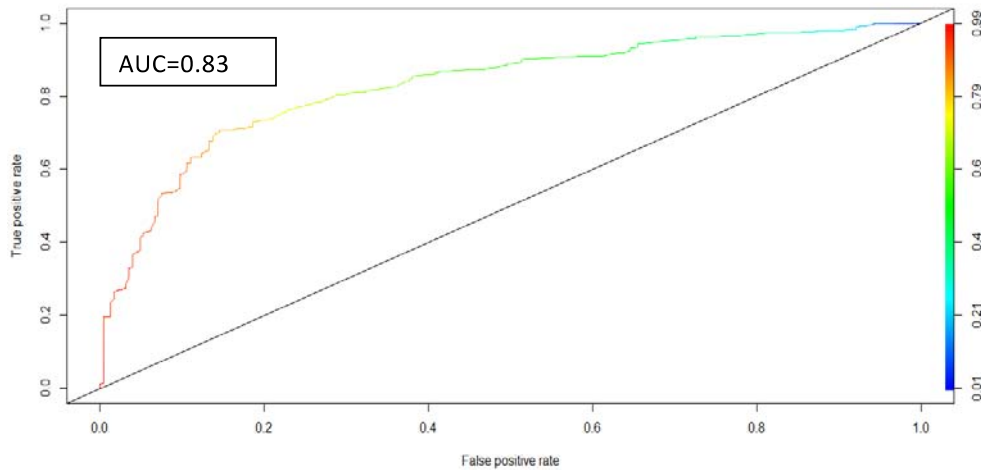


**Figure 38. Facteurs associés à la récupération nutritionnelle survenues à 12 semaines maximum depuis l'inclusion (N=896)**

L'interaction entre le groupe de randomisation et le degré de sévérité de la malnutrition aigüe à l'inclusion étaient significative, montrant des résultats différents selon le degré de malnutrition et le traitement alloué. Les enfants avec une malnutrition aigüe modérée dans le groupe standard était ceux qui avaient le moins de chance de récupérer de leur épisode d'inclusion avant 12 semaines (Ora : 0.14, IC95% 0.09-0.24) comparés aux cas sévères du bras OptiMA. L'analyse montre que les chances de récupération des cas sévères étaient similaires entre les deux groupes. Les cas modérés dans le groupe OptiMA étaient plus susceptibles

d'avoir récupéré avant 12 semaines comparés aux cas sévères dans le même groupe. Le fait de ne pas présenter de retard de croissance à l'inclusion et de ne pas avoir été hospitalisés étaient des facteurs protecteurs, contrairement au fait d'habiter à plus de 14 km du centre de santé.

La courbe ROC sur la prédiction du modèle montre que ce modèle a une performance très satisfaisante (AUC=0.83) comparé au modèle précédent sur les facteurs associés au succès à 6 mois (AUC=0.65).



**Figure 39** Courbe ROC du modèle multivarié sur la récupération nutritionnelle à 12 semaines maximum de suivi depuis l'inclusion

Passons maintenant aux caractéristiques des enfants avec une malnutrition aigüe modérée à l'inclusion et à la fin du suivi.

#### **4. Résultats secondaires parmi les enfants avec malnutrition aigüe modérée**

Dans le sous-échantillon des enfants qui répondaient à la définition de la malnutrition aigüe modérée selon la définition stricte de l'OMS (**Tableau 16**), on retrouve plus d'enfants qui présentent le « favorable outcome » dans le groupe OptiMA (74% vs 64%,  $p=0.003$ ). Ceci s'explique par davantage de rechutes dans le groupe standard (33% versus 23%).

A noter que dans le groupe OptiMA, 20 enfants ont été hospitalisés et 7 dans le groupe standard. Le principal motif d'hospitalisation était le paludisme ou une infection respiratoire dans les deux groupes. Le fait que tous les enfants du groupe OptiMA aient été tous suivis une fois par semaine pendant leur traitement par ATPE a pu induire davantage de références par rapport aux enfants du groupe standard.

**Tableau 16. Caractéristiques à l'inclusion et à la fin de l'essai des enfants inclus avec une malnutrition aigüe modérée (e.g. MUAC 115-124 and WFH $\geq$ -3 and no oedema)**

	Standard N=246	OptiMA N=252	<i>p</i>
<b>Baseline characteristics</b>			
Girl	122 (50%)	130 (52%)	0.72
Age, months	17 (11 to 27)	15 (9 to 26)	0.16
6-23 months	159 (65%)	167 (66%)	0.77
Breastfed	159 (65%)	165 (65%)	0.91
MUAC, mm	121 (120 to 123)	120 (118 to 123)	0.067
MUAC 120-124 mm	187 (76%)	174 (69%)	0.101
Weight, kg	7.7 (6.9-8.8)	7.5 (6.5 to 8.8)	0.24
Height, cm	73.6 (67.8-78.4)	72.5 (66.0 to 78.8)	0.53
Weight for height Z Score	-1.7 (-2.1 to -1.2)	-1.8 (-2.2 to -1.3)	0.15
Height for age Z score	-2.8 (-3.80 to -1.7)	-2.5 (-3.5 to -1.6)	0.054
Weight for age Z score	-2.7 (-3.40 to -2.1)	-2.7 (-3.2 to -2.1)	0.57
<b>End line characteristics</b>			
Hospitalised at least one time	7 (3%)	20 (8%)	0.0209
Main reason, malaria or respiratory infection	5 (71%)	11 (55%)	
<b>Status at 6 months post-inclusion</b>			0.003
Favourable outcome	157 (64%)	187 (74%)	
New episode(s) of AM within 6 m, resolved	63 (26%)	56 (22%)	
New episode(s) of AM and unresolved at 6 m	13 (5%)	1 (0.4)	
Initial episode of AM unresolved at 6 m	4 (2%)	3 (1%)	
Discontinued trial	9 (4%)	5 (2%)	
<b>Children who became SAM between inclusion and 6 months</b>			0.0001
Time to become SAM from inclusion, days	60 (27 to 95)	98 (18 to 137)	0.5429
RUTF or RUSF received from inclusion to the end of trial, sachets	182 (138 to 218)	114 (73 to 170)	0.0532
<b>Children who never received RUTF nor RUSF</b>			
Presented the favourable outcome	131 (53%)	0	
Presented the favourable outcome	89 (68%)	-	
<b>Children who received RUTF or RUSF or both</b>			
Presented the favourable outcome	115 (47%)	252 (100%)	
Presented the favourable outcome	68 (59%)	187 (74%)	0.0053
RUSF or RUTF received, sachets	30 (30-140)	53 (45 to 74)	<0.0001
RUSF or RUTF received, days	19 (14 to 49)	42 (35 to 56)	<0.0001
<b>Children with RUSF consumption only</b>			
Number of RUSF sachets received	94 (38%)	0	
Number of RUSF sachets received	30 (15-30)	-	

NB: ce tableau correspond au Tableau 6, appendix 2

Dans ce groupe, seulement 53% des enfants ont eu des contacts avec le centre de santé pour recevoir des ASPE ou des ATPE. Le fait d'avoir eu moins de contacts avec les infirmiers (les visites à domicile avaient lieu tous les quinze jours et les visites aux centre de santé toutes les semaines), peut avoir conduit à une plus faible détection des épisodes de paludisme ou d'infections respiratoires dans le groupe standard.

Un résultat important de cette sous-analyse est que parmi les 131/246 (53%) cas modérés du groupe standard n'ayant jamais été traités par ASPE ou ATPE, 89/131 (68%) étaient en succès à 6 mois, signifiant qu'ils n'étaient plus malnutris selon la définition d'inclusion dans l'essai (PB $\geq$ 125 et P/T $\geq$ -3 et pas d'œdèmes), n'avaient pas rechuté après avoir atteint ce statut et ce, sans aucun support nutritionnel. Cependant, d'un autre côté 40/246 (16%) des enfants MAM du bras standard se sont détériorés jusqu'au stade de malnutrition aigüe sévère contre 5% dans le bras OptiMA (p=0.0001).

## **B. Non-infériorité de la stratégie OptiMA parmi les enfants malnutris aigus sévères**

### **1. Résultats principaux** (*article révisé soumis au journal The Lancet Global Health*)

#### **Optimising the dosage of ready-to-use therapeutic food in children with severe acute malnutrition: a non-inferiority randomised controlled trial in the Democratic Republic of Congo.**

C. Cazes<sup>1</sup>, K. Phelan<sup>2</sup>, V. Hubert<sup>3</sup>, H. Boubacar<sup>3</sup>, L.I. Bozama<sup>4</sup>, G. Tshibangu Sakubu<sup>5</sup>, B. Bindamba Senge<sup>4</sup>, N. Baya<sup>4</sup>, R. Alitanou<sup>3</sup>, A. Kouamé<sup>6</sup>, C. Yao<sup>6</sup>, D. Gabillard<sup>1</sup>, M. Daures<sup>1</sup>, A. Augier<sup>2</sup>, X. Anglaret<sup>1</sup>, M. Kinda<sup>7</sup>, S. Shepherd<sup>7</sup>, R. Becquet<sup>1</sup>

#### **Affiliations:**

1. University of Bordeaux, National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Research Institute for Sustainable Development (IRD), Bordeaux Population Health Centre, UMR 1219, Bordeaux, France
2. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Paris, France
3. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Kamuesha, Democratic Republic of Congo
4. National Nutrition Programme (PRONANUT), Ministry of Health, Kinshasa, Democratic Republic of Congo
5. Kamuesha Health Zone in the Kasai Province, Ministry of Health, Kamuesha, Democratic Republic of Congo
6. PACCI ANRS Research Programme, University Hospital of Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire
7. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Dakar, Senegal

#### **Correspondence to:**

Renaud Becquet, MPH, PhD

Bordeaux Population Health Centre, Team GHIGS

University of Bordeaux

146 Rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex

France

Email: [renaud.becquet@u-bordeaux.fr](mailto:renaud.becquet@u-bordeaux.fr)

## **Summary**

### **Background**

Current standard management of severe acute malnutrition uses ready-to-use therapeutic food (RUTF) at an increasing dosage as the child's weight increases during recovery. Using RUTF at a gradually reduced dosage as the child recovers could optimise costs while achieving similar growth response.

### **Methods**

We conducted an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial in the Democratic Republic of Congo. Severe acute malnourished children aged 6-59 months with a mid-upper arm circumference (MUAC) of less than 115 mm or a weight-for-height z-score (WHZ) of less than  $-3$  or bipedal oedema were randomly assigned (1:1 ratio) using specially developed software and random blocks (size was kept confidential), to either the current standard treatment strategy (increasing the RUTF dose with increasing weight) or the OptiMA strategy (decreasing the RUTF dose with increasing weight and MUAC). The primary endpoint was recovery proportion measured over 6 months, defined as a combination of the following criteria for two consecutive weeks after a minimum of 4 weeks' treatment: axillary temperature less than  $37.5^{\circ}\text{C}$ , absence of bipedal oedema and anthropometric improvement (MUAC of 125 mm or larger or WHZ of  $-1.5$  or higher). The endpoint was analysed in the intention-to-treat (all children) and per-protocol populations (participants who had a minimum prescription of 4 weeks' RUTF, received at least 90% of the total amount of RUTF they were supposed to receive as per the protocol, and had a maximum interval of 6 weeks between any two visits in the 6-month follow-up). The non-inferiority margin was 10%. This trial is registered at ClinicalTrials.gov, NCT03751475.

### **Findings**

Between July 22, 2019, and Jan 20, 2020, 491 children were randomly assigned; after 9 were excluded, 482 were analysed (240 in the standard group and 242 in the OptiMA group). In intent-to-treat analysis, 234 (98%) children in the standard group and 231 (96%) children in the OptiMA group recovered (difference 2.0%, 95% CI  $-2.0\%$  to 6.4%). In the PP analysis, 234 (98%) children in the standard group and 228 (97%) in the OptiMA recovered (difference 1.3%, 95% CI  $-2.3\%$  to 5.1%).

### **Interpretation**

The OptiMA strategy was non-inferior to the standard strategy in children with severe acute malnutrition, in a highly food-insecurity context. Secondary findings suggests that OptiMA strategy may be cost effective.

### **Funding**

ECHO, Innocent Foundation

## **Research in context**

### ***Evidence before this study***

We searched PubMed for publications in English using the search terms “severe acute malnutrition” AND “randomised controlled trial”. There were no date restrictions. Of the 176 study results, only one reported a trial comparing the standard ready-to-use therapeutic food (RUTF) dosage with a reduction in RUTF dosage in children with severe acute malnutrition.

### ***Added value of this study***

To our knowledge this is the first individual randomised controlled trial to compare a reduction dosage of RUTF in children with severe acute malnutrition in a highly food-insecure zone in the Democratic Republic of Congo. The reduction dosage was compared as part of the current national standard strategy (separate protocols and products for severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition management using RUTF at an increasing dose with increasing weight in children with severe acute malnutrition, and ready-to-use supplementary food (RUSF) at a fixed dose in children with moderate acute malnutrition) and the OptiMA strategy (a single protocol for severe acute malnutrition and moderate acute malnutrition management using only RUTF at a decreasing dose with increasing weight and mid-upper-arm circumference (MUAC)). We found that the proportion of recovery in the OptiMA group was non-inferior to that in the standard. There was no significant difference between the groups in terms of death, hospitalisation or relapse into severe acute malnutrition at 6 months. The anthropometric parameters at recovery visit and at 6 months were better in the OptiMA group, even though children in this group received 46% less RUTF over the 6 months. This is the first study, to our knowledge, to compare anthropometric changes following an RUTF digressive reduction dosage with standard RUTF dosage beyond the end of treatment with a fortnightly home follow-up in children with severe acute malnutrition.

### ***Implications of the available evidence***

These findings from an individual randomised controlled trial showed that a strategy consisting of progressively decreasing RUTF as MUAC and weight increase and the treatment of acute malnutrition into one programme, using a single nutritional product is non inferior in terms of recovery and led to better nutritional status at 6 months in children with severe acute malnutrition. They also suggest this strategy may be cost effective.

## 1 **Introduction**

2 The World Health Organisation (WHO) defines severe acute malnutrition (SAM) in children aged 6 – 59  
3 months as either a mid-upper arm circumference (MUAC) less than 115 mm, a weight-for-height z-score  
4 (WHZ) less than –3, or the presence of bilateral pitting oedema. Globally, 13·6 million children aged  
5 under five worldwide are affected by SAM (1). One quarter of these live in sub-Saharan Africa (2). In  
6 2013 the Lancet Nutrition series estimated that 7·4% of deaths in children under five were attributable to  
7 severe acute malnutrition (3). Currently, as few as 30% of children with severe acute malnutrition receive  
8 treatment (4) in a context of chronically-underfunded programmes (5).

9 Children with severe acute malnutrition and no medical complications are treated with ready-to-use ther-  
10 apeutic food (RUTF), a highly fortified and energy-dense paste made up of peanuts, oil, sugar, and milk  
11 powder and micronutrients. The RUTF nutritional profile is similar to the F-100 milk-based diet used in  
12 inpatient therapeutic feeding programs and has been shown effective in the rehabilitation of children with  
13 severe wasting in outpatient cares (6). The current weight-based (175 kcal/kg per day) of RUTF dosage  
14 results from the expected rate of weight gain in continued inpatient care settings (around 10 to 20 g/kg  
15 per day) higher than in community settings (around 5 g/kg per day) (7). This unique dosage proportional  
16 to weight presents a paradox in which children receive more RUTF when they gain weight and when they  
17 are nearer to recovery than at the more life-threatening stage at the start of treatment. Studies have demon-  
18 strated that weight and MUAC gain rates are maximal in the first 2 to 3 weeks of supplementation and  
19 slower in children at higher absolute weight and MUAC compared to lower values when provided the  
20 same ration in caloric value (8–10). The plausible biological explanation for this is that regaining lost  
21 weight is more energy efficient than laying down new body mass. As the aim of therapeutic feeding is the  
22 recovery of lost weight, it makes sense to taper the caloric value of the ration concomitant with the slowing  
23 of rate of weight and MUAC gain. Additionally, therapeutic feeding may be acting by means other than  
24 provision of highly fortified, energy-balanced calories. New information is coming to light with respect  
25 to the role therapeutic foods may have in promoting healthier microbiota in malnourished children (11).  
26 As RUTF and health center staff salaries are the major cost drivers of Community-based Management of  
27 Acute Malnutrition (CMAM) programmes, strategies that use less RUTF per child and reduce time de-  
28 mands for health-care staff, in a context of chronically underfunded programmes, may improve access to  
29 care (5). The current distinction between severe and moderate acute malnutrition in CMAM results in  
30 separate programmes overseen by different United Nations agencies and using different protocols and  
31 products: RUTF for children with severe cases and ready-to-use supplementary food (RUSF) or fortified-  
32 blended flours for moderate cases. This complicates case detection, delivery of care and supply-chain  
33 management (12). RUTF and RUSF are similar in composition, with one major difference being that  
34 RUTF uses milk as its protein source whereas RUSF uses either refined soy or a combination of refined  
35 soy and milk. RUSF was initially developed to reduce costs. Standard RUTF has proven to be effective in  
36 promoting rapid weight gain and rehabilitation in children with moderate acute malnutrition (13–17). A

37 study found these children treated with RUTF had similar body composition than those treated with RUSF  
38 (18). Combining SAM and MAM into a single programme for acutely malnourished children, and adjust-  
39 ing RUTF dosage as children respond to treatment, could optimise cost allocation and simplify programme  
40 management, thereby increasing overall effectiveness (14,17,19,20).

41 We conducted an individually randomised controlled trial in children aged 6 – 59 months with acute  
42 malnutrition, defined as MUAC of less than 125 mm or oedema, in the Democratic Republic of Congo  
43 (DRC) to assess whether an integrated acute malnutrition strategy using gradually decreasing doses of  
44 RUTF while weight and MUAC increased was non-inferior to the current standard of care determined by  
45 vital and anthropometric status 6 months after initiating treatment. The trial was carried out in two stages.  
46 The first stage compared the rate of favourable outcomes (defined as being alive, not acutely malnourished  
47 as per the definition applied at inclusion, and with no further episodes of acute malnutrition throughout  
48 the 6-month observation period) in the whole population of children with severe and moderate acute mal-  
49 nutrition at 6 months post-inclusion. The main result, reported in a separate article (IN PRESS), was that  
50 gradually decreasing the dosage of RUTF while weight and MUAC increased proved to be superior to the  
51 current DRC standard strategy in terms of overall acute malnutrition management.

52 The second stage consisted of an analysis of recovery, restricted to the children with severe acute malnu-  
53 trition according to WHO definition. For this step, we recruited a higher number of these children in order  
54 to achieve sufficient power to conclude non-inferiority in this particular at-risk group. In this article, we  
55 report the results of this second analysis.

## 56 **Methods**

### 57 **Study design and participants**

58 The *Optimising Malnutrition* treatment (OptiMA) - DRC trial was a two-arm, open-label, individually-  
59 randomised controlled non-inferiority trial. The study protocol was published previously (21).

60 The trial took place in the Kamuesha health zone, Kasai Province of the Democratic Republic of Congo.  
61 Kamuesha is a remote district with a population of 500,000, 26 health centres and one district hospital. In  
62 2018, this landlocked rural health zone had just experienced two years of armed conflict with significant  
63 population displacement and a high level of food insecurity (22,23). The prevalence rates of SAM in this  
64 region based on MUAC was estimated at 11·8% (95% CI 7·7% to 17·6%) and the one based on WHZ or  
65 oedema was estimated at 3·1% (95% CI 1·3% to 7·2%) (23). The trial was nested within a nutritional  
66 emergency project launched in 1st May, 2018 by the Alliance for International Medical Action (ALIMA),  
67 a non-governmental organisation acting in support of the Democratic Republic of Congo Ministry of  
68 Health. The project consisted of implementing the national Democratic Republic of Congo protocol for  
69 severe acute malnutrition treatment for the first time (24) whilst supporting paediatric care in nine health  
70 centres and the district hospital. The OptiMA-DRC trial was conducted in four of the nine health centres.



71 Selection of the four trial centres was based on demographic, epidemiological and logistical criteria and  
72 covered a catchment area of 12,000 children aged 6 to 59 months, spread over 60 villages.

73 Eligible children were identified through monthly exhaustive community-based malnutrition screenings  
74 in each of the 60 villages. Children presenting for outpatient consultations at any of the four health centres  
75 were also screened for trial eligibility. During the prerandomisation process, the team used MUAC, WHZ  
76 score and presence of oedema to identify any children with uncomplicated SAM, as currently defined by  
77 the WHO: MUAC of less than 115 mm or WHZ score of less than  $-3$  or bilateral nutritional oedema).

78 All children who lived in the trial catchment area, were aged between 6 and 59 months, and had a MUAC  
79 less than 115 mm or WHZ less than  $-3$  or bilateral nutritional oedema grade 1 or 2 were identified. Those  
80 who add any of the following conditions were excluded: medical conditions requiring hospitalisation; no  
81 appetite; grade 3 nutritional oedema; known allergy to milk, peanuts, or RUTFs; any chronic pathology;  
82 MUAC of 125 mm or larger with no bilateral nutritional oedema but a WHZ score of less than  $-3$ ; and  
83 siblings of children already randomly assigned in the trial. Among excluded children, those with MUAC  
84 of 125 mm or larger and no oedema but a WHZ score of less than  $-3$ , and those who had a sibling already  
85 randomly assigned in the trial were compassionately followed up by the study team but not included in  
86 the analysis. The former – those with MUAC of 125 mm or larger and no oedema but WHZ score of less  
87 than  $-3$  – received the standard treatment. The latter – those who had a sibling in the trial – received the  
88 same treatment as their siblings.

89 Children were enrolled after written informed consent had been given by their caregivers. Ethical approval  
90 with annual renewal was granted by the Democratic Republic of Congo National Ethics Committee (ap-  
91 proval number 94/CNES/BN/PMMF/2018) and the Ethics Evaluation Committee of the French National  
92 Institute for Health and Medical Research (INSERM, approval number 18–545).

### 93 **Randomisation and masking**

94 The children enrolled were either randomly assigned 1:1 to the OptiMA group (intervention) or standard  
95 group (in reference to the national CMAM protocol) (24). Randomisation was performed using specially  
96 software, hosting the randomisation lists prepared in advance by an independent statistician, inaccessible  
97 to trial staff and uploaded onto tablets. Once the randomisation was decided by the investigator on the  
98 basis of the verification of the eligibility criteria, they interrogated this software, which assigned the code  
99 and the corresponding treatment. After the children were assigned to an arm by the software, the trial and  
100 clinic staff were informed of the assigned treatment and therefore became unblinded. The randomisation  
101 was blocked (block size was kept confidential) and stratified by trial centre and WHO definition of SAM.

### 102 **Procedures**

103 In the OptiMA group, children were treated with RUTF at a dosage that gradually decreased as the child's  
104 weight and MUAC increased. The OptiMA dosage table provided for a daily caloric intake of 170–200

105 kcal/kg per day for children with MUAC of less than 115 mm, 125–190 kcal/kg per day for those with  
106 MUAC between 115 mm and 119 mm, and 50–166 kcal/kg per day for children with a MUAC of 120 mm  
107 or larger (appendix 2 p 1). Children with oedema and MUAC of 115 mm or larger received the same  
108 RUTF dose as those with MUAC of less than 115 mm until the oedema was resolved, and thereafter with  
109 the RUTF dosage for children with MUAC of 115 mm or larger (appendix 2 p 2).

110 In the standard group, children received RUTF at a dosage that gradually increased as the child's weight  
111 increased. The standard dosage table provided for a daily caloric intake of 150–200 kcal/kg per day (ap-  
112 pendix 2 p 1).

113 RUTF treatment were stopped for children in both groups when nutritional recovery was reached (see  
114 recovery definition in the “Outcomes” section below). According to the national CMAM, children with  
115 severe acute malnutrition ending RUTF treatment continue nutritional support with RUSF for 3 months  
116 (appendix 2 p 2). RUTF stock and delivery were managed by ALIMA. RUSF stock and delivery were  
117 managed by another local Ministry of Health nutrition partner.

118 Children in both groups were monitored for 6 months from the date of inclusion. During RUTF treatment,  
119 children in both groups were asked to visit the trial centre once a week, and once a fortnight for those  
120 living more than 14 km. At each visit, the following data were collected: MUAC and weight; whether any  
121 RUTF had been provided; whether a rapid diagnostic test for malaria was needed, with artemisinin-based  
122 combination therapy provided for those who tested positive; and whether any clinical symptoms were  
123 present. Children were referred to the hospital as indicated. Height was measured once a month. After  
124 discharge from RUTF treatment or in case of absence to visits planned at the health centre, the children  
125 received fortnightly follow-up visits in their village until 6 months post-inclusion. During the village  
126 visits, a nurse research officer assisted by one or two community health workers monitored the anthropo-  
127 metric and clinical. At each visit, the following data were collected: MUAC and weight; a rapid diagnostic  
128 test for malaria was administered if indicated and artemisinin-based combination therapy was provided as  
129 needed; and whether any clinical symptoms were present. Any child who needed nutritional or medical  
130 care was referred to either the trial centre or the Kamuesha general hospital. Height was measured once a  
131 month. All children in both groups were given amoxicillin 50–100 mg/kg per day for 7 days, vitamin A  
132 and anthelmintic. A rapid malaria test was carried out at inclusion for all children, and at follow-up visits  
133 for children with signs or symptoms of malaria; if positive, an artemisinin-based combination therapy was  
134 prescribed. Children were managed by the Ministry of Health caregivers according to the DRC national  
135 CMAM protocol in all aspects of care except RUTF dosage (24).

## 136 **Outcomes**

137 The main endpoint of this analysis corresponds to the main secondary endpoint of OptiMA-DRC trial  
138 protocol (21) and was the proportion of recovery measured throughout the 6-month follow-up period of  
139 the trial. Recovery from severe acute malnutrition is a composite variable requiring meeting all of the

140 following criteria for two consecutive weeks after receiving treatment for a minimum of four weeks: ax-  
141 illary temperature below 37.5°C; absence of bipedal oedema; anthropometric recovery. In the primary  
142 analysis, anthropometric recovery (corresponding to the anthropometric criteria for ending RUTF treat-  
143 ment specific to each strategy) was MUAC of 125 mm or larger or WHZ of  $-1.5$  or higher in the standard  
144 group, and MUAC of 125 mm or larger (with no reference to WHZ) in the OptiMA group. This difference  
145 between groups was due to the fact that a MUAC of 125 mm or larger or WHZ of  $-1.5$  or higher was the  
146 programmatic endpoint used according to the national CMAM protocol for ceasing RUTF treatment, and  
147 therefore had to be used this way in the standard group. Under the OptiMA strategy, MUAC is used as the  
148 only anthropometric parameter for ceasing the treatment. We hypothesised that these different anthropo-  
149 metric parameters used for the discharge from treatment could have consequences on recovery proportion,  
150 nutritional status at the visit of discharge from treatment and public health consequences beyond the end  
151 of treatment at 6 month post-inclusion. Therefore, we aimed at comparing both nutritional strategies by  
152 considering the anthropometric criteria for ceasing nutritional treatment according to each strategy. To  
153 ensure this point would not bias the results, we carried out two sensitivity analyses. In the first, anthropo-  
154 metric recovery was a MUAC of 125 mm or larger or a WHZ of  $-1.5$  or higher in either group ('standard  
155 anthropometric recovery definition'). In the second, anthropometric recovery was a MUAC of 125 mm or  
156 larger in either group ('OptiMA anthropometric recovery definition').

157 Secondary endpoints were MUAC, WHZ, weight-for-age z-score (WAZ) and height-for-age z-score  
158 (HAZ) calculated at 6 months; total weight, MUAC and height gain, hospitalisation rate, amount and cost  
159 of RUTF and RUSF provided and time to recovery between inclusion and 6 months. We compared an-  
160 thropometric parameters responses over the six-month follow-up period by fitting curves on the mean of  
161 MUAC, weight-for-age z-score (WAZ), WHZ and curves on the mean of MUAC, weight and height  
162 cumulated. We compared the nutritional status at 6 month through a composite variable that took into  
163 account the vital status, the nutritional status according to the acute malnutrition, the relapse into moderate  
164 or into severe acute malnutrition, all according to the WHO definition. Relapse into moderate acute mal-  
165 nutrition was defined as a MUAC between 115-124 mm or a WHZ between  $-3$  and  $-2$  after the child was  
166 free of acute malnutrition (i.e. MUAC of 125 mm or larger and WHZ of  $-2$  or higher and no oedema) at  
167 a previous visit. We distinguished children with relapse into moderate acute malnutrition still ongoing at  
168 6 month ('relapse unresolved') and those who were rehabilitated ('relapse resolved'). Relapse into severe  
169 acute malnutrition was defined as a MUAC less than 115 mm or a WHZ less than  $-3$  or oedema after the  
170 child was free of acute malnutrition at a previous visit or after the child relapsed into moderate acute  
171 malnutrition and afterwards met the criteria of severe acute malnutrition. We compared the median time  
172 for being free of acute malnutrition in children with a complete 6-month trial follow-up who were free of  
173 AM at least at one visit in order to report the duration of observation after being free of acute malnutrition  
174 in each arm.

175 Among children who recovered along the trial follow-up, we presented the anthropometrics parameters  
176 mentioned above at the visit with recovery status (i.e. the visit when children fulfilled the trial recovery  
177 definition). We also calculated indicators that are typically reported by CMAM programs (25): daily  
178 weight gain velocity (g/kg per day), weekly MUAC gain (mm per week), the quantity of RUTF distributed  
179 and length of RUTF treatment between inclusion and the recovery visit and recovery rate at 12 weeks and  
180 16 weeks. These thresholds are used as maximum length of follow-up in routine CMAM programs.

### 181 **Statistical analysis**

182 The OptiMA trial protocol involved two steps. The first step was a non-inferiority analysis at 6 months  
183 post-inclusion on the whole population of children with severe and moderate acute malnutrition random-  
184 ised in the same calendar period. This first step included 406 children with severe acute malnutrition and  
185 506 children with moderate acute malnutrition. The results of this step is reported in another article (in  
186 press). The second step consisted of a second non-inferiority analysis of recovery proportions, restricted  
187 to the population of children with severe acute malnutrition. For this second step, it was necessary to  
188 recruit a higher number of these particular children. We therefore stopped recruiting moderate cases at the  
189 end of the first step and continued recruiting severe cases until we had obtained the number of participants  
190 needed for the main secondary objective of the trial.

191 In this second step, a non-inferiority analysis was planned to compare the OptiMA and standard groups  
192 in terms of recovery proportion over the 6 months follow-up trial period, using both the intent-to-treat  
193 (ITT) and per-protocol (PP) approaches. ITT analysis included all participants. PP analysis included par-  
194 ticipants who had a minimum prescription of 4 weeks' RUTF, received at least 90% of the total amount  
195 of RUTF they were bound to receive as per the protocol (appendix 2 p 2) and had a maximum interval of  
196 6 weeks between any two visits in the 6-month follow-up. The OptiMA strategy was to be regarded as  
197 non-inferior to the standard strategy if the upper bound of the 95% confidence interval (CI) for the differ-  
198 ence in the proportion of recovery between the standard and OptiMA groups was lower than 10%, both in  
199 ITT and PP analyses. Assuming an 85% proportion of recovery in the standard group and a one-side type-  
200 I error of 2.5%, we calculated that 414 participants would provide 80% power to demonstrate non-inferi-  
201 ority of the OptiMA strategy. The sample size was set at 476 participants in order to account for a loss-  
202 to-follow-up of 15%.

203 If non-inferiority was demonstrated, a superiority analysis was planned to compare primary and secondary  
204 endpoints between groups. The OptiMA strategy was to be regarded as superior to the standard strategy  
205 for the primary endpoint if the upper bound of 95% CI for the difference between standard and OptiMA  
206 groups was lower than 0% in ITT and PP analyses. For the secondary endpoints analyses, we performed  
207 superiority analysis using Student's t test or Wilcoxon's test and  $\chi^2$  or Fisher's exact tests. We also did a  
208 time-to-failure Kaplan Meir analysis and log-rank test to compare the probability of recovery over time.

209 We used mixed-effects generalised additive models for fitting and plotting means of anthropometrics pa-  
210 rameters mentioned in the “Outcomes” section over the 6-month follow-up period. The smooth terms in  
211 the model were represented by using penalised regression splines. Covariates included the randomisation  
212 treatment, interaction terms between randomisation treatment and time, adjusted for child’s age at each  
213 visit. The mixed effects models used hierarchical random effects for individuals (intercept and slope for  
214 linear time in each model) to account for the correlation at each level when estimating the variance. We  
215 represented a 95% confidence interval band around each curve to compare randomisation treatment. These  
216 secondary analyses were post-hoc and done in the overall populations also among five sub-groups of  
217 participants with vulnerable anthropometry at inclusion. We assumed the reduction RUTF dosage in this  
218 particular SAM could impair nutritional rehabilitation: children with bipedal oedema (sub-group 1); with  
219 MUAC of less than <110 mm (sub-group 2); with MUAC of less than 115 mm and WHZ of less than -3  
220 (sub-group 3); MUAC of less than 115 and WHZ of -3 or larger (subgroup 4); with WHZ of less than -3  
221 and MUAC of 115 or larger (sub-group 5). For each secondary analysis, a p-value of less than 0.05 was  
222 considered significant. All analyses were done with the R software and packages version 4.1.2.

### 223 **Role of the funding source**

224 The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or  
225 writing of the report.

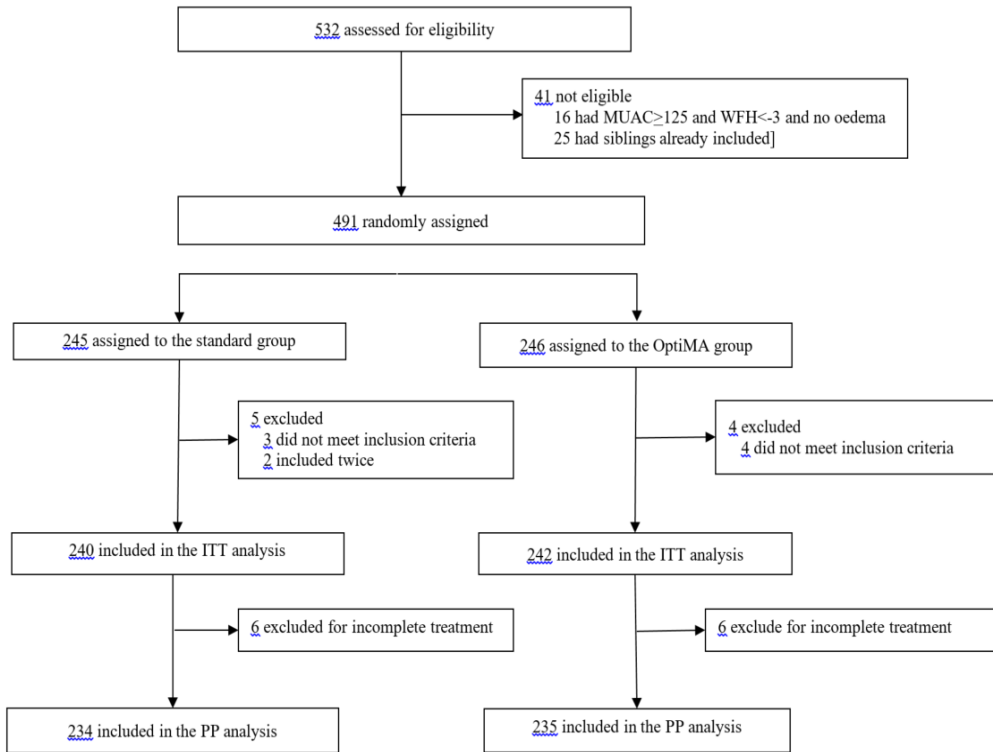
## 226 **Results**

### 227 *Participants and follow-up*

228 Between 22 July 2020 and 20 Jan 2021, 491 SAM children were randomised in the trial, of whom 9 (2%)  
229 were excluded (7 did not meet the randomisation criteria, 2 had been included twice) and therefore 482  
230 (98%) were included in the analysis (240 in the standard group and 242 in the OptiMA group; **figure 1**).

231 Baseline, sociodemographic, anthropometric and clinical characteristics were similar in both groups (**ta-**  
232 **ble 1**). The median age was 17 months (IQR 9-30), 239 (50%) children were girls, 87 (18%) presented  
233 bipedal oedema (subgroup 1), 66 (14%) had MUAC of less than 110 mm (subgroup 2), 95 (20%) cumu-  
234 lated MUAC of less than 115 and WHZ of less than -3 (subgroup 3), 197 (41%) had MUAC of less than  
235 115 and WHZ of -3 or higher (subgroup 4) and 114 (23%) MUAC of 115 larger and WHZ of -3 or higher  
236 (subgroup 5). The main disease associated with severe acute malnutrition was confirmed malaria for 253  
237 (52%) children.

238 During follow-up (table 3), 2 children died (one in each group), 2 were lost to follow-up (one in each  
239 group), 18 moved out of the study area with their families (6 in the standard group and 12 in the OptiMA  
240 group) and 460 completed the 6-month follow-up (232 vs 228). Overall, 55 children were hospitalised at  
241 least once (28 vs 27). At first hospitalisation, malaria or respiratory infection was the main diagnosis (21  
242 vs 18). There was no difference between the groups in terms of median MUAC at admission and at the  
243 end of the first hospitalisation or the type and length of nutritional treatment received (table 3).



**Figure 1: Flowshart Trial profile**

ITT=intention-to-treat. MUAC=mid-upper-arm circumference. PP=per-protocol. WHZ=weight-for-height Z.

**Table 1: Baseline characteristics**

	<b>Standard N=240</b>	<b>OptiMA N=242</b>
<b>Socio-demographic characteristics</b>		
<b>Sex</b>		
Male	124 (52%)	119 (49%)
Female	116 (48%)	123 (51%)
Age, months		
Median (IQR)	17 (10-30)	16 (9-29)
6-23	148 (62%)	151 (62%)
Currently breastfed	151 (63%)	160 (66%)
Number of siblings	3 (1-4)	3 (1-5)
Birth order	3 (2-5)	3 (2-5)
First born	42 (18%)	40 (17%)
Caretaker- Illiterate	200 (83%)	202 (83%)
Caretaker- Mother	197 (82%)	199 (82%)
Maternal age*, year	26 (20-32)	27 (22-31)
Number of deliveries per mother	4 (2-6)	4 (2- 6)
Health centre's distance from the village >14 km	30 (12%)	31 (13%)
<b>Anthropometric parameters</b>		
Weight, kg	7.0 (5.9 to 8.5)	7.0 (5.8 to 8.4)
Height, cm	71.5 (65.5 to 79.1)	71.2 (65.5 to 78.3)
Bipedal oedema	49 (20%)	38 (16%)
MUAC, mm	114 (110-121)	114 (111-120)
MUAC <110 mm	37 (15%)	29 (12%)
MUAC <115 mm	144 (60%)	148 (61%)
MUAC 115-124 mm	96 (40%)	94 (39%)
MUAC <115 mm and WHZ score <-3	47 (20%)	48 (20%)
MUAC <115 mm and WHZ score ≥-3	97 (40%)	100 (41%)
MUAC ≥115 mm and WHZ score <-3	52 (22%)	62 (26%)
WHZ score §	-2.7 (-3.3 to -2.0)	-2.6 (-3.2 to -2.0)
<-3§	75 (39%)	72 (35%)
<-2§	145 (76%)	152 (75%)
WAZ score §	-3.7 (-4.1 to -3.1)	-3.5 (-4.2 to -2.9)
<-3§	145 (76%)	140 (69%)
<-2§	182 (95%)	194 (95%)
HAZ score	-3.0 (-4.0 to -1.9)	-2.9 (-3.9 to -1.9)
<-3	113 (47%)	113 (47%)
<-2	172 (72%)	171 (71%)
<b>Other clinical characteristics</b>		
Temperature > 37.4°C	16 (7%)	21 (9%)
Malaria rapid antigen test realised	227 (95%)	232 (96%)
Malaria rapid antigen test positive	124 (55%)	129 (56%)
ACT received	116 (94%)	114 (88%)
Diarrhoea	7 (3%)	7 (3%)
Respiratory infection	1 (0%)	1 (1%)
RUTF treatment initiated	240 (100%)	242 (100%)
Amoxicillin received at inclusion visit	240 (100%)	242 (100%)

247 **Footnotes to Table 1:** Data are median values (interquartile ranges) or numbers (percentages)

248 \* The calculation excludes 1 deceased mothers and 1 missing data. § The calculation excludes children with nutritional oedema.

249 **Primary endpoint**

250 In the ITT analysis, 234 (98%) children in the standard group and 231 (96%), children in the OptiMA  
 251 group recovered (difference 2.0%, 95% CI -2.0% to 6.4%; **table 2**). In the PP analysis, 230 (98%) chil-  
 252 dren in the standard group and 228 (97%) children in the OptiMA group recovered (difference 1.3%, 95%  
 253 CI -2.3% to 5.1%). Sensitivity analyses showed similar results in ITT and PP analysis when the standard  
 254 anthropometric recovery definition was applied to each group (difference 0.8%, 95% CI -3.0% to 4.8%  
 255 in ITT; difference 0.0%, 95% CI -2.2% to 5.1% in PP; *appendix 2 p 3, Tableau 17*) and when the OptiMA  
 256 anthropometric recovery definition was applied to each group (difference -1.3%, 95% CI -7.3% to 1.9%  
 257 in ITT; difference -2.1%, 95% CI -6.8% to 2.1% in PP, *appendix 2 p 4) Tableau 18*.

258 **Table 2 · Recovery (Intention-to-treat and Per-protocol analyses)**

	Standard	OptiMA	Difference (95% CI)
<b>Intention-to-treat analysis</b>	<b>N=240</b>	<b>N=242</b>	
<b>Recovered</b>	234 (98%)	231 (96%)	2.0% (95% CI -2.0% to 6.4%)
MUAC<125 mm	0 (0%)	3 (1%)	
MUAC<125 mm and WFH<-1.5	3 (1%)	0 (0%)	
Recovered one visit only	0 (0%)	1 (<1%)	
RUTF less than 28 days	0 (0%)	1 (<1%)	
Death occurred during the 6 months follow-up	0 (0%)	1 (<1%)	
Discontinued trial £	3 (1%)	5 (2%)	
<b>Per-protocol analysis</b>	<b>N=234</b>	<b>N=235</b>	
<b>Recovered*</b>	230 (98%)	228 (97%)	1.3% (95% CI -2.3% to 5.1%)
MUAC<125 mm	0 (0%)	5 (2%)	
MUAC<125 mm and WFH<-1.5	4 (2%)	0 (0%)	
Recovered one visit only	0 (0%)	1 (<1%)	
Death occurred during the 6 months follow-up	0 (0%)	1 (<1%)	

259 **Footnotes to Table 2:** Data in the Standard and OptiMA columns are numbers (percentages) of children; 95% CI = 95% binomial  
 260 confidence interval.

261 **Time to recover and secondary outcomes among recovered children**

262 The median time to reach recovery was 4.0 weeks in the Standard group (IQR 4.0 to 7.0 weeks) and 6.1  
 263 weeks in the OptiMA group (IQR 4.2 to 9.0;  $p < 0.0001$ ) (*appendix 2 p 5,*

264 **Tableau 19**) when using the trial definition of recovery to discontinue treatment in each group. Among the  
 265 234 children who recovered in the standard group, 71 children (30%) had a MUAC of less than 125 mm  
 266 meaning they were classified as recovered with their WHZ of -1.5 or larger but they were still affected  
 267 by acute malnutrition according to their MUAC (*appendix 2, p 5*). Compared with children who recovered  
 268 in the OptiMA group, children who recovered in the standard group had lower weight gain (+1,200 g (IQR  
 269 +825 to +1,600) vs +1,400 g (IQR +1,000-+1,800),  $p = 0.0003$ , *appendix 2 p 5,*

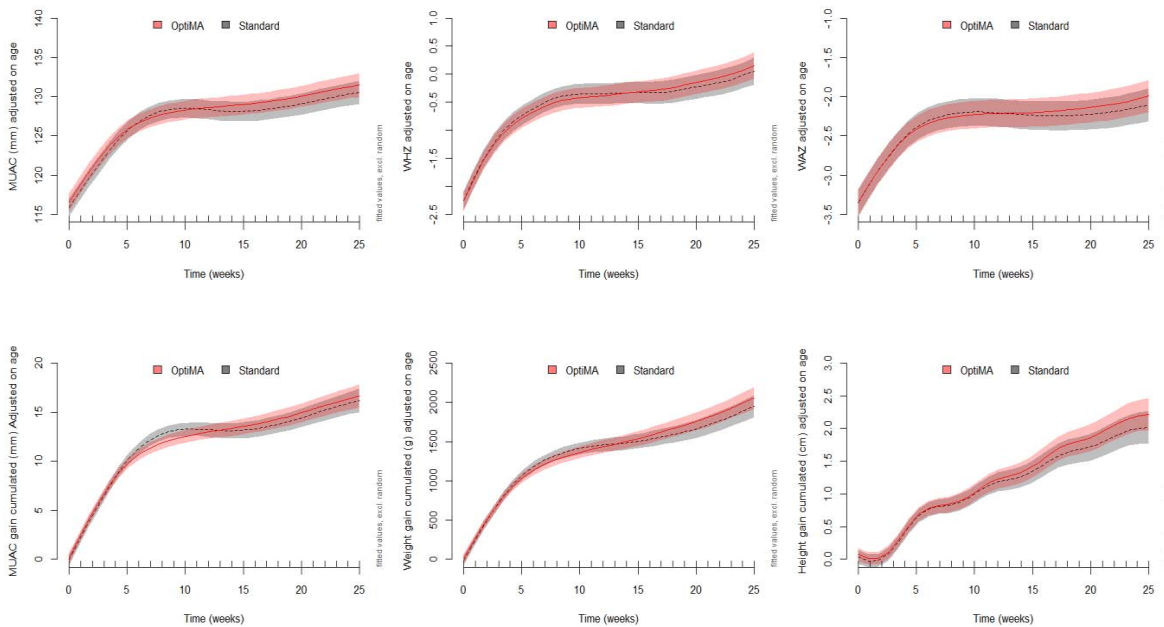


270 **Tableau 19).** When the same anthropometric recovery definition was applied to each group (i.e. either the  
 271 Standard or the OptiMA anthropometric recovery definition) in the sensitivity analysis, there was no dif-  
 272 ference between the groups in terms of probability to recover over the 6 month follow-up (**Figure 41,**  
 273 **Figure 42).** Recovery rates by weeks 12 and 16 and anthropometric parameters at the recovery visit were  
 274 similar (*appendix 2 p 5 to 6 Tableau 20 Tableau 21).*

275 ***Evolution of anthropometric parameters over the 6-month follow-up and nutritional status at 6 month***  
 276 ***post-inclusion***

277 Growth curves were similar for all parameters over the 6-month follow-up among the overall population  
 278 (**figure 2**) and among all subgroups *appendix 2 p 15 to 20, Figure 43, Figure 44, Figure 45, Figure 46).* The  
 279 95% confidence interval bands of both arms overlapped from inclusion to month 6 except in the subgroup  
 280 5 (WHZ of less than -3 and MUAC of 115 or larger) for whom the weight gain cumulated curve was in  
 281 favour of the Standard arm around week 6 to 11 (*appendix 2 p 20, Figure 47).*

282 **Figure 2: Panel of modelled average MUAC, WHZ WAZ, response and average MUAC, weight and height cumu-**  
 283 **lated gain at each week over the 6-month follow-up period by admission group (N=482)**



284  
285

Wee ks	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	To tal
Stan dard	24 0	21 0	22 4	20 0	21 7	15 5	16 7	13 1	13 2	12 9	12 7	11 4	10 3	12 4	99	85	11 4	11 0	90	12 4	99	10 7	10 5	11 2	10 7	11 5	35 40
Op- tiM A	24 2	21 2	22 8	20 3	21 7	14 4	14 5	13 3	12 1	11 0	11 1	11 1	11 2	11 1	10 7	98	85	12 7	78	11 8	98	10 5	11 5	93	11 8	10 0	34 42

Total	48	42	45	40	43	29	31	26	25	23	23	22	21	23	20	18	19	23	16	24	19	21	22	20	22	21	69
	2	2	2	3	4	9	2	4	3	9	8	5	5	5	6	3	9	7	8	2	7	2	0	5	5	5	82

286 Number of observation per week by randomisation group for MUAC, WAZ, WHZ, MUAC, weight and height gain cumulated; Total observation 6982

287 At 6 months, 131 children relapsed into moderate acute malnutrition (87 in the standard group and 51 in  
288 the OptiMA group) after being free of acute malnutrition at a prior visit and 25 children relapsed into  
289 severe acute malnutrition (12 in the standard group and 13 in the OptiMA group; **table 3**). Among the  
290 former – those who relapsed into moderate acute malnutrition, 43 were still affected at month 6 (32 in the  
291 standard group and 11 in the OptiMA group), in concordance with the higher proportion of children pre-  
292 senting a MUAC of less than 125 mm in the standard arm (15% vs 5% $p=0.0004$ , **table 3**). The median  
293 time to be free of acute malnutrition according to the WHO definition, at one visit at least, was similar  
294 among both arms (5 weeks) meaning the observation period for relapse was 20 weeks for each group  
295 (**table 3**). We found similar secondary outcomes at 6-month post-inclusion in the subgroups 1 (bipedal  
296 oedema, **Tableau 22**) and 5 (WHZ less than -3 and MUAC of 115 or larger, *appendix 2 p 12*, **Tableau 26**)  
297 between both groups. The median of total weight gain from inclusion was higher and proportion of chil-  
298 dren with relapses into moderate acute malnutrition and proportion of children with MUAC of less than  
299 125mm lower in the OptiMA group among the subgroups 2 (MUAC less than 110 mm, **Tableau 23**), 3  
300 (MUAC less than 115 and WHZ less than -3, **Tableau 24**) and 4 (MUAC less than 115 and WHZ of -3 or  
301 higher, **Tableau 25**).

302 **Table 3 · Characteristics at the end of trial**

Characteristics of follow-up	Standard N=240	OptiMA N=242	<i>p</i>
Completed 6 month follow-up	232 (96.7%)	228 (94.2%)	0.57
Family moved out of study area	6 (2.5%)	12 (5.0%)	
Lost to follow-up	1 (0.4%)	1 (0.4%)	
Death	1 (1.4%)	1 (0.4%)	
Number of follow-up visits at the trial center and at home §	15 (13 to 16)	14 (13 to 16)	0.41
Number of visits at the trial center	6 (4 to 9)	6 (4 to 8)	0.54
Interval between two visits at the trial center, days	7 (7 to 7)	7 (7 to 7)	
Number of home visits	8 (6 to 10)	8 (6 to 9)	0.31
Albendazole received during follow-up	232 (97%)	232 (96%)	0.63
Vitamin A supplementation received during follow-up	238 (99%)	238 (98%)	1.00
Caretaker trained to MUAC bracelet use during follow-up	236 (98%)	238 (98%)	1.00
Nutritional treatment between inclusion and last visit in the trial //	Standard N=240	OptiMA N=242	<i>p</i>
Amount of RUTF distributed, sachet	147 (119 to 210)	78 (60 to 120)	<0.0001
RUTF treatment duration, days	49 (42 to 77)	49 (35 to 77)	0.39
Amount of RUSF distributed, sachet	0	0	

<b>Vital and nutritional status at 6 month</b>	<b>Standard N=240</b>	<b>OptiMA N=242</b>	0.0205
Children alive without AM nor relapse	135 (56%)	156 (65%)	
Relapse to MAM #, resolved at Month 6	45 (19%)	40 (17%)	
Relapse to MAM #, unresolved at Month 6	32 (13%)	11 (5%)	
Relapse to SAM #*	12 (5%)	13 (5%)	
AM from inclusion to Month 6	8 (3%)	8 (3%)	
Discontinued trial ‡	7 (3%)	13 (5%)	
Death	1 (<1%)	1 (<1%)	
Time for being free of acute malnutrition since inclusion, days (N=444) §*	35 (21 to 56)	38 (28 to 58)	0.269
<b>Anthropometric parameters at last visit in the trial</b>	<b>Standard N=240</b>	<b>OptiMA N=242</b>	
Weight, kg	9.0 (7.8 to 10.8)	9.0 (8.0 to 10.7)	0.68
Height, cm	73.8 (67.5 to 81.0)	73.6 (68.0 to 80.5)	0.90
MUAC, mm	131 (126 to 136)	131 (128 to 136)	0.11
<115 mm	4 (2%)	5 (2%)	1.000
<125 mm	36 (15%)	12 (5%)	0.0004
WHZ score	-0.3 (-1.1 to 0.7)	0.0 (-0.9 to 0.8)	0.0756
<-3	3 (1%)	2 (1%)	0.30
<-2	23 (10%)	16 (7%)	
HAZ score	-3.9 (-5.0 to -3.0)	-3.8 (-4.9 to -2.8)	0.28
<-3	177 (76%)	173 (72%)	0.39
<-2	213 (91%)	214 (89%)	0.50
WAZ score	-2.3 (-3.2 to -1.5)	-2.0 (-2.9 to -1.4)	0.0946
<-3	69 (30%)	53 (22%)	0.0837
<-2	142 (61%)	123 (51%)	0.0423
<b>Anthropometric changes between inclusion and last visit in the trial</b>	<b>Standard N=240</b>	<b>OptiMA N=242</b>	
Total weight gain, g	2000 (1300 to 2700)	2100 (1500 to 2700)	0.075
Total MUAC gain, mm	16 (12 to 20)	17 (13 to 21)	0.13
Total height gain, cm	1.9 (1.3 to 2.9)	1.9 (1.4 to 2.8)	0.59
<b>Hospitalisation indication and admission</b>	<b>Standard N=240</b>	<b>OptiMA N=242</b>	
Children with at least one visit with indication for reference to hospital	45 (19%)	48 (20%)	0.85
Main indication for hospitalisation = stagnant or weight loss	33 (73%)	31 (64%)	0.73
Children hospitalised at least once	28 (12%)	27 (11%)	0.97
<b>Hospitalisation characteristics</b>	<b>Standard N=28</b>	<b>OptiMA N=27</b>	
Main cause of hospitalisation			
Malaria or respiratory infection	21 (75%)	18 (67%)	0.54
Stagnant or weight loss	4 (14%)	3 (11%)	

Diarrhoea or deshydration	1 (4%)	4 (15%)	
Others	1 (4%)	2 (7%)	
Vital prognosis engaged at first hospital admission	1 (4%)	0	
MUAC at first hospital admission, mm	110 (105 to 115)	110 (105 to 114)	0.55
80 ≤ MUAC < 111	16 (57%)	16 (59%)	1.00
111 ≤ MUAC < 140	12 (43%)	11 (41%)	
Nutritional oedema at first hospital admission	2 (7%)	1 (4%)	0.49
Length of therapeutic milk F75 received, days	3 (2 to 4)	2 (2 to 3)	0.22
Length of therapeutic milk F100 received, days	1 (1 to 3)	2 (2 to 2)	0.64
Length of RUTF received, days	6 (4 to 8)	6 (4 to 8)	0.89
MUAC at the end of first hospitalisation, mm	115 (108 to 120)	112 (108 to 119)	0.84

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

**Footnote table 3:** Data are median values (interquartile ranges) or numbers (percentages)

kg: kilogramme ; cm; centimeter; Mm: millimeter; g: gramme;

§ Standard group: 3,626 follow-up visits of which 1,805 home visits, 1,767-programmed follow-up visits at research site, and 54 spontaneous paediatric outpatient visits at research site; OptiMA group: 3,522 follow-up visits of which 1,761 home visits, 1,710-programmed follow-up visits at research site and 51 spontaneous paediatric outpatient visits at research site.

£ Family moved out of study area, or children lost to follow-up

**Footnote table 3 (suite)**

// Standard group: 42,896 sachets (286 boxes) distributed corresponding to 12,012 US dollar costs; OptiMA group: 23,267 sachets (155 boxes) distributed corresponding to 6,510 US dollar costs; One box of RUTF costs 42 USD in DRC in 2021.

AM= acute malnutrition according to the WHO definition (i.e. MUAC <125mm or WHZ<-2 or bipedal oedema)

# Relapse into MAM was defined as a MUAC between 115-124 mm or a WHZ ≥-3 and -2 after the child did not met the acute malnutrition definition according to WHO definition (i.e. MUAC ≥ 125 mm and WHZ≥-2 without oedema) at a previous visit.

## Relapse into SAM was defined as a MUAC<115 mm or a WHZ<-3 or bipedal nutritional oedema after the child did not met the acute malnutrition definition according to WHO definition at a previous visit; or after the child relapse to MAM (WHO definition) and then to SAM after not meeting AM (WHO definition) anymore at a previous visit.

## Among the 12 children in the standard group who relapsed into SAM, 10 was not AM anymore at month 6 and 2 was.

## Among the 13 children in the standard group who relapsed into SAM, 10 was not AM anymore at month 6 and 3 was.

§\* Calculated in children with a complete 6 month trial follow-up who reached the absence of AM at least at one visit.

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

### **RUTF provided and cost**

From inclusion to 6 months, the total median amount of RUTF provided was 147 (IQR 119-210) and 78 (IQR 60-120) sachets in the standard and OptiMA arms, respectively. This corresponded to an overall amount [cost] of RUTF between inclusion and month 6 of 66,163 sachets [USD 18,522] (standard 42,896 sachets [USD 12,012]; OptiMA 23,267 sachets [USD 6,510]) (footnotes table 3). These overall quantities included the treatment of the severe acute malnutrition presented at inclusion and the relapse episodes into moderate and severe acute malnutrition in the OptiMA group and the relapse episodes into severe acute malnutrition in the standard group. None of the children who relapsed into moderate acute malnutrition in the standard group received RUSF (**table 3**).

### **Discussion**

332 In these children with severe acute malnutrition living in a severe food insecurity context during the trial,  
333 the recovery proportion in the group treated with a decreasing dose of RUTF as weight and MUAC in-  
334 creased was non-inferior to that in those who received the standard treatment with an increasing dose of  
335 RUTF as weight increased. The non-inferiority was shown both in ITT, PP and in sensitivity analyses.  
336 Growth curves indicate that the reduction dosage in the overall population and in the subgroups led to  
337 similar anthropometrics change over a 6-month follow-up period in the overall population and in the vul-  
338 nerable subgroup of children with severe acute malnutrition. We found no significant difference between  
339 the two groups in terms of adverse effects as death, hospitalisation and relapse into severe acute malnu-  
340 trition rates over the 6-month follow-up period. On the contrary, we found important secondary clinical  
341 benefits in the OptiMA group at 6 month regarding acute malnutrition status at 6 month even though these  
342 children received 46% less RUTF between inclusion and 6 months.

343 The recovery proportion was high in each group (higher than 95%) compared to those reported in others  
344 trials (26,27). Comparison is biased due to the variation of anthropometric recovery criteria specific to  
345 countries and CMAM indicators programs considered for calculating recovery proportion such as “non  
346 respondent” (i.e. children not recovered by 12 or 16 weeks and discharged from treatment for not over-  
347 loading CMAM program) and “defaulters” (i.e. children with three consecutive absences to follow-up)  
348 indicators. In our study, children were monitored for 6-months beyond health facilities, with systematic  
349 visits at home in case of absence during treatment period that allowed us to capture recovery definition at  
350 home in case of absence. After 12 weeks of treatment, children continued RUTF treatment over 12 weeks  
351 until reaching anthropometric recovery criteria specific to their group. However, we reported recovery  
352 proportion by 12 and 16 weeks as secondary outcomes. Our findings are consistent with those of these  
353 studies. Another individual randomised controlled trial (the Mango study) found that weight gain velocity  
354 was non-inferior among children with uncomplicated SAM aged 6 - 59 months receiving either a reduced  
355 RUTF treatment dosage or the Standard RUTF dosage in a food secure context in Burkina Faso. As a  
356 secondary outcome, they reported a similar recovery rates for the two groups (212/402 in the reduced  
357 RUTF group vs. 221/399 in the Standard RUTF group,  $p = 0.45$ ) with a recovery definition that took into  
358 account programmatic parameters (referral, defaulter and no response at 16 weeks) (27). In concordance  
359 with our own secondary results, they also noticed that MUAC gain velocity between reduced and standard  
360 doses mirrored the results obtained with weight gain velocity. Another retrospective cohort study in Sierra  
361 Leone to assess the non-inferiority of an optimised-dose treatment with the standard weight-based RUTF  
362 dosing among children aged 6 - 59 months with SAM, found non-inferiority of MUAC status at 4 weeks,  
363 similar recovery rates and similar MUAC and weight gain velocity between the groups (26). Both studies  
364 reported a small but significant negative effect on linear growth with the reduced RUTF dosage, although  
365 the OptiMA-DRC trial found similar height and height gain between inclusion and 6 months in both  
366 groups.

367 Our study has several strengths. Despite the challenging post-conflict context and complex, landlocked,  
368 rural environment, the retention in follow-up and compliance to protocol were excellent in terms not only  
369 of the nutritional intervention tested under this trial but also standard care measures such as the admin-  
370 istration of vitamin A, anthelmintic drugs and amoxicillin. We observed a very low default rate, probably  
371 due to trial acceptance by the community representatives and the close follow-up at home. The individu-  
372 ally randomised design allowed for robust results by reducing confusion, and the sensitivity analyses  
373 carried out for the main endpoint confirmed non-inferiority of the OptiMA protocol even when we applied  
374 the Standard recovery definition to children in the OptiMA group. The fortnightly home follow-up after  
375 treatment at health facilities allowed for close monitoring of anthropometric evolution over 6 months and  
376 identifying relapses over 4 months after the mean time to nutritional recovery.

377 The OptiMA recovery definition was based on MUAC only, whereas the Standard recovery definition was  
378 based either on MUAC or on WHZ. We aimed to compare the reduced treatment dosage between the  
379 groups by considering the anthropometric parameters for initiating and ceasing RUTF nutritional treat-  
380 ment that correspond to the anthropometric recovery definition specific to each strategy. Indeed, we as-  
381 summed the anthropometric values at the visit of discharge from treatment could influence the occurrence  
382 of relapse into acute malnutrition and the nutritional status beyond the end of treatment. The 6-month  
383 follow-up period fitted well with this assumption. This strategy led to important secondary results. We  
384 found that children in the OptiMA group had better anthropometric parameters and total weight gain at  
385 the end of treatment even though they had received 31% less RUTF since inclusion while having received  
386 treatment for two more weeks than children in the Standard group. This better MUAC status and weight  
387 gain at recovery visit could explain the lower proportion of relapse into moderate acute malnutrition in  
388 the OptiMA arm at 6 months. Reaching a MUAC above 125 mm for 2 weeks could be a more secure  
389 anthropometric parameter than WHZ or MUAC, for sustaining a normal nutritional status, as pointed by  
390 others studies, which reported that lower anthropometric measurements and MUAC less than 125mm at  
391 discharge from SAM treatment, were consistent risk factors for relapse (18, 28).

392 Comparing relapse rates with other studies may be biased due to variations in the definition of relapse  
393 (21). A recent systematic literature review and secondary data analysis of studies that identified relapse  
394 rates up to 18 months post-discharge, reported relapse rates ranging from 0% to 37% of children following  
395 the Standard SAM treatment, with the highest proportions occurring within 6 months post-discharge (29).  
396 In our study, the relapse rate into severe acute malnutrition was 5% (25/482) and similar between groups,  
397 in line with the 4% (9/212) rate reported elsewhere (27). A cluster-randomised trial in Kenya comparing  
398 another simplified strategy with a reduced RUTF dosage to the Standard dosage (the ComPAS trial),  
399 reported no significant difference in the chance of relapse into severe acute malnutrition between the two  
400 protocols (3% vs. 3%, or = 1.0  $p = 0.75$ ) (18).

401 We also found more children in the Standard group with unresolved new episodes of moderate acute  
402 malnutrition at 6 months, suggesting that integrating the treatment of moderate and severe acute malnu-  
403 trition into one programme using a single product enabled children who relapsed to be treated more  
404 quickly, compared to the Standard strategy separating moderate and severe acute malnutrition treatment  
405 into two different programmes. None of the children included in the standard group had received RUSF  
406 supplements, meaning the programme for the moderate cases was not functional when children in this  
407 group relapsed into moderate acute malnutrition. On the contrary, the OptiMA strategy that integrates  
408 treatment for moderate and severe cases into one programme, using a single nutritional product, allowed  
409 the treatment of relapse into moderate acute malnutrition earlier. We found the same trend in the most  
410 vulnerable subgroup (those with MUAC less than 110 at inclusion) which was significant despite the low  
411 numbers in this subgroup. This is a reflection of the current global situation where programmes for the  
412 moderate cases are partially functional, resulting in lower coverage for their treatment than for the treat-  
413 ment of severe cases.

414 RUTF is a major cost driver in malnutrition treatment programmes. The quantity of RUTF distributed was  
415 31% lower among recovered children and 46% lower over 6 months when initial SAM episode and relapse  
416 episodes are considered in the OptiMA group compared to the Standard group. In addition to the benefits  
417 for individual children described here, the OptiMA strategy appears to confer major advantages from a  
418 coverage perspective as it allows more children to access treatment earlier and at a lower cost.

419 Our study has two main limitations.

420 First, children with MUAC of 125 mm or larger and WHZ less than  $-3$  were not eligible for randomisation  
421 even though they meet the current definition of SAM. However, WHZ measurement was part of the  
422 screening during the pre-randomisation phase, and children presenting with these anthropometric  
423 measures did receive treatment outside of the trial while representing a very small fraction 18/532 (3%)  
424 of the overall population of children screened with severe acute malnutrition, similarly as the one found  
425 in OptiMA trial concept in Burkina-Faso 117/5075 (2%) with the same screening process (20).

426 Second, the pattern of severe acute malnutrition, including the frequency of oedema or the proportion of  
427 the most vulnerable children (those cumulating MUAC less than 115 mm and WHZ less than  $-3$ ), differs  
428 across geographic areas. It may not be possible to generalise our conclusions for all contexts but in this  
429 grade 4 severe food insecurity context, corresponding to an emergency, we found that the reduction dosage  
430 strategy was not harmful even in this sub-group. A 3-arm trial is currently underway in Niger to compare  
431 the ComPAS, OptiMA, and national Standard strategies, and will test the OptiMA strategy in another  
432 context as well as put it in perspective with the ComPAS strategy (30).

433 In conclusion, this study adds evidence to the safety and potential benefits of treating SAM children with  
434 a progressively reduced dose of RUTF as their MUAC and weight increases. It also suggests that integrat-  
435 ing the treatment of severe and moderate acute malnutrition into one programme, using a single nutritional  
436 product could lead to better nutritional status at 6 months post-inclusion in children with severe acute  
437 malnutrition and may be cost effective. These findings could have substantial individual and public health  
438 implications, especially at a time when disruptions caused by COVID-19 could simultaneously increase  
439 the burden of acute malnutrition and reduce treatment coverage (31).

#### 440 **Trial registration**

441 Trial registered on 19 September 2018, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751475>.

#### 442 **Author contributions**

443 SS and RB developed the clinical (SS) and methodological (RB) study concept. RB, CC, XA, DG, MD, AA, KP  
444 and SS designed the study methodology and wrote the protocol. CC, VH, HB, RA and MK coordinated the study  
445 teams. LIB, GTS coordinated the MoH staff working on the trial. CC, VH, HB, LIB, GTS, AK, CY and RB organised  
446 and supervised data collection. CY created the software tool for randomisation and developed the database. CC,  
447 DG, XA, SS and RB developed the statistical analysis strategy. CC performed the statistical analysis and all co-  
448 authors interpreted the results. CC wrote the first draft of the manuscript with substantial input from KP, SS, XA  
449 and RB. SS and RB were primarily responsible for the final content of the manuscript and decision to publish. All  
450 authors critically reviewed the first draft and made substantial writing contributions to the development of the final  
451 manuscript.

#### 452 **References**

- 453 1. Organization WH, Fund (UNICEF) UNC, Bank W. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF  
454 [Internet]. World Health Organization; 2021 [cited 2021 Jun 3]. Available from:  
455 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341135>
- 456 2. Unicef. UNICEF DRC Humanitarian Situation Report March, 2018 - Democratic Republic of the  
457 Congo [Internet]. ReliefWeb. [cited 2020 Jan 16]. Available from: <https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/unicef-drc-humanitarian-situation-report-march-2018>  
458
- 459 3. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, Onis M de, et al. Maternal and child  
460 undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*.  
461 2013;382(9890):427–51.
- 462 4. No Wasted Lives Coalition. The State of Acute Malnutrition [Internet]. The State of Acute Malnu-  
463 trition. [cited 2021 Jan 15]. Available from: <https://acutemalnutrition.org/en/countries>
- 464 5. World Bank Group, Walters, Dylan & Shekar, Meera & Kakietek, Jakub & eberwein, julia & D’Al-  
465 imonte, Mary & rogers, hillary & hecht, robert. An Investment Framework for Nutrition [Internet].  
466 2016. Available from: <http://documents1.worldbank.org/curated/en/758331475269503930/pdf/108645-v2-PUBLIC-Investment-Framework-for-Nutrition.pdf>  
467
- 468 6. Diop EHI, Dossou NI, Ndour MM, Briend A, Wade S. Comparison of the efficacy of a solid ready-  
469 to-use food and a liquid, milk-based diet for the rehabilitation of severely malnourished children: a  
470 randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2003 Aug;78(2):302–7.
- 471 7. Ashworth A. Efficacy and effectiveness of community-based treatment of severe malnutrition. *Food*  
472 *Nutr Bull*. 2006 Sep;27(3 Suppl):S24-48.



- 473 8. Goossens S, Bekele Y, Yun O, Harzi G, Ouannes M, Shepherd S. Mid-upper arm circumference  
474 based nutrition programming: evidence for a new approach in regions with high burden of acute  
475 malnutrition. *PloS One*. 2012;7(11):e49320.
- 476 9. Chase RP, Kerac M, Grant A, Manary M, Briend A, Opondo C, et al. Acute malnutrition recovery  
477 energy requirements based on mid-upper arm circumference: Secondary analysis of feeding program  
478 data from 5 countries, Combined Protocol for Acute Malnutrition Study (CompAS) Stage 1. *PLOS*  
479 *ONE*. 2020 Jun 3;15(6):e0230452.
- 480 10. Burza S, Mahajan R, Marino E, Sunyoto T, Shandilya C, Tabrez M, et al. Community-based man-  
481 agement of severe acute malnutrition in India: new evidence from Bihar. *Am J Clin Nutr*. 2015  
482 Apr;101(4):847–59.
- 483 11. Chen RY, Mostafa I, Hibberd MC, Das S, Mahfuz M, Naila NN, et al. A Microbiota-Directed Food  
484 Intervention for Undernourished Children. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1517–28.
- 485 12. Rogers E, Myatt M, Woodhead S, Guerrero S, Alvarez JL. Coverage of community-based manage-  
486 ment of severe acute malnutrition programmes in twenty-one countries, 2012-2013. *PloS One*.  
487 2015;10(6):e0128666.
- 488 13. Maust A, Koroma AS, Abla C, Molokwu N, Ryan KN, Singh L, et al. Severe and Moderate Acute  
489 Malnutrition Can Be Successfully Managed with an Integrated Protocol in Sierra Leone. *J Nutr*. 2015  
490 Nov 1;145(11):2604–9.
- 491 14. Bailey J, Opondo C, Lelijveld N, Marron B, Onyo P, Musyoki EN, et al. A simplified, combined  
492 protocol versus standard treatment for acute malnutrition in children 6–59 months (CompAS trial):  
493 A cluster-randomized controlled non-inferiority trial in Kenya and South Sudan. *PLOS Med*. 2020  
494 Jul 9;17(7):e1003192.
- 495 15. Lelijveld N, Musyoki E, Adongo SW, Mayberry A, Wells JC, Opondo C, et al. Relapse and post-  
496 discharge body composition of children treated for acute malnutrition using a simplified, combined  
497 protocol: A nested cohort from the CompAS RCT. *PLOS ONE*. 2021 Feb 3;16(2):e0245477.
- 498 16. Nackers F, Broillet F, Oumarou D, Djibo A, Gaboulaud V, Guerin PJ, et al. Effectiveness of ready-  
499 to-use therapeutic food compared to a corn/soy-blend-based pre-mix for the treatment of childhood  
500 moderate acute malnutrition in Niger. *J Trop Pediatr*. 2010 Dec;56(6):407–13.
- 501 17. Defourny I, Seroux G, Abdelkader I, Harzi and G. Management of moderate acute malnutrition  
502 with RUTF in Niger. *Field Exch* 31. 2007 Sep 1;2.
- 503 18. Lelijveld N, Musyoki E, Adongo SW, Mayberry A, Wells JC, Opondo C, et al. Relapse and post-  
504 discharge body composition of children treated for acute malnutrition using a simplified, combined  
505 protocol: A nested cohort from the CompAS RCT. *PLOS ONE*. 2021 Feb 3;16(2):e0245477.
- 506 19. Maust A, Koroma AS, Abla C, Molokwu N, Ryan KN, Singh L, et al. Severe and Moderate Acute  
507 Malnutrition Can Be Successfully Managed with an Integrated Protocol in Sierra Leone. *J Nutr*. 2015  
508 Nov;145(11):2604–9.
- 509 20. Daures M, Phelan K, Issoufou M, Kouanda S, Sawadogo O, Issaley K, et al. New approach to sim-  
510 plifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months: the OptiMA  
511 single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr*. 2020 Apr;123(7):756–67.
- 512 21. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Alitanou R, Boubacar H, Bozama LI, et al. Simplifying and optimising  
513 management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-

- 514 based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo. *BMJ Open*.  
515 2020 Dec 1;10(12):e041213.
- 516 22. World Food Programme. Evaluation approfondie de la sécurité alimentaire en situation d'urgence  
517 dans les provinces du Kasai, Kasai central, Kasai oriental, Lomami et du Sankuru, République Dé-  
518 mocratique du Congo [Internet]. 2017 [cited 2021 May 6]. Available from:  
519 <https://docs.wfp.org/api/documents/WFP-0000023449/download/>
- 520 23. [acf\\_kasai-smart\\_resume\\_executif\\_kalonda\\_ouest-kamuesha\\_2017.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/acf_kasai-smart_resume_executif_kalonda_ouest-kamuesha_2017.pdf) [Internet]. [cited 2021 Sep  
521 9]. Available from: [https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/acf\\_kasai-smart\\_resume\\_executif\\_kalonda\\_ouest-kamue-](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/acf_kasai-smart_resume_executif_kalonda_ouest-kamuesha_2017.pdf)  
522 [sha\\_2017.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/acf_kasai-smart_resume_executif_kalonda_ouest-kamuesha_2017.pdf)  
523
- 524 24. Ministère de la Santé. Protocole National - Prise en charge de la Malnutrition Aigue -PCIMA- Ré-  
525 publique Démocratique du Congo [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 14]. Available from:  
526 [https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/docu-](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/pcima_rdc_15_12_2015_version_mai_2016_13_janv_2017.pdf)  
527 [ments/files/pcima\\_rdc\\_15\\_12\\_2015\\_version\\_mai\\_2016\\_13\\_janv\\_2017.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/pcima_rdc_15_12_2015_version_mai_2016_13_janv_2017.pdf)
- 528 25. Save the Children, Humanitarian Innovation Found. Standardised Indicators and Categories for bet-  
529 ter CMAM reporting [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 14]. Available from: [https://www.cmamre-](https://www.cmamreport.com/sites/all/themes/stc/cmam-assets/STANDARDISED%20CATEGORIES%20AND%20INDICATORS%20FOR%20BETTER%20CMAM%20REPORTING%20%20FINAL%20Apr%202015.pdf)  
530 [port.com/sites/all/themes/stc/cmam-as-](https://www.cmamreport.com/sites/all/themes/stc/cmam-assets/STANDARDISED%20CATEGORIES%20AND%20INDICATORS%20FOR%20BETTER%20CMAM%20REPORTING%20%20FINAL%20Apr%202015.pdf)  
531 [sets/STANDARDISED%20CATEGORIES%20AND%20INDICATORS%20FOR%20BETTER%2](https://www.cmamreport.com/sites/all/themes/stc/cmam-assets/STANDARDISED%20CATEGORIES%20AND%20INDICATORS%20FOR%20BETTER%20CMAM%20REPORTING%20%20FINAL%20Apr%202015.pdf)  
532 [0CMAM%20REPORTING%20%20FINAL%20Apr%202015.pdf](https://www.cmamreport.com/sites/all/themes/stc/cmam-assets/STANDARDISED%20CATEGORIES%20AND%20INDICATORS%20FOR%20BETTER%20CMAM%20REPORTING%20%20FINAL%20Apr%202015.pdf)
- 533 26. Stephenson KB, Agapova SE, Hendrixson DT, Koroma AS, Manary MJ. An Optimized Dose of  
534 Therapeutic Feeding Results in Noninferior Growth in Midupper Arm Circumference Compared  
535 with a Standard Dose in Children in Sierra Leone Recovering from Acute Malnutrition. *Curr Dev*  
536 *Nutr*. 2021 Feb;5(2):nzab007.
- 537 27. Kangas ST, Salpéteur C, Nikiéma V, Talley L, Ritz C, Friis H, et al. Impact of reduced dose of  
538 ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: A random-  
539 ised non-inferiority trial in Burkina Faso. *PLOS Med*. 2019 Aug 27;16(8):e1002887.
- 540 28. Somassè YE, Dramaix M, Bahwere P, Donnen P. Relapses from acute malnutrition and related fac-  
541 tors in a community-based management programme in Burkina Faso. *Matern Child Nutr*. 2016 Oct  
542 1;12(4):908–17.
- 543 29. Stobaugh HC, Mayberry A, McGrath M, Bahwere P, Zagre NM, Manary MJ, et al. Relapse after  
544 severe acute malnutrition: A systematic literature review and secondary data analysis. *Matern Child*  
545 *Nutr*. 2019;15(2):e12702.
- 546 30. Daures M, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, et al. Simplifying and optimising  
547 management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a 3 arms  
548 community-based individually randomised controlled trial in decentralised Niger. *Trials*. 2022 Jan  
549 28;23:89.
- 550 31. Headey D, Heidkamp R, Osendarp S, Ruel M, Scott N, Black R, et al. Impacts of COVID-19 on  
551 childhood malnutrition and nutrition-related mortality. *The Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):519–  
552 21

## 2. Analyses de sensibilité sur la guérison parmi les cas sévères

Les résultats présentés dans cette section correspondent aux résultats secondaires partagés dans les annexes de l'article. Comme expliqué dans la section méthode de l'article, la non-infériorité de l'objectif secondaire prioritaire a été analysée en appliquant aux deux groupes strictement la même définition de la guérison : celle du bras standard (basée sur le PB ou le P/T Z score) puis la définition du bras OptiMA (basée sur le PB uniquement). Cette méthode a aussi été appliquée pour la calculer la probabilité de guérison au cours des 6 mois et présentés à l'aide des courbes de Kaplan Meier et pour comparer les paramètres anthropométriques à la visite où les enfants répondent strictement à ces différentes définitions. Les analyses de sensibilité confirment la non-infériorité de la stratégie OptiMA quel que soit la définition anthropométrique appliquée aux deux groupes **Tableau 17** et **Tableau 18**, aussi dans les analyses en ITT qu'en PP.

**Tableau 17. Analyse de sensibilité de la guérison selon la définition anthropométrique standard appliqué aux deux groupes et comparée (ITT and PP)**

	Standard	OptiMA	Difference (95% CI)
<b>Intention-to-treat population</b>	<b>N=240</b>	<b>N=242</b>	
<b>Recovered*</b>	234 (98%)	234 (97%)	0·8% (95% CI -3·0% to 4·8%)
MUAC<125 mm and WFH<-1·5	3 (1%)	1 (<1%)	
Recovered one visit only	0 (0%)	2 (<1%)	
RUTF less than 28 days	0 (0%)	1 (<1%)	
Death occurred during the 6 months follow-up	1 (0%)	1 (<1%)	
Discontinued trial £	3 (1%)	5 (2%)	
<b>Per-protocol analysis §</b>	<b>N=234</b>	<b>N=236</b>	
<b>Recovered*</b>	230 (98%)	232 (98%)	0·0% (95% CI -2·2% to 5·1%)
MUAC<125 mm and WFH<-1·5	4 (2%)	1 (<1%)	
Recovered one visit only	0 (0%)	2 (<1%)	
Death occurred during the 6 months follow-up	0 (0%)	1 (<1%)	

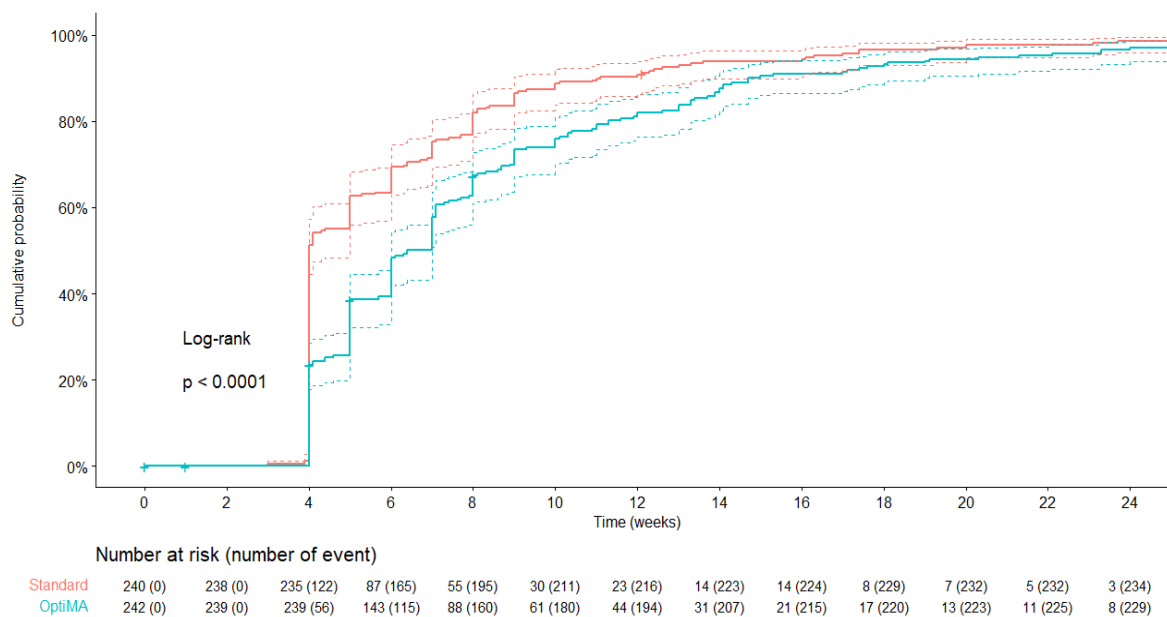
NB: ce tableau correspond au Tableau 3, appendix 2

**Tableau 18. Analyse de sensibilité de la guérison selon la définition anthropométrique OptiMA appliqué aux deux groupes et comparée (ITT and PP)**

	Standard	OptiMA	Difference (95% CI)
<b>Intention-to-treat population</b>	<b>N=240</b>	<b>N=242</b>	
<b>Recovered*</b>	226 (94%)	231 (96%)	-1·3% (95% CI -7·3% to 1·9%)
MUAC<125 mm	8 (1%)	3 (1%)	
Recovered one visit only	2 (<1%)	1 (<1%)	
RUTF less than 28 days	0 (0%)	1 (<1%)	
Death occurred during the 6 months follow-up	1 (<1%)	1 (<1%)	
Discontinued trial £	3 (1%)	5 (2%)	
<b>Per-protocol analysis §</b>	<b>N=234</b>	<b>N=235</b>	
<b>Recovered*</b>	222 (95%)	228 (97%)	-2·1% (95% CI -6·8% to 2·1%)
MUAC<125 mm	9 (4%)	5 (2%)	
Recovered one visit only	2 (<1%)	1 (<1%)	
Death occurred during the 6 months follow-up	0 (0%)	1 (<1%)	

NB: ce tableau correspond au tableau 4, appendix 2.

La probabilité de guérir au cours des 24 semaines de suivi est plus longue dans le groupe OptiMA (**Figure 40**) avec une médiane de 6 semaines versus 4 semaines dans le groupe standard (



**Tableau 19).**

**Figure 40. Probabilité de guérison (Kaplan-Meier) en fonction des groupes de randomisation selon la définition du critère de jugement secondaire prioritaire (n=482)**

NB: cette figure correspond à la figure 2a, appendix 2.

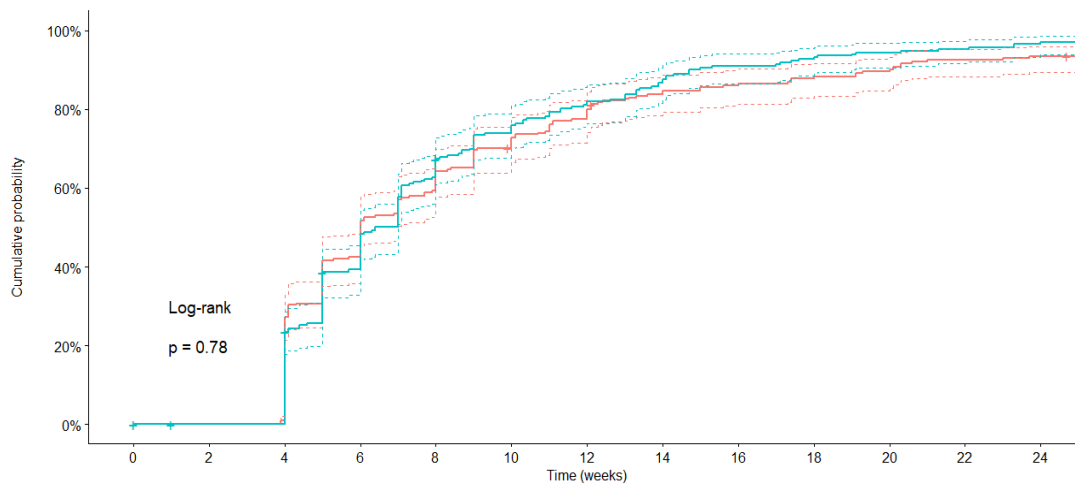
Cependant, les analyses de sensibilité sur les définitions de la guérison permettent de constater que le délai pour répondre aux critères de la guérison est similaire entre les deux groupes lorsqu'une même définition est appliquée que ce soit la définition standard (PB ou P/T Z) ou la définition OptiMA basée sur le PB (**Figure 41** et **Figure 42**).

La médiane du délai de guérison est plus élevée lorsque la définition basée sur le PB uniquement est appliquée par rapport à la définition standard (6 semaines versus 4 semaines) (**Figure 42**,

**Tableau 19).**

La guérison semble se produire plus rapidement lorsqu'elle est évaluée à l'aide de l'indice P/T Z que par le MUAC. Plusieurs études ont montré qu'au cours des 1 à 2 premiers mois du traitement par SAM, la prise de poids est rapide, mais que la croissance en taille est altérée pendant cette période (l'indice T/A Z peut être statique ou même décliner pendant cette période car la prise de taille est inférieure aux normes standardisées pour l'âge). Dans la programmation standard, nous utilisons la taille initiale, même si l'enfant a gagné des centimètres au cours du premier mois de supplémentation en ATPE. Le PB, quant à lui, tient compte à la fois de l'émaciation et du retard de croissance et est moins influencé par cette disparité temporaire entre la croissance du poids et de la taille.

**Figure 41. Probabilité de guérison (Kaplan-Meier) en fonction des groupes de randomisation, selon la définition anthropométrique standard appliquée aux deux groupes (n=482)**

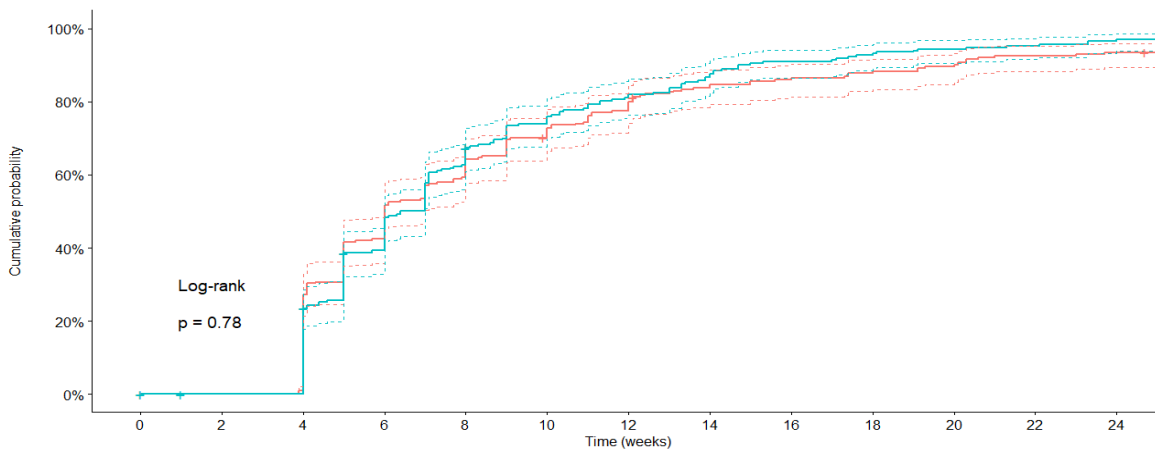


Number at risk (number of event)

Standard	240 (0)	238 (0)	236 (65)	137 (123)	97 (153)	70 (173)	53 (190)	37 (201)	32 (205)	28 (209)	24 (213)	17 (219)	15 (221)
OptiMA	242 (0)	239 (0)	239 (56)	143 (115)	88 (160)	61 (180)	44 (194)	31 (207)	21 (215)	17 (220)	13 (223)	11 (225)	8 (229)

NB: cette figure correspond à la figure 2b, appendix 2.

**Figure 42 Probabilité de guérison (Kaplan-Meier) en fonction des groupes de randomisation, selon la définition anthropométrique OptiMA appliquée aux deux groupes (n=482)**



Number at risk (number of event)

Standard	240 (0)	238 (0)	236 (65)	137 (123)	97 (153)	70 (173)	53 (190)	37 (201)	32 (205)	28 (209)	24 (213)	17 (219)	15 (221)
OptiMA	242 (0)	239 (0)	239 (56)	143 (115)	88 (160)	61 (180)	44 (194)	31 (207)	21 (215)	17 (220)	13 (223)	11 (225)	8 (229)

NB: cette figure correspond à la figure 2c, appendix 2.

**Tableau 19. Résultats secondaires parmi les enfants guéris et analyses de sensibilité secondaires (ITT)**

<b>Recovery according to the trial definition*</b>			<i>p</i>
<b>Recovery status at 12 weeks*</b>	<b>Standard N=240</b>	<b>OptiMA N=242</b>	
Recovered by 12 weeks	216 (90%)	194 (80%)	0.01
Not recovered after 12 weeks of follow-up	21 (9%)	42 (17%)	
Lost in follow-up	3 (1%)	5 (2%)	
Deceased	0 (0%)	1 (0%)	
Recovered by 16 weeks	224 (93%)	215 (89%)	0.12
Recovered by 24 weeks	234 (98%)	231 (96%)	
<b>Secondary outcomes at visit with recovery status*</b>	<b>Standard N=234</b>	<b>OptiMA N=231</b>	
Time to recovery (weeks)*	4 (4-7)	6 (4-9)	<0.0001
<b>Anthropometric parameters at visit with recovery status*</b>			
Weight (kg)	8.2 (7.0 to 9.8)	8.5 (7.4 to 9.9)	0.30
MUAC (mm)	126 (124 to 130)	128 (126 to 129)	<0.0001
<125 mm	71 (30%)	0 (0%)	<0.0001
<115 mm	5 (2%)	0 (0%)	0.06
<110 mm	1 (0%)	0 (0%)	1.00
WHZ<-3	0 (0%)	2 (1%)	0.24
WHZ<-1.5	38 (16%)	56 (24%)	0.04
WAZ	-2.0 (-2.7 to -1.4)	-1.8 (-2.6 to -1.1)	0.011
<-3	42 (18%)	33 (14%)	0.34
<-2	114 (49%)	92 (40%)	0.07
<b>Anthropometric changes between inclusion and the visit with recovery status*</b>	<b>Standard N=234</b>	<b>OptiMA N=231</b>	
Total weight gain (g)	1200 (825 to 1600)	1400 (1000 to 1800)	0.0003
Daily weight gain velocity (g/kg/d)	4.5 (2.8 to 6.4)	4.0 (2.6 to 5.7)	0.053
Total MUAC gain (mm)	11 (8 to 13)	14 (8 to 16)	<0.0001
Weekly MUAC gain velocity (mm/weeks)	2.1 (1.2 to 2.8)	1.8 (1.2 to 2.5)	0.01
<b>RUTF distributed between inclusion and the visit with recovery status*</b>			
Amount of RUTF received (sachet) ‡	112 (98 to 140)	74 (57 to 105)	<0.0001
Length of RUTF treatment (days) *	35 (35 to 49)	49 (35 to 63)	<0.0001

**Tableau 20. Guérison selon la définition standard appliquée aux deux groupes §**

<b>Recovery status at 12 weeks §</b>	<b>Standard N=240</b>	<b>OptiMA N=242</b>	
Recovered by 12 weeks	216 (90%)	215 (89%)	0.79
Not recovered after 12 weeks of follow-up	21 (9%)	21 (9%)	
Lost in follow-up	3 (1%)	5 (2%)	
Deceased	0 (0%)	1 (0%)	
Recovered by 16 weeks	224 (93%)	227 (94%)	0.98
Recovered by 24 weeks	234 (97.5%)	234 (96.7%)	
<b>Secondary outcomes at the visit with recovery status §</b>	<b>Standard N=234</b>	<b>OptiMA N=234</b>	
Time to recovery (weeks) §	4 (4-7)	5 (4 to 8)	0.19
<b>Anthropometric parameters at the visit with recovery status §</b>			
Weight (kg)	8.2 (7.0 to 9.8)	8.2 (7.1 to 9.6)	0.50
MUAC (mm)	126 (124 to 130)	126 (124 to 128)	0.88
<125 mm	71 (30%)	66 (28%)	0.68
<115 mm	5 (2%)	4 (2%)	1.0
<110 mm	1 (0)	3 (1)	0.62
WHZ<-3	0 (0%)	2 (1%)	0.50
WHZ<-1.5	38 (16%)	55 (24%)	0.06
WAZ	-2.3 (-3.0 to -1.7)	-2.3 (-3.0 to -1.7)	0.70
<-3	57 (24%)	57 (24%)	1.00
<-2	146 (62%)	151 (65%)	0.70

**Anthropometric changes between inclusion and the visit with recovery status §**

Total weight gain (g)	1200 (800 to 1500)	1100 (900 to 1500)	0.43
Daily weight gain velocity (g/kg/d)	4.6 (2.8 to 6.4)	4.0 (2.6 to 6.1)	0.19
Total MUAC gain (mm)	11 (8 to 13)	11 (8 to 14)	0.99
Weekly MUAC gain velocity (mm/weeks)	2.2 (1.2 to 2.9)	2.0 (1.2 to 2.8)	0.09

**RUTF distributed between inclusion and the visit with recovery status §**

Amount of RUTF received (sachet) £	112 (98 to 140)	65 (53 to 85)	<0.001
Length of RUTF treatment (days)	35 (35 to 49)	35 (35 to 49)	0.60

**Tableau 21. Guérison selon la définition OptiMA appliquée aux deux groupes §\***

Recovery status at 12 weeks §*	<b>Standard N=240</b>	<b>Standard N=242</b>	0.61
Recovered by 12 weeks	190 (79%)	194 (80%)	
Not recovered after 12 weeks of follow-up	46 (19%)	42 (17%)	
Lost in follow-up	3 (1%)	5 (2%)	
Deceased	1 (0%)	1 (0%)	
Recovered by 16 weeks	205 (85%)	215 (89%)	0.32
Recovered by 24 weeks	226 (94%)	231 (96%)	
<b>Secondary outcomes at the visit with recovery status §*</b>	<b>Standard N=226</b>	<b>Standard N=231</b>	
Time to recovery (weeks) (N=457) §*	6 (4-11)	6 (4-10)	0.95
<b>Anthropometric parameters at recovery visit §*</b>			
Weight (kg)	8.5 (7.7 to 10.0)	8.5 (7.4 to 9.9)	0.26
MUAC (mm)	128 (127 to 130)	128 (126 to 129)	0.08
<125 mm	0	0	
WHZ<-3	0 (0)	2 (1%)	0.49
WHZ<-1.5	37 (16%)	56 (24%)	0.049
WAZ	-2.1 (-2.8 to -1.5)	-2.1 (-2.8 to -1.5)	0.66
<-3	40 (18%)	44 (19%)	0.80
<-2	120 (53%)	127 (55%)	0.76
<b>Anthropometric changes between inclusion and recovery visit §*</b>			
Total weight gain (g)	1500 (1100 to 1800)	1400 (1000 to 1800)	0.27
Daily weight gain velocity (g/kg/d)	4.4 (2.8 to 6.1)	4.0 (2.5 to 5.7)	0.33
Total MUAC gain (mm)	13 (10 to 17)	14 (9 to 16)	0.49
Weekly MUAC gain velocity (mm/weeks)	1.9 (1.2 to 2.8)	1.8 (1.1 to 2.5)	0.13
<b>RUTF distributed between inclusion and recovery visit §*</b>			
Amount of RUTF received (sachet) £	140 (112 to 168)	74 (57 to 105)	<0.0001
Length of RUTF treatment (days)	49 (35 to 63)	49 (35 to 63)	0.67

Ces analyses de sensibilité montrent que les critères anthropométriques utilisés pour arrêter le traitement ont un effet sur la durée de traitement en par conséquent sur le statut anthropométrique à la fin du traitement et la prise de poids entre le début et la fin du traitement. La définition basée sur le PB entraîne une durée de séjour plus longue avec une prise de poids plus importante qui semble plus protectrice sur le moyen terme (6 mois). En effet, nous avons pu voir que le statut nutritionnel 6 mois après l'inclusion était meilleur dans le groupe OptiMA et avec moins d'enfants ayant rechuté vers un nouvel épisode de malnutrition aiguë selon la définition de l'OMS. Ces résultats concordaient avec d'autres études mettant en avant l'effet protecteur d'un PB de 125mm ou plus à la fin du traitement sur le risque de rechute.

### 3. Analyses secondaires parmi des sous-groupes d'enfants avec malnutrition aigüe sévère

Comme vu dans l'article sur la guérison au cours du suivi dans l'essai parmi les enfants avec malnutrition aigüe sévère, les analyses secondaires ont été menés parmi 5 sous-groupes d'enfants les plus vulnérables ou particuliers. L'hypothèse sous-jacente à cette analyse étant que la réduction du dosage chez ces enfants pouvait induire une réponse au traitement différente par rapport au dosage standard des ATPE. L'échantillon de l'essai pour la population des cas sévères n'avait pas été dimensionné en amont pour obtenir une puissance statistique suffisante pour conclure de façon robuste sur les résultats, néanmoins, ces analyses permettent de comparer les tendances entre les deux groupes et certains tests de comparaison entre les deux groupes se sont révélés significatifs malgré la taille faible des sous-groupes.

#### a. Résultats secondaires parmi les enfants avec œdèmes à l'inclusion

Les enfants avec des œdèmes grade 1 ou 2 représentent 18% de l'échantillon des enfants avec malnutrition aigüe sévère inclus dans les analyses en ITT.

On constate qu'excepté la quantité médiane d'ATPE reçue par enfant avec œdèmes, toutes les caractéristiques à la fin du traitement et à la fin de l'essai sont similaires entre les deux groupes d'enfants avec des œdèmes à l'admission **Tableau 22**. On ne constate pas non plus de différence majeure en terme d'évolution anthropométriques **Figure 43**. Ces résultats sont d'autant plus importants que c'est la première analyse comparant un programme standard avec une stratégie simplifiée basée sur un programme unique pour les enfants avec PB<125 ou œdèmes avec un seul produit avec un dosage dégressif au cours de la récupération.

**Tableau 22: Caractéristiques d'inclusion, de suivi et à 6 mois des enfants avec œdèmes (sous-groupe 1)**

<b>Subgroup 1: Bipedal oedema at inclusion</b>	<b>Standard (N=49)</b>	<b>OptiMA (N=38)</b>	<b>p</b>
<b>Baseline characteristics</b>	<b>Standard (N=49)</b>	<b>OptiMA (N=38)</b>	
Female	22 (45%)	18 (47%)	0.99
Age (month)	26 (15-36)	25 (15-42)	0.59
Weight (kg)	8.8 (7.3-10.3)	8.9 (7.5-10.4)	0.79
Height (cm)	79.0 (71.1-84.0)	77.2 (72.0-87.0)	0.97
MUAC at inclusion	123 (122-124)	124 (122-127)	0.43
Bipedal oedema +	43 (88%)	34 (89%)	1.00
Bipedal oedema +	6 (12%)	4 (11%)	
<b>Recovery*</b>			
Time to recover (weeks)	4 (4-5)	4 (4-6)	0.28
Time to oedema resolution (weeks)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.84
Recovery by 12 weeks	47 (96%)	37 (97%)	1.00
Recovery by 16 weeks	47 (96%)	38 (100%)	0.50
Recovery by 24 weeks	49 (100%)	38 (100%)	1.00
<b>Characteristics at recovery visit</b>	<b>Standard (N=49)</b>	<b>OptiMA (N=38)</b>	
MUAC (mm)	128 (126-135)	129 (127-135)	0.40
MUAC <125 mm	4 (8%)	0 (0%)	0.20
MUAC <115 mm	0 (0%)	0 (0%)	1.00
WHZ <1.5	12 (20%)	12 (32%)	0.46
WAZ <-2	19 (39%)	17 (45%)	0.73
Total MUAC gain (mm)	6.0 (4.0 to 9.0)	7 (3 to 10)	0.53



Total weight gain (kg)	800 (500-1100)	850 (500 to 1175)	0.70
Daily weight gain velocity (g/kg/d)	2.6 (1.2 to 4.2)	2.8 (1.4 to 3.9)	0.81
Amount of RUTF received (sachet) between inclusion and recovery visit	119 (105-140)	67 (60-80)	<0.0001
Length of RUTF treatment (days) between inclusion and recovery visit	35 (35-42)	35 (35-40)	0.76
<b>Endline characteristics</b>			
Follow-up trial duration (weeks)	<b>Standard (n=49)</b> 25 (24 to 25)	<b>OptiMA (n=38)</b> 25 (24 to 25)	0.10
Hospitalised, at least once	3 (6%)	1 (3%)	0.63
Malaria or Respiratory infection	3/3 (100%)	1/1 (100%)	
Age (months)			
Weight (kg)	10.2 (8.5 to 11.6)	10.7 (9.0 to 11.6)	0.63
Height (cm)	80.6 (74.2 to 86.2)	78.4 (73.9 to 88.7)	0.93
MUAC	134 (128 to 140)	135 (129 to 140)	0.56
MUAC<125 mm	4 (8%)	0 (0%)	0.20
WHZ	-0.5 (-1.3 to 0.7)	-0.4 (-1.3 to 0.6)	0.89
WAZ	-2.1 (-2.8 to -1.2)	-2.1 (-3.0 to -1.4)	0.83
HAZ	-3.3 (-4.1 to -2.7)	-3.5 (-4.7 to -2.2)	0.96
Total MUAC gain (mm)	12.0 (6.0 to 17.0)	11.0 (6.0 to 16.8)	0.97
Total weight gain (kg)	1.4 (0.9 to 2.2)	1.5 (1.0 to 1.8)	0.97
Total height gain (cm)	1.5 (1.1 to 2.1)	1.4 (1.0 to 2.0)	0.50
<b>Vital and nutritional status at 6 month</b>			
Children alive without AM nor relapse	31 (63%)	25 (66%)	0.84
Relapse to MAM #, resolved at Month 6	7 (14%)	4 (11%)	
Relapse to MAM #, unresolved at Month 6	7 (14%)	4 (11%)	
Relapse to SAM #*	2 (4%)	1 (3%)	
AM from inclusion to Month 6	1 (2%)	1 (3%)	
Discontinued trial £	1 (2%)	3 (8%)	
Death	0 (0%)	0 (0%)	
Time for not meeting AM definition from inclusion (days) (N=81) §	21 (14 to 28)	21 (14 to 33)	0.7967
<b>Nutritional treatment between inclusion and last visit in the trial</b>			
Amount of RUTF received (sachet)	140 (112-147)	68 (62-82)	<0.0001
Length of RUTF treatment (days)	35 (35-49)	35 (35-42)	0.14

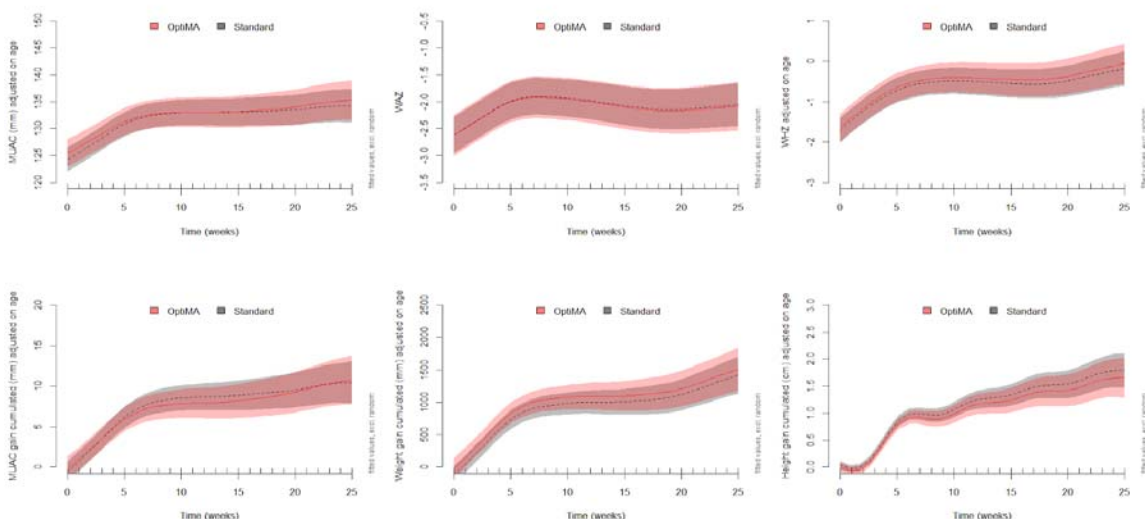


Figure 43. Evolution anthropométrique des enfants avec œdèmes à l'inclusion (sous-groupe 1, N=87)

Number of observation per week by randomisation group for MUAC, WHZ, WAZ, MUAC and weight gain cumulated parameters; Total observation 1193

We eks	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Total	
Standard	49	47	46	44	44	20	25	22	19	23	24	24	17	29	17	19	17	25	15	31	14	29	17	22	23	21	31	698
OptiMA	38	38	37	32	36	12	12	12	7	13	14	14	14	8	3	6	1	20	9	15	14	19	10	18	15	19	495	
Total	87	85	83	76	80	32	37	34	26	36	38	38	31	37	27	25	18	45	24	46	28	38	27	41	38	50	1193	

### b. Résultats secondaires parmi les enfants avec un PB <110mm à l'inclusion

Les enfants avec un PB<110mm représentent 14% de l'échantillon des enfants avec malnutrition aiguë sévère inclus dans les analyses en ITT. Les résultats secondaires dans ce sous-groupe d'enfants sont présentés **Tableau 23 et Figure 44**.

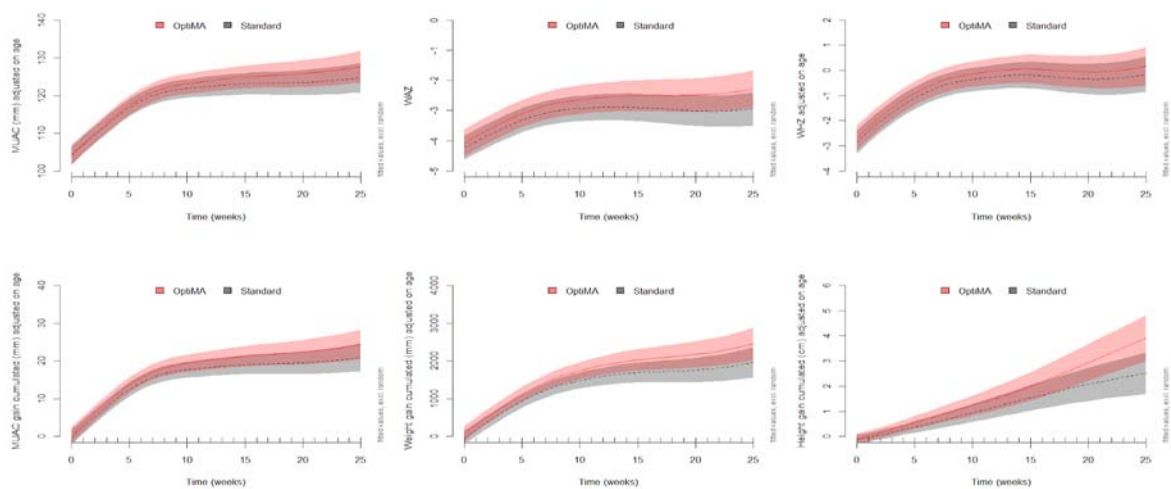
Parmi ce sous-groupe, nous avons trouvé un meilleur statut anthropométrique lors de la visite de guérison dans le groupe OptiMA en termes notamment de gain de poids depuis l'inclusion (+2300g vs +1300g), de médiane de PB (128 vs 122), de proportion de PB <125 (0% vs 59%) et ce, avec une durée médiane de traitement plus élevée (74 jours vs 49) et une quantité médiane de traitement plus élevée (123 sachets vs 112).

A 6 mois post-inclusion, les indicateurs anthropométriques étaient toujours en faveur du groupe OptiMA. On a constaté que la rechute vers la malnutrition aiguë modérée (définition OMS) était plus fréquente dans le groupe standard (46% vs 10%). En prenant en compte toute la période de suivi dans l'essai, la quantité médiane d'ATPE distribués par enfant était plus élevée dans le bras standard (182 sachets vs 143) avec une durée médiane de traitement similaire entre les deux bras (77 jours).

**Tableau 23. Caractéristiques d'inclusion, de suivi et à 6 mois des enfants avec PB<110 mm (sous-groupe 2)**

Subgroup 2: MUAC< 110 at inclusion	Standard N=37	OptiMA N=29	p
<b>Baseline characteristics</b>	<b>Standard N=37</b>	<b>OptiMA N=29</b>	
Female	19 (51%)	18 (62%)	0.53
Age (month)	10 (8 to 24)	10 (7 to 24)	0.84
Weight (kg)	5.8 (5.1 to 6.7)	5.8 (5.0 to 7.1)	0.89
Height (cm)	65.5 (62.7 to 72.0)	66.5 (60.5 to 72.0)	0.92
MUAC at inclusion	105 (104 to 106)	105 (102 to 106)	0.82
Oedema	0	1 (3%)	0.44
WHZ<-3	3 (8%)	1 (3%)	0.11
<b>Recovery*</b>	<b>Standard N=37</b>	<b>OptiMA N=29</b>	
Time to recovery	7 (5 to 10)	11 (7 to 17)	0.003
Recovery by 12 weeks	28 (76%)	15 (52%)	0.08
Recovery by 16 weeks	31 (84%)	19 (66%)	0.15
Recovery by 24 weeks	32 (86%)	26 (90%)	1.00
<b>Characteristics at recovery visit</b>	<b>Standard N=32</b>	<b>OptiMA N=26</b>	
MUAC (mm)	122 (118 to 127)	128 (126 to 128)	<0.0001
MUAC <125 mm	19 (59%)	0 (0%)	<0.0001
MUAC <115 mm	4 (13%)	0 (0%)	0.12
WHZ <1.5	2 (6%)	3 (12%)	0.40
WAZ <-2	20 (63%)	7 (27%)	0.015
Total MUAC gain (mm)	17 (13 to 22)	23 (20 to 24)	0.0003

Total weight gain (kg)	1300 (1075 to 1750)	2300 (1700 to 2575)	<0.0001
Daily weight gain velocity (g/kg/d)	4.7 (4.1 to 6.8)	4.0 (3.2 to 5.4)	0.0943
Amount of RUTF received (sachet) between inclusion and recovery visit	112 (89 to 161)	123 (86 to 167)	0.76
Length of RUTF treatment (days) between inclusion and recovery visit	49 (42 to 63)	74 (56 to 91)	0.0030
<b>Endline characteristics</b>	<b>Standard N=37</b>	<b>OptiMA N=29</b>	
Hospitalised, at least once	10 (27.0)	7 (24.1)	0.92
Malaria or Respiratory infection	8/10	5/7	
Follow-up trial duration (weeks)	24 (24 to 25)	24 (24 to 25)	0.86
Age (months)	15 (13 to 30)	15 (13 to 30)	0.78
Weight (kg)	7.9 (6.9 to 8.6)	7.9 (7.5 to 9.5)	0.20
Height (cm)	68.5 (64.4 to 74.2)	70.4 (65.2 to 74.0)	0.46
MUAC	124 (120 to 130)	128 (125 to 131)	0.14
MUAC<125 mm	19 (51%)	5 (17%)	<b>0.0093</b>
WHZ	-0.7 (-1.8 to 0.6)	0.3 (-0.7 to 1.0)	0.16
WAZ	-2.7 (-3.8 to -2.0)	-2.2 (-3.2 to -1.5)	<b>0.047</b>
HAZ	-4.5 (-5.8 to -3.6)	-4.0 (-4.9 to -3.3)	0.14
Total MUAC gain (mm)	20 (15 to 25)	24 (21 to 28)	<b>0.04</b>
Total weight gain (kg)	1.9 (1.3 to 2.7)	2.6 (2.2 to 3.0)	0.006
Total height gain (cm)	2.7 (1.7 to 4.0)	1.9 (1.0 to 3.0)	0.0745
<b>Vital and nutritional status at 6 month</b>	<b>Standard N=37</b>	<b>OptiMA N=29</b>	
Children alive without AM nor relapse	11 (30%)	20 (69%)	0.021
Relapse to MAM #, resolved at Month 6	8 (22%)	2 (7%)	
Relapse to MAM #, unresolved at Month 6	9 (24%)	1 (3%)	
Relapse to SAM #*	3 (8%)	2 (7%)	
AM from inclusion to Month 6	4 (11%)	3 (10%)	
Discontinued trial £	2 (5%)	1 (3%)	
Death	0 (0%)	0 (0%)	
Time for not meeting AM definition from inclusion (days) (N=56)	70 (49 to 81)	65 (42 to 87)	0.91
<b>Nutritional treatment between inclusion and last visit in the trial</b>	<b>Standard N=37</b>	<b>OptiMA N=29</b>	
Amount of RUTF received (sachet)	182 (147 to 245)	143 (84 to 173)	0.0017
Length of RUTF treatment (days)	77 (63 to 98)	77 (56 to 105)	0.90



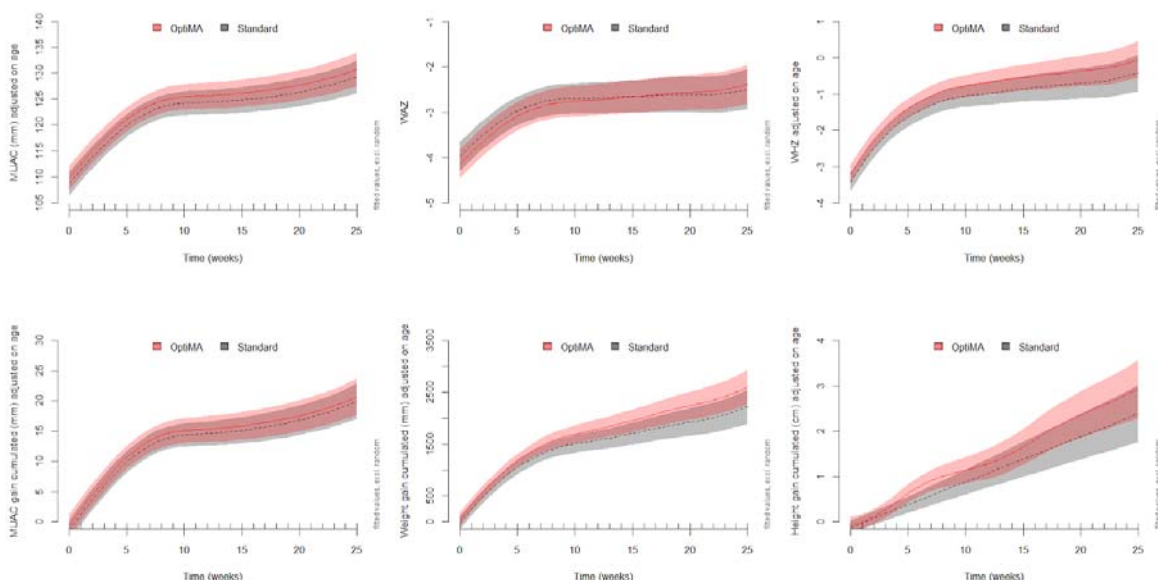
**Figure 44. Evolution anthropométrique des enfants avec PB <110 mm (sous-groupe 2, N=66)**

Number of observation per week by randomisation group for MUAC, WHZ, WAZ, MUAC and weight gain cumulated parameters; Total observation 1004

Weeks	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Total
OptiMA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	1004
Standard	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	1004



MUAC	128 (125 to 131)	130 (127 to 134)	0.04
MUAC<125 mm	11 (23%)	4 (8%)	0.08
WHZ	-0.7 (-1.5 to 0.4)	-0.3 (-1.1 to 0.6)	0.12
WAZ	-2.4 (-3.4 to -1.8)	-2.4 (-3.4 to -1.5)	0.94
HAZ	-3.8 (-4.8 to -2.9)	-4.1 (-5.1 to -3.0)	0.86
Total MUAC gain (mm)	18 (15 to 24)	21 (16 to 24)	0.17
Total weight gain (kg)	2.0 (1.6 to 2.7)	2.5 (1.8 to 3.0)	0.058
Total height gain (cm)	1.5 (0.9 to 3.0)	2.0 (1.2 to 3.4)	0.22
<b>Vital and nutritional status at 6 month</b>	<b>Standard N=47</b>	<b>OptiMA N=48</b>	
Children alive without AM nor relapse	22 (47%)	31 (65%)	0.27
Relapse to MAM #, resolved at Month 6	7 (15%)	5 (10%)	
Relapse to MAM #, unresolved at Month 6	8 (17%)	2 (4%)	
Relapse to SAM #*	5 (10.6%)	5 (10.4%)	
AM from inclusion to Month 6	3 (6.4%)	1 (2.1%)	
Discontinued trial £	2 (4.3%)	3 (6.2%)	
Death	0 (0.0%)	1 (2.1%)	
Time for not meeting AM definition from inclusion (days) (N=85) £	60 (35 to 75)	51 (42 to 68)	0.94
<b>Nutritional treatment between inclusion and last visit in the trial</b>	<b>Standard N=47</b>	<b>OptiMA N=48</b>	
Amount of RUTF received (sachet)	155 (133 to 231)	106 (77 to 165)	<0.0001
Length of RUTF treatment (days)	63 (49 to 91)	63 (49 to 100)	0.97



**Figure 45 Evolution anthropométrique des enfants avec PB<115 et P/T Z <-3 à l'inclusion (sous-groupe 3, N=95)**

Weeks	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Total	
Standard	4	3	4	3	4	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	2	2	1	2	1	2	1	2	1	694
OptiMA	4	3	4	3	4	3	3	3	2	2	2	2	1	2	1	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	2	1	690
Total	9	7	8	7	8	7	7	6	5	5	4	5	3	4	4	3	4	4	3	4	4	3	4	2	5	2	1384	

Number of observation per week by randomisation group for MUAC, WHZ, WAZ, MUAC and weight gain cumulated parameters; Total observation 1384

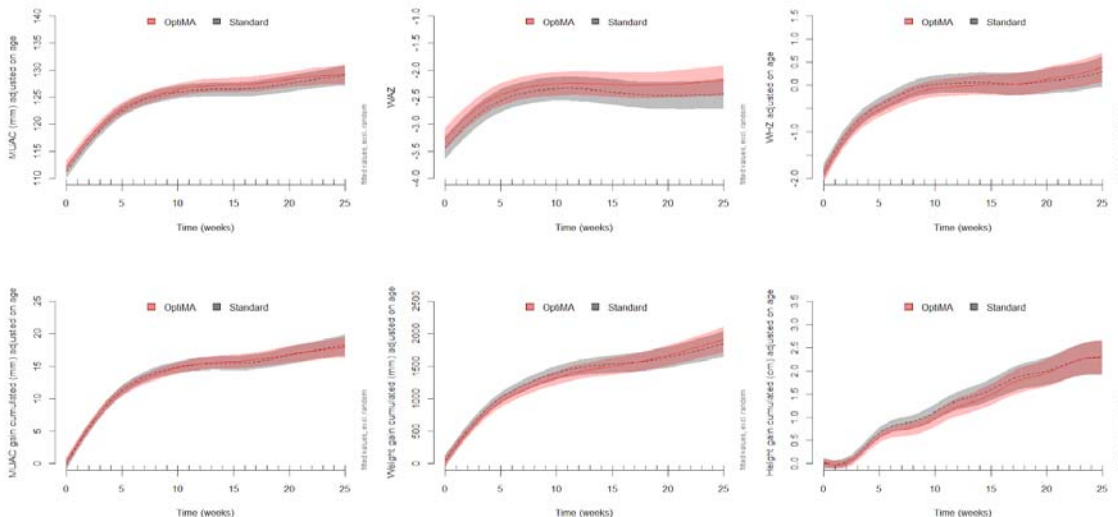
#### d. Résultats secondaires parmi les enfants avec PB<115 and P/T Z $\geq$ -3 à l'inclusion

Ce sous-groupe d'enfant représente 40% de l'échantillon des enfants avec malnutrition aigüe sévère inclus dans les analyses en ITT. Dans ce sous-groupe, on retrouve aussi de meilleurs indicateurs à la fin du traitement de l'épisode d'inclusion et à 6 mois en faveur du groupe d'OptiMA et **Tableau 25** et pas d'effet délétère de la stratégie OptiMA en terme d'évolution anthropométrique au cours des 6 mois (**Figure 46**).

**Tableau 25. Caractéristiques d'inclusion, de suivi et à 6 mois des enfants avec PB<115 and P/T Z  $\geq$ -3 (sous-groupe 4)**

<b>Subgroup 4: MUAC&lt;115 and WHZ<math>\geq</math>-3 at inclusion</b>	<b>Standard N=97</b>	<b>OptiMA N=100</b>	<b>p</b>
<b>Baseline characteristics</b>	<b>Standard N=97</b>	<b>OptiMA N=100</b>	
Female	41 (42%)	50 (50%)	0.34
Age (month)	13 (8 to 24)	12 (8 to 21)	0.33
Weight (kg)	8.5 (7.4 to 9.5)	8.2 (7.5 to 9.4)	0.79
Height (cm)	68 (63 to 73)	67 (63 to 73)	0.78
MUAC at inclusion	112 (110 to 114)	113 (110 to 114)	0.095
Oedema	4 (4%)	2 (2%)	0.44
<b>Recovery*</b>	<b>Standard N=97</b>	<b>OptiMA N=100</b>	
Time to recover (weeks)	4 (4 to 7)	7 (6 to 12)	<0.0001
Recovery by 12 weeks	90 (93%)	73 (73%)	0.0005
Recovery by 16 weeks	91 (94%)	86 (86%)	0.11
Recovery by 24 weeks	94 (97%)	93 (93%)	0.33
<b>Characteristics at recovery visit</b>	<b>Standard N=94</b>	<b>OptiMA N=93</b>	
MUAC (mm)	125 (122 to 126)	127 (126 to 128)	<0.0001
MUAC <125 mm	67 (49%)	0 (0%)	<0.0001
MUAC <115 mm	5 (4%)	0 (0%)	0.059
WHZ <1.5	7 (5%)	13 (10%)	0.56
WAZ <-2	71 (51%)	50 (37%)	0.018
Total MUAC gain (mm)	12 (10 to 15)	15 (14 to 18)	<0.0001
Total weight gain (kg)	1200 (900 to 1600)	1500 (1300 to 1900)	<0.0001
Daily weight gain velocity (g/kg/d)	4.7 (3.2 to 6.4)	4.0 (2.7 to 5.6)	0.0939
Amount of RUTF received (sachet) between inclusion and recovery visit	105 (91 to 147)	85 (70 to 114)	0.0004
Length of RUTF treatment (days) between inclusion and recovery visit	35.0 (35 to 49)	56 (42 to 70)	<0.0001
<b>Endline characteristics</b>	<b>Standard N=97</b>	<b>OptiMA N=100</b>	
Follow-up trial duration (weeks)	24 (24 to 25)	24 (24 to 25)	0.65
Hospitalised, at least once	16 (17%)	15 (15%)	0.92
Malaria or Respiratory infection	12/16 (75%)	11/15 (73%)	
Age (months)	18 (14 to 30)	17 (13 to 26)	0.23
Weight (kg)	8.5 (7.4 to 9.5)	8.2 (7.5 to 9.4)	0.79
Height (cm)	70.7 (65.3 to 75.8)	69.5 (65.2 to 75.2)	0.85
MUAC	128 (125 to 133)	129 (127 to 131)	0.83
MUAC<125 mm	23 (24%)	8 (8%)	<b>0.0046</b>
WHZ	-0.1 (-0.7 to 0.8)	0.2 (-0.7 to 1.0)	0.30
WAZ	-2.4 (-3.2 to -1.6)	-2.1 (-3.0 to -1.5)	0.15
HAZ	-4.4 (-5.2 to -3.4)	-4.2 (-5.1 to -3.1)	0.21
Total MUAC gain (mm)	18 (13 to 23)	18 (15 to 21)	0.82
Total weight gain (kg)	1.7 (1.3 to 2.4)	2.0 (1.4 to 2.4)	0.145
Total height gain (cm)	1.7 (1.1 to 2.8)	1.6 (1.3 to 2.5)	0.95
<b>Vital and nutritional status at 6 month</b>	<b>Standard N=97</b>	<b>OptiMA N=100</b>	
Children alive without AM nor relapse	50 (51.5%)	65 (65.0%)	0.20
Relapse to MAM #, resolved at Month 6	21 (21.6%)	19 (19.0%)	
Relapse to MAM #, unresolved at Month 6	13 (13.4%)	4 (4.0%)	
Relapse to SAM #*	3 (3.1%)	3 (3.0%)	
AM from inclusion to Month 6	4 (4.1%)	3 (3.0%)	

Discontinued trial £	5 (5.2%)	6 (6.0%)	
Death	1 (1.0%)	0 (0.0%)	
Time for not meeting AM definition from inclusion (days) (N=178) £	42 (28 to 64)	42 (32 to 60)	0.80
<b>Nutritional treatment between inclusion and last visit in the trial</b>	<b>Standard N=97</b>	<b>OptiMA N=100</b>	
Amount of RUTF received (sachet)	147 (123 to 224)	92 (71 to 143)	<0.0001
Length of RUTF treatment (days)	63 (42 to 84)	56 (49 to 84)	0.60



**Figure 46. Evolution anthropométrique des enfants avec PB<115 et P/T Z >=-3 à l'inclusion (sous-groupe 4, N=197)**

Number of observation per week by randomisation group for MUAC, WAZ, WHZ, MUAC / weight /height gain cumulated parameters; Total observation 2864

Weeks	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Total	
Standard	97	80	90	77	88	70	73	50	62	56	55	39	52	41	44	32	45	40	35	44	44	34	44	41	42	36	43	1410
OptiMA	100	87	93	87	88	72	70	56	54	51	43	48	52	43	48	33	55	29	51	38	42	53	37	40	41	41	1454	
Total	197	167	183	164	176	142	143	106	116	97	88	91	90	85	92	65	100	69	85	82	82	77	79	82	87	84	2864	

**e. Résultats secondaires parmi les enfants avec des enfants avec P/T Z<-3 et PB≥115 à l'inclusion**

Ce sous-groupe d'enfant représente 24% de l'échantillon des enfants avec malnutrition aigüe sévère inclus dans les analyses en ITT. Dans ce groupe, on observe que la prise de poids était plus élevée dans le groupe standard à la visite guérie (1500g vs 1300g) avec une durée médiane de traitement similaire (35 jours) dans les deux groupes et une quantité médiate d'ATPE reçues plus élevée dans le bras standard (112 sachets vs 49) (Tableau 26). Ce meilleur gain de poids significatif est visible également sur la figure représentant le gain de poids cumulés au cours du suivi avec une courbe dont les intervalles de confiance ne se chevauchent plus pendant une durée de 4 semaines environ de la semaine 6 à 10 (Figure 47), puis on

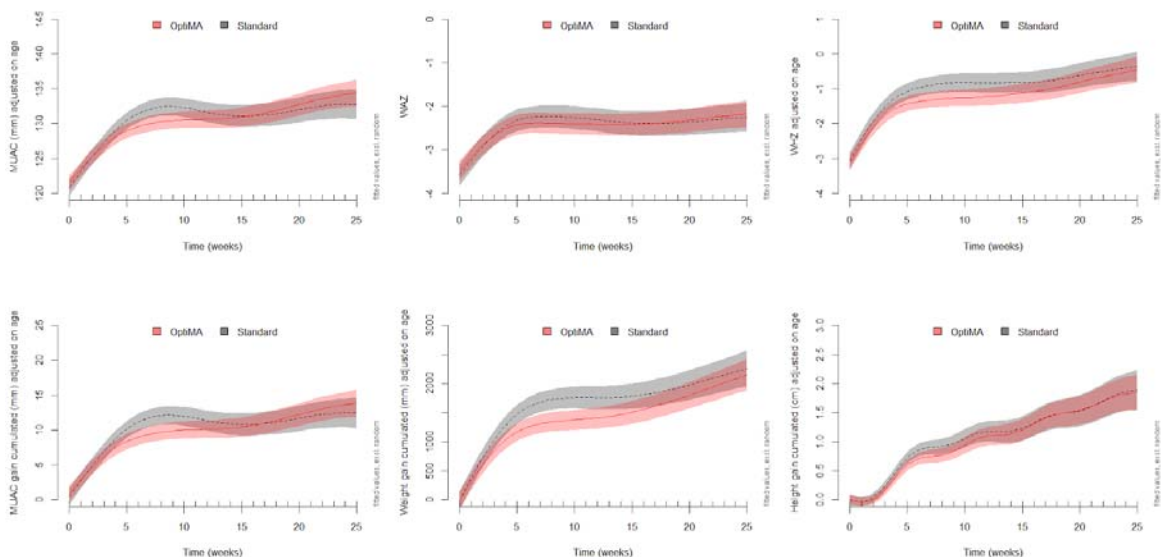
voit que les enfants du groupe OptiMA rattrapent ceux du groupe standard. A noter, que dans ce sous-groupe, on observe que les enfants sont un peu âgés dans le groupe standard (médiane 25 mois vs 21 mois). A 6 mois, la médiane du PB était plus élevée par contre dans le bras OptiMA (135mm vs 132) avec une quantité totale d'ATPE reçue depuis l'inclusion bien moindre dans ce groupe (50 sachets vs 140) et une durée médiane de traitement plus courte (35 jours vs 49).

**Tableau 26 Caractéristiques d'inclusion, de suivi et à 6 mois des enfants avec P/T Z<-3 et PB≥115 (sous-groupe 5)**

<b>Subroup 5:</b>	<b>Standard N=52</b>	<b>OptiMA N=62</b>	<b>p</b>
<b>WHZ&lt;-3 and MUAC≥ 115 at inclusion</b>			
<b>Baseline characteristics</b>			
	<b>Standard N=52</b>	<b>OptiMA N=62</b>	
Female	29 (56%)	29 (47%)	0.44
Age (month)	25 (11 to 39)	21 (13 to 34)	0.25
Weight (kg)	7.1 (6.3 to 9.7)	7.2 (6.2 to 8.9)	0.57
Height (cm)	76.2 (68.8 to 88.4)	74.8 (69.1 to 84.4)	0.54
MUAC at inclusion	121 (119 to 123)	121 (120 to 123)	0.92
MUAC [115-119]mm	14 (27%)	13 (21%)	0.60
MUAC [120-124]mm	38 (73%)	49 (79%)	0.60
Oedema	1 (2%)	2 (3%)	1.0
WHZ<-3	52 (100%)	62 (100%)	1.00
<b>Recovery*</b>			
	<b>Standard N=52</b>	<b>OptiMA N=62</b>	
Time to recover (weeks)	4 (4 to 5)	4 (4 to 6)	0.15
Recovery by 12 weeks	49 (94%)	59 (95%)	1.00
Recovery by 16 weeks	51 (98%)	61 (98%)	1.00
Recovery by 24 weeks	52 (100%)	62 (100%)	1.00
<b>Characteristics at recovery visit</b>			
	<b>Standard N=52</b>	<b>OptiMA N=62</b>	
MUAC (mm)	130 (127 to 132)	128 (126 to 131)	0.16
MUAC <125 mm	2 (4%)	0 (0%)	0.21
MUAC <115 mm	0	0	
WHZ <1.5	12 (23%)	17 (27%)	0.12
WAZ <-2	26 (50%)	30 (48%)	1.00
Total MUAC gain (mm)	10 (7 to 11)	8 (6 to 11)	0.20
Total weight gain (kg)	1500 (1200 to 1800)	1300 (900 to 1500)	0.0076
Daily weight gain velocity (g/kg/d)	5.5 (4.4 to 7.9)	4.5 (2.6 to 7.6)	0.036
Amount of RUTF received (sachet) between inclusion and recovery visit	112 (105 to 140)	49 (41 to 58)	<0.0001
Length of RUTF treatment (days) between inclusion and recovery visit	35 (35 to 35)	35 (35 to 47)	0.206
<b>Endline characteristics</b>			
	<b>Standard N=52</b>	<b>OptiMA N=62</b>	
Hospitalised, at least once	1 (2%)	4 (7%)	0.37
Malaria or Respiratory infection	1/1 (100%)	3/4 (75%)	
Follow-up trial duration (weeks)	25 (24 to 25)	24 (24 to 25)	0.15
Age (months)	29 (17 to 42)	26 (18 to 39)	0.51
Weight (kg)	9.7 (7.9 to 12.2)	9.6 (8.1 to 11.3)	0.72
Height (cm)	77.3 (71.2 to 90.5)	76.0 (71.3 to 86.3)	0.58
MUAC	132 (129 to 138)	135 (129 to 139)	0.35
MUAC<125 mm	5 (10%)	2 (3%)	0.24
WHZ	-0.3 (-1.3 to 0.2)	-0.5 (-1.4 to 0.3)	0.86
WAZ	-2.3 (-2.9 to -1.5)	-2.0 (-2.7 to -1.6)	0.76
HAZ	-3.6 (-4.3 to -2.4)	-3.4 (-3.9 to -2.3)	0.52
Total MUAC gain (mm)	13 (10 to 17)	15 (12 to 19)	0.16
Total weight gain (kg)	2.5 (2.0 to 3.0)	2.4 (1.8 to 3.0)	0.57
Total height gain (cm)	1.7 (1.1 to 2.5)	1.6 (1.2 to 2.2)	0.96
<b>Vital and nutritional status at 6 month</b>			
	<b>Standard N=52</b>	<b>OptiMA N=62</b>	
Children alive without AM nor relapse	34 (65%)	38 (61%)	0.17
Relapse to MAM #, resolved at Month 6	10 (19%)	12 (19%)	



Relapse to MAM #, unresolved at Month 6	6 (12%)	2 (3%)	
Relapse to SAM #*	2 (4%)	5 (8%)	
AM from inclusion to Month 6	0 (0%)	4 (7%)	
Discontinued trial £	0 (0%)	1 (2%)	
Death	0 (0%)	0 (0%)	
Time for not meeting AM definition from inclusion (days) (N=109) £	28 (21 to 49)	28 (21 to 49)	0.64
<b>Nutritional treatment between inclusion and last visit in the trial</b>	<b>Standard N=52</b>	<b>OptiMA N=62</b>	
Amount of RUTF received (sachet)	140 (110 to 219)	50 (42 to 65)	<0.0001
Length of RUTF treatment (days)	49 (35 to 63)	35 (35 to 49)	0.0073



**Figure 47. Evolution anthropométrique des enfants avec PB>=115 et P/T Z<-3 at inclusion (sous-groupe 5, N=114)**

Number of observation per week by randomisation group for MUAC, WAZ, WHZ, and MUAC/weight/height gain cumulated parameters; Total observation 1702

Weeks	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Total
Standard	52	49	51	47	48	35	34	33	22	22	22	22	21	38	31	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	23	81
OptiMA	62	55	60	54	57	25	35	25	25	27	33	25	31	29	26	23	26	31	30	30	29	30	33	26	38	26	89
Total	114	104	111	101	105	60	69	58	49	54	58	50	56	67	57	49	52	58	55	55	55	55	55	55	55	57	170

## **V. Perspectives d'analyses et de recherches futures**

### **A. Analyse sur les trajectoires de récupération des enfants avec malnutrition aigüe modérée**

Les résultats secondaires de l'analyse principale sur la non-infériorité de la stratégie OptiMA dans la population des enfants avec une malnutrition aigüe sévère ou modérée, nous a permis de constater qu'une partie des enfants avec une malnutrition aigüe modérée dans le groupe standard ont récupéré et se sont maintenus dans un état nutritionnel satisfaisant sans support nutritionnel tandis que d'autres ont chuté vers la malnutrition aigüe sévère. Il serait utile de comprendre les raisons à l'origine de ces deux trajectoires de récupération différentes.

Y aurait-il des caractéristiques spécifiques en faveur d'une guérison « spontanée » ou au contraire risquant de mener l'enfant vers le stade de sévérité ? Nous pensons par exemple à des caractéristiques anthropométriques à l'inclusion (seuil de PB proche de 125mm, seuils de P/T, T/A, P/A au-delà -2 Z score), à des caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, taille de la fratrie, allaitement), aux épisodes morbides au cours du suivi ou la combinaison de plusieurs multi déficits anthropométriques à l'inclusion.

L'étude n'a pas été conçue pour répondre à cette question et nous ne serons donc peut-être pas en mesure d'en cerner tous les contours. En effet, nous n'avons pas de données, par exemple, sur le nombre de repas, le score de diversité alimentaire ou le score de sécurité alimentaire propres aux ménages auxquels appartiennent ces enfants par exemple ou des données sur les pathologies sous-jacentes telles que le statut VIH.

Cependant, l'évolution vers un statut nutritionnel correct sans support mériterait d'être mieux décrite et comparé avec des enfants ayant reçu un traitement pour comparer notamment les délais de guérison, les paramètres anthropométriques à la fin de l'essai par rapport à ceux ayant reçu un traitement. Il nous paraît également envisageable de mener une analyse multivariée de type modélisation mixte à classes latentes pour tenter d'identifier au sein de la catégorie des enfants avec malnutrition aigüe modérée sans support nutritionnel des profils d'enfants plus susceptibles de bien évoluer ou au contraire de voir leur état nutritionnel se dégrader.

### **B. Analyse sur l'évolution des enfants cumulant plusieurs déficits anthropométriques**

Selon plusieurs analyses de données de cohortes communautaires, les enfants qui cumulent plusieurs déficits sont les plus à risque de décéder à court terme dans les 6 mois (36). Une autre étude montre que la combinaison d'un  $PB < 125$  et de l'indice  $P/A Z < 2.8$  permet de détecter les décès survenus dans les 6 mois associés à un indice  $P/T Z < -3$  et/ou à un indice  $T/A Z < -2$  et un indice  $P/T Z < -2$  (110,161). Ce résultat a conduit à la suggestion que l'indice  $P/A Z < -3$  pourrait être ajouté comme un critère d'admission indépendant pour les programmes qui admettent actuellement les enfants avec un  $MUAC < 125$  mm.

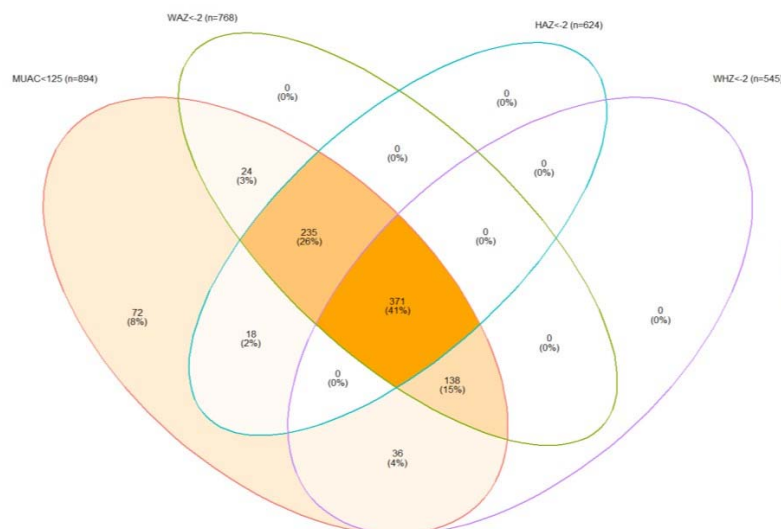
Afin de dénombrer les enfants cumulant plusieurs déficits anthropométriques parmi tous les enfants inclus dans l'essai avec comme critère principal d'inclusion dans l'essai un  $PB < 125$ mm, nous avons réalisé

des diagrammes de Venn en prenant en compte les différents types de déficits anthropométriques au stade de déficit global (Z score<-2) et au stade de sévérité (P/T<-3, retard de croissance sévère selon l'indice T/A Z<-3, l'insuffisance pondérale sévère selon l'indice P/A Z<-3). Nous avons inclus dans cette analyse tous les enfants inclus dans l'essai sauf ceux avec œdèmes, ce qui nous donne un effectif de 894 enfants.

Un diagramme de Venn permet de représenter graphiquement des ensembles par des cercles qui se recourent et dont les diverses plages représentent des unions et des intersections d'ensembles.

Dans le cas de notre étude, le diagramme de Venn a permis de représenter les intersections des différents déficits anthropométriques présentés à l'inclusion par les enfants inclus dans l'essai avec comme critère principal d'inclusion un PB<125mm.

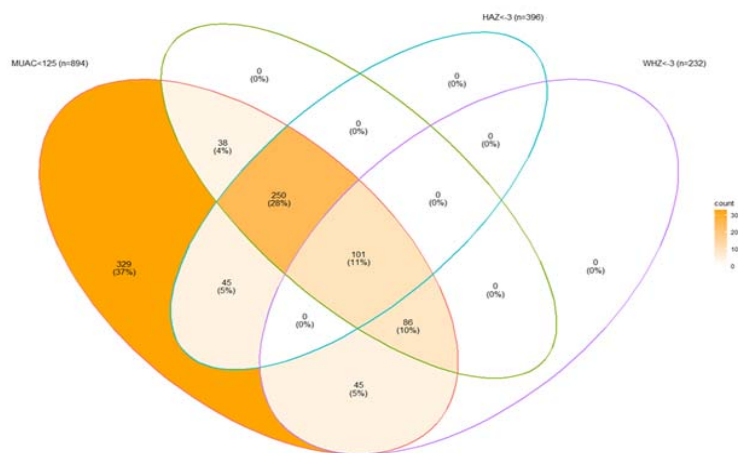
La **Figure 48** montre que 768 enfants avaient un P/A Z<-2 (WAZ sur la figure), 624 un indice T/A Z<-2 (HAZ sur la figure) et 545 un indice P/T Z<-2 (WHZ sur la figure) parmi les 896 avec PB<125mm . Parmi les 768 en insuffisance pondérale globale, 744 (97%) avaient au moins un autre indice anthropométrique en dessous de -2 associé et 371 (50%) présentaient les 3 déficits associés ainsi qu'un PB<125mm.



**Figure 48. Répartition des enfants inclus dans la cohorte de l'étude OptiMA-RDC selon leur(s) déficit(s) anthropométrique(s) présentés à l'inclusion, sans les œdèmes (N=894)**

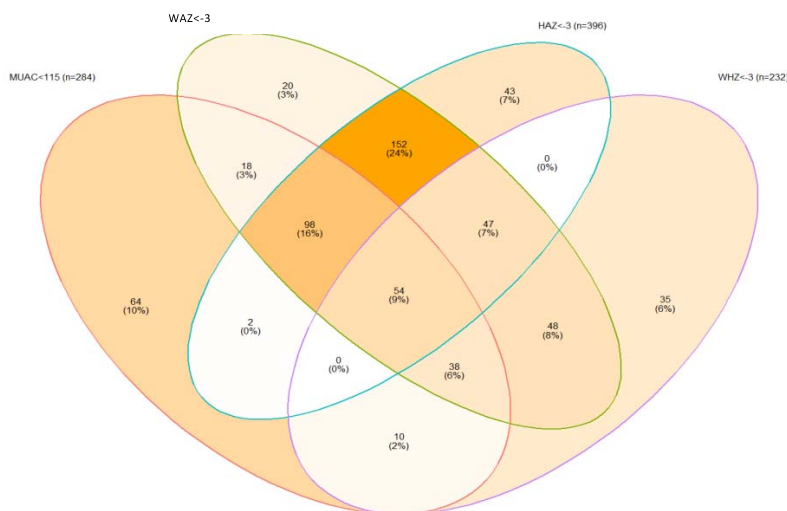
Nous pouvons voir sur la **Figure 49** que 475 (53%) enfants sur les 894 avec PB<125mm présentaient un P/A Z<-3 (240 Standard, 235 OptiMA). On constate que la plupart des enfants avec un retard de croissance sévère ou une émaciation sévère sont aussi une insuffisance pondérale sévère.

Le critère de l'insuffisance pondérale sévère ( $P/A < -3$ ) associé au  $PB < 125\text{mm}$  a permis de capturer tous les enfants avec un retard de croissance sévère et une émaciation sévère alors que ceci n'est pas le cas pour les autres indices anthropométriques ( $P/T$  Z et  $T/A$  Z).



**Figure 49: Répartition des enfants inclus dans l'essai OptiMA-RDC selon leur(s) déficit(s) anthropométrique(s) sévères présentés à l'inclusion, sans les œdèmes (N=894)**

La **Figure 50**, représentant tous les intersections entre les indices au stade de sévérité et le  $PB < 115\text{mm}$ , montre que 208 enfants cumulaient les 3 indices anthropométriques au stade de sévérité associé à un  $MUAC < 115\text{mm}$ .



**Figure 50. Répartition des enfants inclus dans l'essai OptiMA-RDC avec multi déficits anthropométriques au stade de sévérité et sans œdèmes (N=627)**

Afin de vérifier que le dosage dégressif de la stratégie OptiMA ne soit pas délétère parmi les enfants présentant tous les indices anthropométriques ( $P/T$ ,  $T/A$  et  $P/A$ ) au stade sévère nous proposons de mener des analyses secondaires pour comparer l'évolution anthropométrique des 475 enfants avec  $PB < 125\text{mm}$

et P/AZ<-3 (240 Standard, 235 OptiMA) entre les deux groupes de randomisation et de stratifier ces analyses sur le seuil de PB à 115mm en deux catégories : les enfants cumulant un P/A Z<-3 et un PB<115mm (n=208, 109 Standard ; 99 OptiMA) et ceux avec un P/A Z score<-3 et un PB compris entre 115 et 124 mm à l'inclusion (n=267 ; 131 Standard ; 136 OptiMA).

Les analyses consisteront à comparer l'évolution anthropométrique des enfants au cours des 6 mois de suivi, les paramètres anthropométriques à la fin de l'essai, les quantités d'ATPE/ASPE prescrites, la durée de traitement et leur statut nutritionnel selon la définition de la malnutrition aigüe selon l'OMS en incluant la rechute vers un nouvel épisode comme échec.

### **C. Etude sur l'impact communautaire de la stratégie OptiMA : augmente-t-elle l'accès au traitement ? et diminue-t-elle le fardeau de la malnutrition aigüe sévère ?**

#### **1. Justification**

Les résultats de l'essai ont montré les bénéfices cliniques et les avantages en terme de consommation et de coût des traitements nutritionnels d'une stratégie basée sur un programme unique, utilisant un seul produit avec un dosage dégressif pour traiter tous les enfants présentant un PB<125mm ou des œdèmes par rapport au programme nutritionnel en RDC.

Les retombées attendues en terme de santé des populations de cette stratégie sont d'augmenter l'accès au traitement des enfants les plus à risque de mortalité à court terme et donc la couverture du programme. Aussi, une autre hypothèse est que le fait de dépister les enfants à domicile par leurs parents grâce au PB qui est simple d'utilisation et d'initier un traitement précoce avant le stade de sévérité permettrait de réduire le fardeau de la malnutrition aigüe sévère et les hospitalisations.

En ce qui concerne la couverture du traitement, les études comparant des stratégies simplifiées ont donné des résultats mitigés. Maust et al ont rapporté une meilleure couverture avec la stratégie simplifiée par rapport aux soins standard (71% contre 55%, respectivement,  $p= 0,0005$ ) en Sierra Leone (95). Dans l'essai ComPAS, Bailey et al ont rapporté une couverture de la malnutrition aigüe sévère à 46% (IC95% 33-60) avec le protocole ComPAS simplifié et à 63% (IC95% 48-75) avec le protocole standard et une couverture de la malnutrition aigüe modérée à 21% (IC95% 15-29) vs 26% (IC95% 19-35) au Sud Soudan (97). Au Kenya, les mêmes auteurs ont trouvé une couverture presque similaire entre les deux protocoles pour les deux stades de malnutrition, avec des intervalles de confiance qui se chevauchent au Kenya (10). En RDC, la couverture n'a pas été évaluée dans la communauté mais nous avons rapporté que la stratégie OptiMA avait permis de traiter 29% d'enfants inclus dans l'essai de plus comparé à la stratégie standard.

Nous sommes conscients qu'une stratégie simplifiée à elle-seule ne peut pas résoudre et lever toutes les barrières d'accès au traitement. En effet, au niveau des bénéficiaires et plus spécifiquement, au niveau des parents, les principales barrières sont d'ordre financière avec les coûts d'opportunité tel que le transport ;

d'ordre géographique avec la distance entre le domicile et les structures de santé ; d'ordre temporelle lié au temps de déplacements, aux temps d'attente. L'absence de traitement peut être aussi lié à une mauvaise connaissance des programmes de nutrition, à la mauvaise qualité des soins, aux ruptures de stock. Du côté des prestataires de services, les principales barrières sont également d'ordre financière liées aux coûts des soins élevés (particulièrement les ATPE et les salaires du personnel); d'ordre logistique avec des difficultés d'approvisionnement, de stockage et de conservation des produits nutritionnels ; d'ordre humain lié à une insuffisance de personnel formé et supervisés.

Néanmoins, aucune étude n'a comparé la diminution du fardeau de la malnutrition aigüe sévère dans le temps entre une stratégie nutritionnelle simplifiée et un protocole standard. Les essais déjà mentionnés ci-dessus fournissent des preuves concernant la sécurité clinique et les perspectives de retombées en termes de coût-efficacité. Cependant, davantage de données sont nécessaires pour estimer l'impact des stratégies simplifiées au niveau communautaire, en termes de couverture du traitement et de réduction de la charge de la malnutrition aigüe sévère dans le temps comparé au programme de prise en charge de la malnutrition aigüe actuelle.

Par conséquent, nous aimerions mettre en place une étude combinant une enquête transversale répétée pour évaluer la couverture de traitement et la prévalence de la MAS dans la communauté et une cohorte longitudinale pour comparer l'incidence de la MAS parmi les enfants avec une MAM entre les deux stratégies, sur une période d'un an. Cette étude fournirait des résultats majeurs sur l'impact de la stratégie simplifiée et optimisée OptiMA au niveau communautaire et apporterait des preuves solides aux décideurs pour décider d'une mise à l'échelle d'une stratégie nutritionnelle simplifiée et optimisée.

Pour ce faire, nous sommes en train de développer au sein de l'équipe CORAL une proposition de protocole de cette étude et un budget prévisionnel correspondant que nous adresserons dans les prochaines semaines à des bailleurs potentiellement intéressés pour financer les coûts de cette recherche.

## **2. Objectifs principaux**

Cette étude a trois objectifs principaux:

- Comparer la couverture du traitement des enfants souffrant de malnutrition aigüe non compliquée selon la définition de l'OMS (MUAC<125mm ou WHZ<-2 ou œdème) dans les aires de santé couvertes par la stratégie OptiMA à celle des aires de santé couvertes par le protocole standard après une période d'un an.
- Comparer la prévalence des enfants avec une malnutrition aigüe sévère (MUAC<115mm ou WHZ<-3 ou œdème) dans les aires de santé couvertes par la stratégie OptiMA à celle dans les aires de santé couvertes par le protocole standard après une période d'un an de mise en œuvre de ces stratégies.

- Comparer l'incidence de la malnutrition aigüe sévère parmi les enfants avec malnutrition aigüe modérée (MUAC 115-124 mm ou WHZ  $>-3/<-2$ ) dans les aires de santé couvertes par la stratégie OptiMA à celle dans les aires de santé couvertes par le protocole standard au cours d'une période d'un an.

### 3. Objectifs secondaires

#### Étude transversale

- Comparer la couverture du traitement des enfants présentant plusieurs déficits anthropométriques (retard de croissance, malnutrition aigüe et insuffisance pondérale) entre les deux stratégies.

- Décrire la proportion d'enfants avec une malnutrition aigüe modérée ou sévère non éligibles à une prise en charge avec la stratégie OptiMA : ceux avec un PB supérieur à 125mm et un indice entre -2 et -3 (cas modérés) et  $<-3$  (cas sévères).

- Décrire la proportion d'enfants avec une insuffisance pondérale sévère non éligibles à la stratégie OptiMA : ceux avec un PB supérieur à 125mm et un indice P/A  $<-3$ .

#### Étude de cohorte

- Comparer le taux de mortalité des enfants hospitalisés parmi les enfants avec une malnutrition aigüe modérée (PB115-124 mm ou WHZ  $>-3/<-2$ ) à l'inclusion entre les deux stratégies, pendant une période d'un an.

- Comparer la durée de séjour à l'hôpital des enfants avec une malnutrition aigüe modérée (MUAC 115-124 mm ou WHZ  $>-3/<-2$ ) à entre les deux stratégies, sur une période d'un an.

- Comparer le taux de rechute vers la malnutrition aigüe sévère ou modérée parmi les enfants avec une malnutrition aigüe sévère et parmi ceux avec une malnutrition aigüe modérée (MUAC 115-124 mm ou WHZ  $>-3/<-2$ ) après guérison d'un premier épisode (pas d'œdème et MUAC  $\geq 125$ mm et WHZ  $\geq -2$ ) entre les deux groupes.

### 4. Méthodes

Un essai parallèle randomisé avec mesure de base sera utilisé avec l'aire de santé comme unité de regroupement. Pour évaluer les trois objectifs principaux, cet essai combinera une étude transversale répétée et une étude de cohorte longitudinale.

L'étude transversale répétée permettra d'évaluer l'impact de l'intervention après une période d'un an sur la couverture du traitement et la prévalence de la MAS. L'étude sera réalisée au début et à la fin de l'étude, c'est-à-dire 12 mois plus tard, à l'aide d'un plan d'échantillonnage systématique en deux étapes. La première étape consistera à cartographier tous les villages des aires de santé afin de sélectionner de façon

aléatoire les villages à enquêter. La deuxième étape consistera à enquêter de façon exhaustive tous les ménages de maximum 500 habitants et de sélectionner de façon aléatoire les ménages des villages de plus de 500 habitants afin de mesurer le PB, le poids et la taille de tous les enfants, d'identifier les cas de malnutrition aiguë sévère et modérée en voie de guérison et non couverts par un traitement. Nous prévoyons également de mettre en œuvre l'étude transversale pendant le pic de malnutrition aiguë sévère dans la zone d'étude (généralement de juillet à octobre dans la région du Sahel).

La cohorte longitudinale sera mise en place sur une période d'un an chez les enfants âgés de 6 à 59 mois souffrant de malnutrition aiguë modérée à l'inclusion afin d'évaluer l'incidence de la malnutrition aiguë sévère parmi eux. Les enfants seront inclus dans les villages non sélectionnés dans l'étude transversale et en utilisant un échantillonnage individuel systématique. Ils seront suivis par des visites mensuelles à domicile jusqu'à ce qu'ils atteignent 12 mois de suivi après l'inclusion.

#### **a. Sites d'étude**

Si cette proposition est retenue, cette étude sera imbriquée dans un projet humanitaire d'urgence médicale et nutritionnelle. Nous visons à mettre en œuvre cette étude dans plusieurs pays (au moins deux) pour produire des preuves solides, car nous savons que le profil de la malnutrition aiguë peut varier en fonction de la sécurité alimentaire, des contextes épidémiologiques ou saisonniers.

La zone d'intervention (stratégie OptiMA) sera mise en œuvre dans un ou plusieurs centres de santé sélectionnés au hasard dans un district sanitaire où ALIMA supervise un projet humanitaire d'urgence nutritionnelle régulier.

La zone de contrôle (stratégie standard) sera sélectionnée dans le même district que la zone d'intervention car nous supposons que la prévalence de la MA est homogène au niveau du district. Un protocole standard fonctionnel au minimum pour le traitement de la malnutrition aiguë sévère sera nécessaire pour être éligible comme zone de santé standard.

Avant le démarrage de l'étude, le personnel du ministère de la santé sera formé aux stratégies d'intervention ou de contrôle, mais aucune augmentation du personnel clinique pour gérer le programme de nutrition ne sera prévue pour représenter les conditions réelles dans les deux groupes. ALIMA assurera la disponibilité de RUTF dans les zones standard et OptiMA afin d'éviter une pénurie. Les activités préventives de la malnutrition ou de prise en charge de la malnutrition aiguë modérée menées par le ministère de la santé et/ou d'autres acteurs seront prise en compte. Nous recenserons les périodes de mise en œuvre de ces activités, les périodes de disponibilité des produits nutritionnels, les bénéficiaires ciblés et les quantités de produits distribués que ce soit des farines fortifiées ou des ASPE aux enfants inclus dans l'étude.

#### **b. Population étudiée**

La Population cible de cette étude correspond à tous les enfants âgés de 6 à 59 mois résidant dans le district d'étude au moment de l'enquête. Afin d'atteindre les enfants, le consentement sera demandé aux



femmes accompagnantes de plus de 15 ans, les enfants seront sélectionnés dans un second temps après avoir reçu le consentement du représentant légal. Les femmes accompagnantes répondront aux critères suivants : être âgées d'au moins 15 ans, vivre dans la zone d'enquête sanitaire et être capable de répondre aux questions.

**Critères d'inclusion :**

- Pour l'étude transversale, les critères d'inclusion des enfants sont les suivants: être âgés de 6 à 59 mois ; vivre dans le village sélectionné pour l'étude transversale ; avoir le consentement du représentant légal.
- Pour l'étude longitudinale, les critères d'inclusion des enfants sont les suivants: être âgés de 6 à 59 mois ; ne pas vivre dans le village sélectionné pour l'étude transversale ; présenter une malnutrition aigüe modérés selon la définition de l'OMS (un PB entre 115 et 124mm et/ou un P/T Z entre -3 et -2 et sans œdèmes ; consentement du représentant légal.

**Critères d'exclusion pour l'étude de cohorte :**

- Enfants présentant une complication médicale nécessitant une hospitalisation.
- Enfants présentant une allergie connue au lait, aux arachides ou aux RUTF.

**c. Taille de l'échantillon**

Nous ne savons pas encore dans quels pays sera mise en place cette étude. Ce projet est en cours de développement et nous pensons le soumettre prochainement pour décrocher des financements auprès de bailleurs comme par exemple la Fondation Eleanore Crook Fondation, la fondation Innocent ou d'autres bailleurs finançant des projets de recherche sur la malnutrition aigüe.

Néanmoins, nous avons effectué des hypothèses de calculs de taille d'échantillon. Pour l'étude transversale (couverture et prévalence SAM), les hypothèses sont basées sur les données disponibles dans la région de Zinder, Niger car ce pays est pressenti pour cette étude. Le taux de couverture du programme standard est estimé à 50% et la prévalence de la MAS à 5%. Selon, les résultats de l'enquête de couverture OptiMA à Bamako (projet pilote en milieu urbain, communication personnelle), nous nous attendons à augmenter le taux de couverture de 15% et à diminuer la prévalence de la MAS de 2% dans le groupe OptiMA après une période d'un an.

Pour la cohorte longitudinale (incidence), les hypothèses sont basées sur les résultats de l'essai OptiMA RDC : 16% des enfants MAM avec une supplémentation nutritionnelle partielle et irrégulière avec des ASPE dans le bras standard sont tombés dans la sévérité pendant une période de suivi de 6 mois. En Ethiopie, une autre étude a montré que 9,3% des enfants MAM non éligibles à un programme de supplémentation avaient connu au moins un épisode de MAS pendant une période de sept mois (162). Nous faisons l'hypothèse que la stratégie OptiMA permettra de réduire de 10% les épisodes de MAS chez les enfants MAM.

Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel Shiny RCT pour les essais en grappe randomisés parallèles et croisés à des périodes multiples (163). Avec une puissance de 80%, un risque alpha de 0,025 pour l'étude transversale et de 0,05 pour la cohorte, une corrélation intra-classe (ICC) de 0,02 (95%CI [0,01-0,03]) et un taux d'inflation de 2% pour tenir compte des enfants perdus de vue, l'échantillon nécessaire pour l'étude transversale serait de 6834 enfants âgés de 6 à 59 mois (3417/groupe) et pour l'étude de cohorte 337 enfants âgés de 6 à 59 mois avec une malnutrition aigüe modérée (168/groupe).

**Tableau 27 : Calcul d'échantillon pour l'étude d'impact communautaire de la stratégie OptiMA** (source : concept note du projet, calcul fait par Maguy Daures et Valérie Journot)

	RCT		Cohort
	Cross Sectional Coverage	SAM prevalence	
<b>Criteria</b>			<b>Incidence MAM to SAM</b>
Risque alpha	0.025		0.05
Power (%)	80		80
Intra-cluster correlation (ICC)	0.02 [0.01-0.03]		0.02 [0.01-0.03]
Individual auto-correlation (IAC)	-	-	0.3
<b>Sample size</b>			
Nb of cluster /arm	5	5	3
Cluster size / arm	65	670	55
Sample size / arm	325	3350	165
Lost to follow-up (2%)	332	3417	168
<b>Overall / Objectif</b>	<b>663</b>	<b>6834</b>	<b>337</b>
<b>Overall / study</b>	<b>6834</b>		<b>337</b>

#### d. Etude ancillaire

Nous pensons également que cette étude serait une opportunité de mener une étude ancillaire sur la mise œuvre de la stratégie OptiMA comparée à la stratégie standard. Aucune étude n'a pour le moment, à notre connaissance, décrit ou comparé une stratégie simplifiée avec la stratégie standard.

Cette étude permettrait de répondre à plusieurs questions notamment :

- Quels seraient les effets de la prise en charge systématique des enfants avec une malnutrition aigüe modérée sur la charge de travail des soignants ? sur les temps d'attente des bénéficiaires ? Est-ce que les structures de santé sont capables d'absorber la prise en charge systématique des enfants avec malnutrition aigüe modérée selon le PB ? sachant que les couvertures de traitement actuel sont encore plus basses pour les cas modérés par rapport aux cas sévères. Aussi, lors de la période de soudure, en plein pic de la malnutrition aigüe, les structures de santé éprouvent déjà des difficultés à prendre en charge tous les cas de MAS. Par rapport à cette question, des alternatives seraient envisageables comme par exemple prévoir un suivi plus espacé des cas les moins vulnérables ou décentraliser la prise en charge des cas les moins vulnérables directement au village par les agents de santé communautaires.
- Quels sont les effets de la stratégie OptiMA sur la gestion des produits nutritionnels (approvisionnement, stockage)?

- Quelles sont les perceptions des soignants et des bénéficiaires face à cette nouvelle stratégie ?

## 5. Autres questions en suspens sur les effets des stratégies simplifiées

Voici des questions supplémentaires auxquelles nous n'avons pas encore répondu :

1. Quelles seraient les fréquences de suivi les plus adaptées et seraient-elles différentes en fonction du PB de l'enfant?
2. Est-ce que les agents de santé communautaires pourraient mettre en œuvre le suivi des enfants selon la stratégie OptiMA au niveau des villages?

Avant de lancer des études pour répondre à ces questions, il faudrait attendre les résultats de l'essai OptiMA-Niger en cours. Cet essai a pour objectif de comparer la stratégie OptiMA à la stratégie CompAS et au bras standard dans un essai de non-infériorité. La table de dosage CompAS est plus simple car basée uniquement que le PB avec un dosage unique selon le PB (2 sachets pour les enfants avec  $PB < 115$  ou œdèmes et 1 sachet d'ATPE pour les enfants avec PB entre 115 et 124mm). Si la stratégie CompAS s'avère être non inférieure à la stratégie OptiMA et à la stratégie standard alors il faudrait plutôt répondre à cette question avec la stratégie CompAS.

3. Quel est le traitement et le suivi le plus adapté pour les enfants avec un P/T  $Z < -3$  ou un P/A  $Z < -3$  qui échappent aux stratégies simplifiées, c'est-à-dire ceux qui ont un  $PB \geq 125$ mm ?

Pour répondre à cette question, un essai clinique randomisé sera lancé en avril 2022 au Mali avec l'ONG International Rescue Committee comme sponsor et l'université de médecine de Bamako. L'essai est enregistré sur ClinicalTrials.gov sous l'identifiant NCT05248516.

4. Est-ce que les enfants avec une malnutrition aiguë modérée nécessitent une antibiothérapie systématique? Sans pris en compte de l'indice P/T Z, quel serait le seuil le PB à prendre en compte pour une antibiothérapie systématique ?

Pour répondre à cette question, un essai est en cours de développement au sein l'équipe CORAL. Actuellement, il n'est pas clair si le traitement systématique par amoxicilline à l'admission de tous les cas sévères est justifié. Par ailleurs, dans le cadre d'un protocole simplifié basé sur le PB, il faudrait évaluer quels enfants selon leur catégorie de MUAC ( $< 110$ , 110-114, 115-124mm) nécessitent une utilisation systématique d'antibiotiques à l'admission, et si nécessaire, quel antibiotique serait le meilleur ; avec l'idée sous-jacente d'optimiser cet usage systématique pour ne l'administrer que lorsqu'il est vraiment nécessaire.

Pour répondre à cette question, il s'agirait de mener un essai clinique de phase IIb randomisé, stratifié sur le PB à l'admission, avec les bras de randomisation suivants :

- Strate des enfants avec  $PB < 110$ : 1 bras avec amoxicilline, 1 bras avec azithromycine et 1 bras avec amoxicilline + azithromycine

- Autres strates de PB (110-114, 115-124mm): 1 bras sans antibiotique, 1 bras avec amoxicilline, 1 bras avec azithromycine

Le critère de jugement principal de l'étude serait une variable composite, évaluée à 12 semaines après l'inclusion, prenant en compte à la fois le fait que l'enfant est en vie, qu'il a récupéré de la malnutrition aiguë et qu'il n'y a pas eu d'indication d'hospitalisation pendant cette période de 12 semaines. Le calcul de la taille de l'échantillon est en cours, des premières estimations montrent qu'il faudrait au total inclure environ 3 500 enfants au total.

L'objectif secondaire principal serait d'évaluer l'antibiorésistance sur un sous-échantillon d'enfants. La taille de l'échantillon est en cours de calcul, il devrait y avoir environ 100 enfants par bras pour ce résultat.

Autres résultats secondaires : gain anthropométrique chez tous les enfants.

Le Tchad est pressenti pour cette idée car un financement pour mettre en œuvre la stratégie OptiMA à Ndjamen (ville) et Ngouri (région rurale, lac) a été obtenu pour les trois prochaines années. Nous pourrions utiliser toutes les infrastructures déjà en place pour traiter les enfants malnutris aigus selon la stratégie OptiMA. Il nous faut maintenant obtenir un financement pour subvenir aux coûts de cette recherche.

Cette étude est envisagée dans le cadre d'un consortium entre plusieurs entités. ALIMA mettrait en œuvre l'essai sur le terrain. L'équipe INSERM/IRD de Bordeaux serait en charge de tous les aspects liés aux aspects scientifiques de l'essai. L'équipe de Jay Berkley du Kenya Medical Research Institute (KEMRI) serait chargée de la composante microbiologique sur son site au Kenya où tous les échantillons seraient envoyés pour être analysés. L'équipe d'Henrik Friis de l'université de Copenhague au Danemark serait chargée de la composante formation de cet essai et participerait au groupe de travail sur la microbiologie.

## VI. Conclusion générale

L'essai OptiMA-RDC a été mené avec succès dans une région difficile d'accès, marquée par une instabilité sécuritaire et dans un contexte d'insécurité alimentaire sévère, grâce à l'alliance réussie entre les expertises scientifiques et opérationnelles des parties prenantes et grâce à l'implication et au soutien du ministère de la santé à travers le Programme National Nutrition au niveau national, régional et local. L'adhésion communautaire au niveau des villages a permis une très bonne acceptation de l'essai par la population menant à une excellente complétude du suivi.

Les forces de cet essai sont de plusieurs ordres. Au niveau méthodologique, le schéma de randomisation individuelle confère une robustesse optimale des résultats. C'est le premier essai portant sur une stratégie basée sur le périmètre brachial et la réduction du dosage du traitement avec une randomisation individuelle. L'échantillon a été calculé et dimensionné pour pouvoir comparer cette stratégie aussi bien parmi l'ensemble des enfants malnutris selon le critère du périmètre brachial que parmi les cas sévères selon la définition OMS. Le critère de jugement de jugement calculé à 6 mois est le premier à notre connaissance à prendre en compte les effets cliniques de la stratégie sur une période aussi longue et au-delà du suivi dans les structures de santé, en prenant en compte les rechutes. La stratégie de suivi à domicile toutes les deux semaines lorsque les enfants n'étaient pas sous traitement et en cas d'absence aux visites prévues au centre de santé a permis de suivre au plus près l'évolution de tous les enfants quel que soit le traitement et le calendrier des visites prévues que ce soit en terme de récupération ou de détérioration de l'état nutritionnel et clinique. Cet essai a été conduit dans le contexte réel des financements institutionnels des programmes de prise en charge de la malnutrition aiguë. Au niveau d'un district sanitaire, les programmes pour la prise en charge des cas sévères sont généralement financés par un bailleur d'urgence (dans notre cas, l'agence européenne à l'aide humanitaire, ECHO finançait ALIMA) et celle des cas modérés par d'autres bailleurs (dans notre cas, le programme alimentaire mondial finançait une autre ONG). Cette situation de programmes distincts en terme de financement et de gestion selon deux degrés de la malnutrition aiguë reflète la plupart des contextes humanitaires faisant face à une crise nutritionnelle aiguë. Il est rare que les deux programmes soient opérationnels en même temps et ciblent tous les enfants âgés de 6 à 59 mois. Il arrive que le programme pour les modérés, quand il est mis en place, ne cible uniquement que les enfants de 6 à 24 mois.

Nos résultats principaux montrent que la prise en charge des enfants souffrant de malnutrition aiguë dans le cadre d'un programme unique avec un seul produit thérapeutique tel que proposé par la stratégie OptiMA conduit à un meilleur état nutritionnel avec +9% d'enfants non malnutris aigus et n'ayant pas rechuté après récupération de l'épisode d'inclusion à 6 mois. Ce résultat s'inscrit dans le contexte d'un programme standard fonctionnel pour les cas sévères et partiellement fonctionnel pour les cas modérés. Nos résultats ajoutés à ceux de trois autres essais (95,97,100) confirment que la réduction progressive du dosage des ATPE au fur et à mesure que l'enfant récupère n'a pas d'effets délétères cliniques par rapport au dosage

actuel. Cette absence de nocivité de la réduction progressive du dosage des ATPE a été démontré dans un contexte d'insécurité alimentaire sévère parmi les cas sévères. L'étude ancillaire a montré que l'insécurité alimentaire sévère touchait 90% des ménages pendant la phase active de l'essai. Nos résultats secondaires parmi cinq sous-groupes d'enfants suggèrent que la réduction du dosage de l'ATPE n'est pas nocive non plus parmi les cas sévères les plus vulnérables. Ils suggèrent aussi qu'une stratégie basée sur le PB au seuil de 125 pour débiter et arrêter le traitement nutritionnel protège davantage les enfants qu'un programme actuel basé sur le PB ou le P/T pour arrêter le traitement.

Les résultats secondaires de l'essai ont montré que la table de dosage OptiMA a permis de diminuer la quantité d'ATPE ou d'ASPE prescrite pour tout le groupe d'enfants malnutris aigus de 19% tout en traitant 29% d'enfants avec un PB entre 115 et 124 en plus. Parmi les cas sévères ayant tous été traités par ATPE, la table de dosage OptiMA a permis de diminuer de 31% la quantité prescrite pour guérir l'épisode d'inclusion et de 46% pour traiter l'épisode d'inclusion et les épisodes de rechutes sur une période de 6 mois. Ces résultats suggèrent d'importantes perspectives d'économies au niveau du coût des traitements si cette adaptation du protocole actuel était mise à l'échelle. Ces économies pourraient être redéployées pour traiter davantage d'enfants. Une analyse de coût-efficacité est actuellement menée par des chercheurs en économie de l'université de Harvard et de Yale. Elle pourra déterminer si la stratégie OptiMA est plus coût-efficace que la stratégie standard dans le contexte dans lequel a été mené l'essai. La stratégie ComPAS testée au Kenya et au Sud-Soudan a été jugé plus coût-efficace que la stratégie standard dans un contexte où le protocole standard était contrôlé et rendu fonctionnel pour l'essai pour traiter tous les cas sévères et modérés. Dans cet essai, les consommations et des durées moyennes de traitement étaient plus élevées dans les deux groupes par rapport à nos résultats. Un essai à trois bras est actuellement en cours pour comparer les stratégies OptiMA, ComPAS et le protocole standard du Niger dans les mêmes sites. Il permettra de trancher sur la table de dosage la plus avantageuse à utiliser.

Les résultats secondaires montrent un meilleur statut nutritionnel à 6 mois et moins de rechutes vers la malnutrition aiguë modérée des enfants traités selon la stratégie OptiMA bien qu'ils aient reçu une quantité de traitement moindre. Ceci peut sembler paradoxal et c'est bien compréhensible. Comment des enfants recevant moins de calories et de nutriments peuvent-ils être en meilleure santé et de d'autant plus dans un contexte d'insécurité alimentaire sévère ? Nous avons montré qu'à la fin du traitement de l'épisode d'inclusion les cas sévères étaient restés environ deux semaines de plus sous traitement pour atteindre un PB supérieur à 125mm. Ils avaient ainsi un gain de poids total plus important par rapport aux enfants du groupe standard. Nos analyses de sensibilité montrent qu'atteindre ce critère unique demande deux semaines de plus comparé à l'atteinte de deux critères alternatifs : PB ou un P/T et ce, quel que soit la table de dosage utilisée. Ces résultats suggèrent comme cela a été aussi mis en évidence dans d'autres études qu'un PB supérieur à 125 mm à la fin du traitement est un facteur protecteur des rechutes par rapport à un PB en dessous de ce seuil. Pour rappel, dans le groupe standard 30% des enfants avaient un PB inférieur à 125 mm lorsque le traitement a été arrêté. Ceci pourrait expliquer que bien qu'ils aient continué à évoluer

et dépasser le seuil des 125mm, ils seraient ensuite plus facilement retombés sous le seuil des 125mm. Le meilleur statut nutritionnel à 6 mois dans le bras OptiMA parmi les sévères s'explique aussi par le fait que les enfants ayant rechuté dans le bras OptiMA ont été traités de façon précoce dès qu'il passait en dessous du seuil de 125 alors que les enfants du bras standard n'étaient pas traités lorsqu'ils présentaient un PB entre 115 et 124, faute de programme fonctionnel pour les cas modérés.

Ainsi lorsque l'on interprète les résultats sur le meilleur état nutritionnel des enfants du groupe OptiMA, il faut bien prendre en compte ces deux éléments : le statut anthropométrique à la fin du traitement de l'épisode d'inclusion et le fait que la stratégie OptiMA a permis de traiter plus précocement les enfants en rechute. Il semble que le dosage de l'ATPE (dosage standard ou dégressif) ne soit pas en lien avec le statut nutritionnel à 6 mois ; nos résultats suggèrent que ce sont plutôt l'usage du PB comme critère unique de sortie de traitement et la mise sous traitement systématique dès le début de la rechute. Nous avons vu qu'il y avait plus d'enfants avec un épisode de rechute non résolu à 6 mois dans le groupe standard.

Afin d'obtenir des résultats solides sur l'impact épidémiologique de la stratégie OptiMA, sur l'accès au traitement nutritionnel et sur les effets programmatiques et organisationnels dans les structures de santé, il nous semble indispensable de mener une étude à part entière telle que décrite dans la section précédente sur les perspectives de recherche. Nous pourrions également saisir l'opportunité de cette étude pour simplifier et optimiser encore davantage la prise en charge de la malnutrition aigüe en envisageant de décentraliser une partie du traitement et du suivi dans les villages par les agents de santé communautaire et/ou d'espacer les visites au centre de santé pour les catégories d'enfants les moins vulnérables. Pour identifier les catégories les moins vulnérables, une revue de la littérature permettrait de faire un état des connaissances dans un premier temps sur ce qui est déjà connu en terme de profils d'enfants moins vulnérables : seuil de PB, âge, sexe, contexte d'accès aux soins et à la nourriture au niveau du ménage, caractéristiques sociodémographiques, absence d'autres déficits anthropométriques. L'analyse secondaire sur les profils des cas modérés ayant bien évolué sans traitement ou au contraire ayant chuté pourrait aussi aider en ce sens.

D'un point de vue personnel, mon travail mené au sein de cet essai en tant que chef de projet scientifique international depuis l'écriture du protocole, en passant par toute la phase de préparation, la coordination de la conduite de l'essai, l'analyse des données et la valorisation des résultats a été passionnant et enrichissant à chaque étape. Mon expérience antérieure de coordinatrice médicale sur le terrain avec d'autres ONG et dans des grands projets nutritionnels dans plusieurs pays sahéliens m'ont permis de comprendre facilement le contexte opérationnel de l'essai, d'appréhender aussi les éventuelles difficultés rencontrées pour supporter l'équipe sur le terrain de mon mieux. J'ai appris énormément d'un point de vue de la méthode et de la rigueur scientifique, sur la gestion et la manipulation des données, sur toutes les étapes de l'ingénierie scientifique autour d'un essai clinique randomisé mené selon les bonnes pratiques cliniques et réglementaires internationales. Je pense que notre essai de par sa robustesse, la qualité des données malgré un contexte isolé, précaire et difficile d'accès révèle des résultats majeurs pouvant potentiellement

améliorer le sort de centaines de milliers d'enfants. Les retombées potentielles en terme d'amélioration des pratiques pour une prise en charge plus rationnelle et efficace de la malnutrition aigüe et des ressources allouées aux programmes nutritionnels sont indéniables. Nous avons partagé les résultats de l'article sur le résultat de l'objectif principal avec le groupe de travail de l'OMS qui se charge actuellement de l'élaboration d'un guide complet sur la prise en charge de la malnutrition aigüe. Publier dans le journal The Lancet Global Health est le résultat de la qualité de tout le travail qui a été mené avant, pendant et après la fin de l'essai dans le cadre d'un partenariat entre une institution académique et d'une organisation humanitaire qui est essentiel pour arriver à ce résultat. L'alliance entre la connaissance du terrain et l'expertise scientifique dans ce type de contexte me semblent essentiels pour fournir des preuves suffisamment fiables et robustes pour orienter les décideurs politiques. Nous verrons dans les prochains mois dans quelle mesure nos résultats seront pris en compte avec ceux des autres essais portant sur les stratégies simplifiées. Ce qui est certain c'est que c'est pour cette raison que j'ai choisi de m'orienter vers la recherche et que je souhaite continuer à œuvrer en tant que chercheuse au sein de projet de recherche opérationnel et clinique mené dans le cadre de partenariats entre des chercheurs et des humanitaires tel que celui de CORAL.



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Malnutrition [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
2. Organisation Mondiale de la Santé (OMS), Rapport d'un comité OMS d'expert. Utilisation et interprétation de l'anthropométrie [Internet]. 1995 [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37006/WHO\\_TRS\\_854\\_fre.pdf;jsessionid=7126C371EDF5FBBD29B3E9A592C95F87?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37006/WHO_TRS_854_fre.pdf;jsessionid=7126C371EDF5FBBD29B3E9A592C95F87?sequence=1)
3. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera M-F. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. *Arch Pédiatrie*. 1 janv 2009;16(1):47-53.
4. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *The Lancet*. 4 janv 2020;395(10217):65-74.
5. Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J*. 2 sept 1972;3(5826):566-9.
6. Victora CG, Christian P, Vdaletti LP, Gatica-Domínguez G, Menon P, Black RE. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. *The Lancet*. 10 avr 2021;397(10282):1388-99.
7. FAO-L'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture. LA NUTRITION DANS LE PAYS EN DÉVELOPPEMENT [Internet]. 2001 [cité 18 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.fao.org/3/w0073f/w0073f02.htm#P0\\_0](https://www.fao.org/3/w0073f/w0073f02.htm#P0_0)
8. Micronutrient Initiative, éditeur. Investing in the future: a united call to action on vitamin and mineral deficiencies: global report, 2009. [New Delhi: Micronutrient Initiative; 2009. 42 p.
9. Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 10 mars 2017;2017(3):CD008524.
10. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Prevalence of anaemia in children aged 6–59 months (%) [Internet]. 2019 [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-anaemia-in-children-under-5-years-(-))
11. Tam E, Keats EC, Rind F, Das JK, Bhutta ZA. Micronutrient Supplementation and Fortification Interventions on Health and Development Outcomes among Children Under-Five in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 21 janv 2020;12(2):289.
12. 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. *The Lancet*. 3 août 2013;382(9890):427-51.
13. George CM, Burrowes V, Perin J, Oldja L, Biswas S, Sack D, et al. Enteric Infections in Young Children are Associated with Environmental Enteropathy and Impaired Growth. *Trop Med Int Health*. 2018;23(1):26-33.

14. Prendergast AJ, Humphrey JH. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr Int Child Health*. nov 2014;34(4):250-65.
15. Weisz AJ, Manary MJ, Stephenson K, Agapova S, Manary FG, Thakwalakwa C, et al. Abnormal gut integrity is associated with reduced linear growth in rural Malawian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. déc 2012;55(6):747-50.
16. Harper KM, Mutasa M, Prendergast AJ, Humphrey J, Manges AR. Environmental enteric dysfunction pathways and child stunting: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 19 janv 2018;12(1):e0006205.
17. Vonaesch P, Morien E, Andrianonimiadana L, Sanke H, Mbecko J-R, Huus KE, et al. Stunted childhood growth is associated with decompartmentalization of the gastrointestinal tract and overgrowth of oropharyngeal taxa. *Proc Natl Acad Sci*. 4 sept 2018;115(36):E8489-98.
18. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Réduire de 40% le nombre d'enfants de moins de 5 ans présentant un retard de croissance. 2017;12.
19. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, Kerac M, Trehan I, Briend A. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primer*. 21 déc 2017;3(1):17067.
20. Walters T, Sibson V, McGrath M. Mid Upper Arm Circumference and Weight-for-Height Z-score as Indicators of Severe Acute Malnutrition (2012). 1 déc 2012 [cité 7 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.ennonline.net/www.ennonline.net/muacandweightforheightindicators>
21. Organisation Mondiale de la Santé(OMS), United Nations Children's Fund (UNICEF). Normes de croissance OMS et l'identification de la malnutrition aiguë sévère [Internet]. 2009 [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44130/9789242598162\\_fre.pdf;jsessionid=4DAD34495303224C926B6971FFDDE85F?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44130/9789242598162_fre.pdf;jsessionid=4DAD34495303224C926B6971FFDDE85F?sequence=1)
22. WHO, UNICEF, WFP and UNHCR. Consultation on the Programmatic Aspects of the Management of Moderate Acute Malnutrition in Children under five years of age- Geneva [Internet]. 2010 [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: [https://apps.who.int/nutrition/topics/moderatemalnutrition\\_consultation\\_programmaticaspects\\_MM\\_report.pdf?ua=1](https://apps.who.int/nutrition/topics/moderatemalnutrition_consultation_programmaticaspects_MM_report.pdf?ua=1)
23. World Health Organization, World Food Programme, United Nations System Standing Committee on Nutrition and United Nations Children's Fund. OMS | Prise en charge communautaire de la malnutrition aiguë sévère [Internet]. WHO. 2007 [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/nutrition/publications/severemalnutrition/9789280641479/fr/index.html>
24. CIM-10 Version:2008 [Internet]. [cité 25 oct 2021]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse10/2008/fr#/E41>
25. Kismul H, Mapatano MA, Banea JP. Diet and kwashiorkor in the democratic republic of congo. In: *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation: From Biology to Policy*. 2019. p. 2245-62.
26. Rytter MJH, Namusoke H, Babirekere-Iriso E, Kæstel P, Girma T, Christensen VB, et al. Social, dietary and clinical correlates of oedema in children with severe acute malnutrition: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 22 mars 2015;15:25.

27. Williams CD. A nutritional disease of childhood associated with a maize diet. *Arch Dis Child*. déc 1933;8(48):423-33.
28. Trehan I, Manary MJ. Management of severe acute malnutrition in low-income and middle-income countries. *Arch Dis Child*. 2015;100(3):283-7.
29. Kismul H, Van den Broeck J, Lunde TM. Diet and kwashiorkor: a prospective study from rural DR Congo. *PeerJ*. 15 avr 2014;2:e350.
30. Akombi BJ, Agho KE, Hall JJ, Wali N, Renzaho AMN, Merom D. Stunting, Wasting and Underweight in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 1 août 2017;14(8):E863.
31. 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*. 19 janv 2008;371(9608):243-60.
32. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN, IGME). Levels & Trends in Child Mortality: Report 2020, Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, United Nations Children's Fund, New York, 2020. [Internet]. UNICEF DATA. 2020 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-mortality/>
33. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 17 nov 2021 [cité 18 nov 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(21\)00311-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(21)00311-4/abstract)
34. Pelletier DL. The Relationship Between Child Anthropometry and Mortality in Developing Countries: Implications for Policy, Programs and Future Research. *J Nutr*. 1 oct 1994;124(suppl\_10):2047S-2081S.
35. Olofin I, McDonald CM, Ezzati M, Flaxman S, Black RE, Fawzi WW, et al. Associations of suboptimal growth with all-cause and cause-specific mortality in children under five years: a pooled analysis of ten prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(5):e64636.
36. McDonald CM, Olofin I, Flaxman S, Fawzi WW, Spiegelman D, Caulfield LE, et al. The effect of multiple anthropometric deficits on child mortality: meta-analysis of individual data in 10 prospective studies from developing countries. *Am J Clin Nutr*. avr 2013;97(4):896-901.
37. Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, et al. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet Lond Engl*. 3 août 2013;382(9890):452-77.
38. Keats EC, Das JK, Salam RA, Lassi ZS, Imdad A, Black RE, et al. Effective interventions to address maternal and child malnutrition: an update of the evidence. *Lancet Child Adolesc Health*. 1 mai 2021;5(5):367-84.
39. Conférence internationale sur la nutrition (1992: Rome I, Unit WHON, Nations F and AO of the U. Déclaration mondiale sur la nutrition et Plan d'action proposés à la Conférence, Rome, décembre 1992 [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 1992 [cité 16 nov 2021]. Report No.: ICN/92/2. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/61048>

40. Nations Unies, Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD). Rapport 2015 sur les objectifs du Millénaire pour le développement | PNUD [Internet]. UNDP. 2015 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www1.undp.org/content/undp/fr/home/librarypage/mdg/the-millennium-development-goals-report-2015.html>
41. Bezanson K, Isenman P. Scaling up nutrition: a framework for action. *Food Nutr Bull.* mars 2010;31(1):178-86.
42. Mouvement SUN. STRATÉGIE DU MOUVEMENT SUN pour le renforcement de la nutrition 3.0 - 2021-2025 [Internet]. SUN. 2021 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <http://scalingupnutrition.org/fr/a-propos/strategie-et-feuille-de-route-du-mouvement-sun/>
43. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). SOIXANTE-CINQUIÈME ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ GENÈVE, 21-26 MAI 2012 - RÉOLUTIONS ET DÉCISIONS - ANNEXES [Internet]. 2012 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: [https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA65-REC1/A65\\_REC1-fr.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65-REC1/A65_REC1-fr.pdf)
44. World Health Organization. WHO | Indicators for the Global Monitoring Framework on Maternal, Infant and Young Child Nutrition [Internet]. WHO. 2014 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: [https://apps.who.int/nutrition/topics/proposed\\_indicators\\_framework/en/index.html](https://apps.who.int/nutrition/topics/proposed_indicators_framework/en/index.html)
45. World Health Organization. WHO | Global targets tracking tool [Internet]. WHO. [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.who.int/nutrition/trackingtool/en/>
46. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Deuxième Conférence internationale sur la nutrition (CIN2) [Internet]. 2014 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fao.org/about/meetings/icn2/fr/>
47. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), Organisation mondiale de la Santé (OMS). Deuxième Conférence internationale sur la nutrition - Document final de la Conférence: Déclaration de Rome sur la nutrition [Internet]. 2014 [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fao.org/3/ml542f/ml542f.pdf>
48. United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization, International Bank. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition of the joint child malnutrition estimates. [Internet]. 2021 [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025257>
49. Garenne M, Willie D, Maire B, Fontaine O, Eeckels R, Briend A, et al. Incidence and duration of severe wasting in two African populations. *Public Health Nutr.* nov 2009;12(11):1974-82.
50. Isanaka S, Boundy EO, Grais RF, Myatt M, Briend A. Improving Estimates of Numbers of Children With Severe Acute Malnutrition Using Cohort and Survey Data. *Am J Epidemiol.* 15 déc 2016;184(12):861-9.
51. Hure A, Oldmeadow C, Attia J. Invited Commentary: Improving Estimates of Severe Acute Malnutrition Requires More Data. *Am J Epidemiol.* 15 déc 2016;184(12):870-2.
52. Isanaka S, Andersen CT, Cousens S, Myatt M, Briend A, Krusevec J, et al. Improving estimates of the burden of severe wasting: analysis of secondary prevalence and incidence data from 352 sites. *BMJ Glob Health.* 1 mars 2021;6(3):e004342.

53. Briend A, Alvarez J-L, Avril N, Bahwere P, Bailey J, Berkley JA, et al. Low mid-upper arm circumference identifies children with a high risk of death who should be the priority target for treatment. *BMC Nutr.* 21 oct 2016;2(1):63.
54. Grellety E, Golden MH. Weight-for-height and mid-upper-arm circumference should be used independently to diagnose acute malnutrition: policy implications. *BMC Nutr.* 5 févr 2016;2(1):10.
55. Garenne M, Myatt M, Khara T, Dolan C, Briend A. Concurrent wasting and stunting among under-five children in Niakhar, Senegal. *Matern Child Nutr.* 25 nov 2018;15(2):e12736.
56. Thurstans S, Opondo C, Seal A, Wells J, Khara T, Dolan C, et al. Boys are more likely to be undernourished than girls: a systematic review and meta-analysis of sex differences in undernutrition. *BMJ Glob Health.* 1 déc 2020;5(12):e004030.
57. Alvarez JL, Dent N, Browne L, Myatt M, Briend A. Putting Child Kwashiorkor on the map. *CMAM Forum Technical brief.* 2016 mars.
58. Fitzpatrick M, Ghosh S, Kurpad A, Duggan C, Maxwell D. Lost in Aggregation: The Geographic Distribution of Kwashiorkor in Eastern Democratic Republic of the Congo. *Food Nutr Bull.* 2018;39(4):512-20.
59. Saaka M, Osman SM, Amponsem A, Ziem JB, Abdul-Mumin A, Akanbong P, et al. Treatment outcome of severe acute malnutrition cases at the tamale teaching hospital. *J Nutr Metab.* 2015;2015.
60. Ramos JM, Reyes F, Tesfamariam A, Gil-Fournier N. Outcome of severely malnourished children treated according to UNICEF 2004 guidelines in a rural hospital in Ethiopia. *G Ital Med Trop.* 2009;14(1-4):13-6.
61. Khara T, Mwangome M, Ngari M, Dolan C. Children concurrently wasted and stunted: A meta-analysis of prevalence data of children 6-59 months from 84 countries. *Matern Child Nutr.* avr 2018;14(2):e12516.
62. Schoenbuchner SM, Dolan C, Mwangome M, Hall A, Richard SA, Wells JC, et al. The relationship between wasting and stunting: a retrospective cohort analysis of longitudinal data in Gambian children from 1976 to 2016. *Am J Clin Nutr.* août 2019;110(2):498-507.
63. Richard SA, Black RE, Gilman RH, Guerrant RL, Kang G, Lanata CF, et al. Wasting Is Associated with Stunting in Early Childhood. *J Nutr.* juill 2012;142(7):1291-6.
64. Kohlmann K, Sudfeld CR, Garba S, Guindo O, Grais RF, Isanaka S. Exploring the relationships between wasting and stunting among a cohort of children under two years of age in Niger. *BMC Public Health.* 21 sept 2021;21(1):1713.
65. FAO F. Résumé de L'État de la sécurité alimentaire et de la nutrition dans le monde 2020: Transformer les systèmes alimentaires pour une alimentation saine et abordable [Internet]. Rome, Italy: FAO, IFAD, UNICEF, WFP and WHO; 2020 [cité 10 nov 2021]. 44 p. Disponible sur: <https://www.fao.org/documents/card/en/c/ca9699fr>
66. Ishida H, Kobayashi S, Kanae S, Hasegawa T, Fujimori S, Shin Y, et al. Global-scale projection and its sensitivity analysis of the health burden attributable to childhood undernutrition under the latest scenario framework for climate change research. *Environ Res Lett.* mai 2014;9(6):064014.
67. Schofield C, Ashworth A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high? *BMJ.* 1996;313(7047):74-7.

68. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). La prise en charge de la malnutrition sévère : manuel à l'usage de médecins et autres personnels de santé\_2000 [Internet]. 2000 [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42272/a67663.pdf?sequence=1>
69. Diop EHI, Dossou NI, Ndour MM, Briend A, Wade S. Comparison of the efficacy of a solid ready-to-use food and a liquid, milk-based diet for the rehabilitation of severely malnourished children: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* août 2003;78(2):302-7.
70. 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.* 1 avr 2005;81(4):864-70.
71. Linneman Z, Matilsky D, Ndekha M, Manary MJ, Maleta K, Manary MJ. A large-scale operational study of home-based therapy with ready-to-use therapeutic food in childhood malnutrition in Malawi. *Matern Child Nutr.* juill 2007;3(3):206-15.
72. World Health Organization, World Food Programme, United Nations System Standing Committee on Nutrition & United Nations Children's Fund (UNICEF). Community-based management of severe acute malnutrition : a joint statement by the World Health Organization, the World Food Programme, the United Nations System Standing Committee on Nutrition and the United Nations Children's Fund. World Health Organization. [Internet]. 2007 [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44295/9789280641479\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44295/9789280641479_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
73. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Lignes directrices : mises à jour de la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez le nourrisson et chez l'enfant [Internet]. Organisation mondiale de la Santé; 2015 [cité 9 août 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/162815>
74. Unicef. Ready-to-use therapeutic food (RUTF) market outlook [Internet]. 2021 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.unicef.org/supply/reports/ready-use-therapeutic-food-rutf-market-outlook>
75. Collins S, Sadler K. Outpatient care for severely malnourished children in emergency relief programmes: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 7 déc 2002;360(9348):1824-30.
76. Collins S, Dent N, Binns P, Bahwere P, Sadler K, Hallam A. Management of severe acute malnutrition in children. *The Lancet.* 2 déc 2006;368(9551):1992-2000.
77. Valid International. CTC: Community based therapeutic care - A field manual. 2006 [cité 19 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.enonline.net/www.enonline.net/ctcfieldmanual>
78. Food and Nutrition Technical Assistance III Project (FANTA). International Workshop on the Integration of Community-Based Management of Acute Malnutrition [Internet]. 2008 [cité 19 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.fantaproject.org/focus-areas/nutrition-emergencies-mam/enn-meeting-report-cmam>
79. Golden M, Grellety Y. Golden MH Grellety Protocole Générique PCIMA (Integrated Management of acute Malnutrition) FRENCH version. 6.6.2 correction annex1. 2011.
80. World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Guidelines for the inpatient treatment of severely malnourished children [Internet]. WHO Regional Office for South-East Asia; 2003 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205172>

81. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Lignes directrices : mises à jour de la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez le nourrisson et chez l'enfant [Internet]. 2015 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241506328>
82. Global Nutrition Cluster. Decision Tool for MAM in Emergencies, 2014 (updated 2017) [Internet]. 2017 [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.nutritioncluster.net/resource/MAM\\_in\\_Emergencies](https://www.nutritioncluster.net/resource/MAM_in_Emergencies)
83. World Health Organization. Technical note: supplementary foods for the management of moderate acute malnutrition in infants and children 6–59 months of age [Internet]. World Health Organization; 2012 [cité 22 nov 2021]. iv, 12. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75836>
84. World Health Organization. NORMATIVE GUIDANCE [Internet]. GAP Framework. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.childwasting.org/normative-guidance>
85. No Wasted Lives. Accelerating action for children with acute malnutrition [Internet]. 2018 [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://static1.squarespace.com/static/58da81cdd1758e39ca705526/t/5a7adf8171c10b8aa3b4462f/1518002053092/No+Wasted+Lives+Brochure+2018.pdf>
86. No Wasted Lives Coalition. The State of Acute Malnutrition [Internet]. The State of Acute Malnutrition. [cité 20 févr 2022]. Disponible sur: <https://acutemalnutrition.org/en/countries>
87. Shekar, Meera; Kakietek, Jakub; Dayton Eberwein, Julia; Walters, Dylan. An Investment Framework for Nutrition : Reaching the Global Targets for Stunting, Anemia, Breastfeeding, and Wasting. Directions in Development--Human Development;. Washington, DC: World Bank. © World Bank. [Internet]. 2017 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: <http://documents1.worldbank.org/curated/en/758331475269503930/pdf/108645-v2-PUBLIC-Investment-Framework-for-Nutrition.pdf>
88. The World Bank SH Meera Shekar, Christine McDonald, Ajay Mahal, Jana Krystene. Scaling Up Nutrition : What Will it Cost? [Internet]. 2010 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/2685>
89. No Wasted Lives Coalition. Innovations dans les protocoles de PCMA- Rapport d'atelier : 19 octobre 2017, Dakar [Internet]. 2017 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: [https://static1.squarespace.com/static/58da81cdd1758e39ca705526/t/5b446eac70a6ade52de84690/1531211440331/3+NWL\\_InnovationsPCMA.pdf](https://static1.squarespace.com/static/58da81cdd1758e39ca705526/t/5b446eac70a6ade52de84690/1531211440331/3+NWL_InnovationsPCMA.pdf)
90. United Nations Children's Fund (UNICEF). HOME | Simplified Approaches [Internet]. Simplified Approaches. 2021 [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.simplifiedapproaches.org>
91. UNICEF. Treatment of Wasting using Simplified Approaches. A Rapid Evidence Review [Internet]. État de la malnutrition aiguë. 2020 [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.acutemalnutrition.org/fr/resource-library/3KWscWlxdQXSIXFOCME2fj>
92. James PT, Van den Briel N, Rozet A, Israël A-D, Fenn B, Navarro-Colorado C. Low-dose RUTF protocol and improved service delivery lead to good programme outcomes in the treatment of uncomplicated SAM: a programme report from Myanmar. *Matern Child Nutr.* oct 2015;11(4):859-69.
93. Defourny I, Seroux G, Abdelkader I, Harczi and G. Management of moderate acute malnutrition with RUTF in Niger. *Field Exch* 31. 1 sept 2007;2.

94. Isanaka S, Kodish SR, Berthé F, Alley I, Nackers F, Hanson KE, et al. Outpatient treatment of severe acute malnutrition: response to treatment with a reduced schedule of therapeutic food distribution. *Am J Clin Nutr.* mai 2017;105(5):1191-7.
95. Maust A, Koroma AS, Ablu C, Molokwu N, Ryan KN, Singh L, et al. Severe and Moderate Acute Malnutrition Can Be Successfully Managed with an Integrated Protocol in Sierra Leone. *J Nutr.* 1 nov 2015;145(11):2604-9.
96. Bailey J, Lelijveld N, Marron B, Onyoo P, Ho LS, Manary M, et al. Combined Protocol for Acute Malnutrition Study (ComPAS) in rural South Sudan and urban Kenya: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials [Internet].* déc 2018 [cité 18 nov 2019];19(1). Disponible sur: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-018-2643-2>
97. Bailey J, Opondo C, Lelijveld N, Marron B, Onyo P, Musyoki EN, et al. A simplified, combined protocol versus standard treatment for acute malnutrition in children 6–59 months (ComPAS trial): A cluster-randomized controlled non-inferiority trial in Kenya and South Sudan. *PLOS Med.* 9 juill 2020;17(7):e1003192.
98. Daures M, Phelan K, Issoufou M, Kouanda S, Sawadogo O, Issaley K, et al. New approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr.* avr 2020;123(7):756-67.
99. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Alitanou R, Boubacar H, Bozama LI, et al. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo. *BMJ Open.* 1 déc 2020;10(12):e041213.
100. Kangas ST, Salpéteur C, Nikièma V, Talley L, Ritz C, Friis H, et al. Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: A randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. *PLOS Med.* 27 août 2019;16(8):e1002887.
101. Daures M, Phelan K, Issoufou M, Kouanda S, Sawadogo O, Issaley K, et al. New approach to simplifying and optimizing acute malnutrition treatment in children aged 6 to 59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr.* 10 déc 2019;1-31.
102. Goossens S, Bekele Y, Yun O, Harczy G, Ouannes M, Shepherd S. Mid-upper arm circumference based nutrition programming: evidence for a new approach in regions with high burden of acute malnutrition. *PLoS One.* 2012;7(11):e49320.
103. Roberfroid D, Hammami N, Lachat C, Weise Prinzo Z, Sibson V, Guesdon B, et al., Hammami N, Lachat C, Weise Prinzo Z, Sibson V, Guesdon B, et al. Utilization of mid-upper arm circumference versus weight-for-height in nutritional rehabilitation programmes: a systematic review of evidence. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2013. [Internet]. 2013 [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/1854/LU-5700355>
104. Binns P, Dale N, Hoq M, Banda C, Myatt M. Relationship between mid upper arm circumference and weight changes in children aged 6–59 months. *Arch Public Health.* déc 2015;73(1):1-10.
105. Burrell A, Kerac M, Nabwera H. Monitoring and discharging children being treated for severe acute malnutrition using mid-upper arm circumference: secondary data analysis from rural Gambia. *Int Health.* 2017;9(4):226-33.



106. Burza S, Mahajan R, Marino E, Sunyoto T, Shandilya C, Tabrez M, et al. Community-based management of severe acute malnutrition in India: new evidence from Bihar. *Am J Clin Nutr.* avr 2015;101(4):847-59.
107. Chase RP, Kerac M, Grant A, Manary M, Briend A, Opondo C, et al. Acute malnutrition recovery energy requirements based on mid-upper arm circumference: Secondary analysis of feeding program data from 5 countries, Combined Protocol for Acute Malnutrition Study (CompAS) Stage 1. *PLOS ONE.* 3 juin 2020;15(6):e0230452.
108. Myatt M, Khara T, Collins S. A Review of Methods to Detect Cases of Severely Malnourished Children in the Community for Their Admission into Community-Based Therapeutic Care Programs. *Food Nutr Bull.* 1 sept 2006;27(3\_suppl3):S7-23.
109. Briend A, Maire B, Fontaine O, Garenne M. Mid-upper arm circumference and weight-for-height to identify high-risk malnourished under-five children. *Matern Child Nutr.* janv 2012;8(1):130-3.
110. Myatt M, Khara T, Dolan C, Garenne M, Briend A. Improving screening for malnourished children at high risk of death: a study of children aged 6-59 months in rural Senegal. *Public Health Nutr.* avr 2019;22(5):862-71.
111. Alé FGB, Phelan KPQ, Issa H, Defourny I, Le Duc G, Harczy G, et al. Mothers screening for malnutrition by mid-upper arm circumference is non-inferior to community health workers: results from a large-scale pragmatic trial in rural Niger. *Arch Public Health [Internet].* déc 2016 [cité 18 nov 2019];74(1). Disponible sur: <http://archpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13690-016-0149-5>
112. Vella V, Tomkins A, Ndiku J, Marshal T, Cortinovis I. Anthropometry as a predictor for mortality among Ugandan children, allowing for socio-economic variables. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48(3):189-97.
113. van den Broeck J, Eeckels R, Massa G. Validity of Single-Weight Measurements to Predict Current Malnutrition and Mortality in Children. *J Nutr.* 1996;126(1):113-20.
114. Vella V, Tomkins A, Borghesi A, Migliori GB, Ndiku J, Adriko BC. Anthropometry and childhood mortality in northwest and southwest Uganda. *Am J Public Health.* 1993;83(11):1616-8.
115. Alam N, Wojtyniak B, Rahaman MM. Anthropometric indicators and risk of death. *Am J Clin Nutr.* 1 mai 1989;49(5):884-8.
116. Goossens S, Bekele Y, Yun O, Harczy G, Ouannes M, Shepherd S. Mid-upper arm circumference based nutrition programming: evidence for a new approach in regions with high burden of acute malnutrition. *PLoS One.* 2012;7(11):e49320.
117. Binns PJ, Dale NM, Banda T, Banda C, Shaba B, Myatt M. Safety and practicability of using mid-upper arm circumference as a discharge criterion in community based management of severe acute malnutrition in children aged 6 to 59 months programmes. *Arch Public Health.* 2016;74(1):24.
118. Somassè YE, Dramaix M, Bahwere P, Donnen P. Relapses from acute malnutrition and related factors in a community-based management programme in Burkina Faso: Relapses in a community-based management programme of acute malnutrition. *Matern Child Nutr.* 2016;12(4):908-17.
119. Ashworth A, Millward DJ. Catch-up Growth in Children. *Nutr Rev.* 1 mai 1986;44(5):157-63.
120. Ashworth A. Efficacy and effectiveness of community-based treatment of severe malnutrition. *Food Nutr Bull.* sept 2006;27(3 Suppl):S24-48.

121. Food and Agriculture organization of the United Nations. Human energy requirements - Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation [Internet]. 2004 [cité 18 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.fao.org/3/y5686e/y5686e06.htm#TopOfPage>
122. Burza S, Mahajan R, Marino E, Sunyoto T, Shandilya C, Tabrez M, et al. Community-based management of severe acute malnutrition in India: new evidence from Bihar. *Am J Clin Nutr.* 1 avr 2015;101(4):847-59.
123. Chen RY, Mostafa I, Hibberd MC, Das S, Mahfuz M, Naila NN, et al. A Microbiota-Directed Food Intervention for Undernourished Children. *N Engl J Med.* 22 avr 2021;384(16):1517-28.
124. Isanaka S, Menzies NA, Sayyad J, Ayoola M, Grais RF, Doyon S. Cost analysis of the treatment of severe acute malnutrition in West Africa. *Matern Child Nutr* [Internet]. oct 2017 [cité 18 nov 2019];13(4). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/mcn.12398>
125. World Health Organization. WHO | Supplementary foods for the management of moderate acute malnutrition in children aged 6–59 months [Internet]. WHO. 2019 [cité 15 déc 2021]. Disponible sur: [http://www.who.int/elena/titles/food\\_children\\_mam/en/](http://www.who.int/elena/titles/food_children_mam/en/)
126. Gluning I, Kerac M, Bailey J, Bander A, Opondo C. The management of moderate acute malnutrition in children aged 6-59 months in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 nov 2021;115(11):1317-29.
127. Lelijveld N, Beedle A, Farhikhtah A, Elrayah EE, Bourdaire J, Aburto N. Systematic review of the treatment of moderate acute malnutrition using food products. *Matern Child Nutr.* janv 2020;16(1):e12898.
128. James P, Sadler K, Wondafrash M, Argaw A, Luo H, Geleta B, et al. Children with Moderate Acute Malnutrition with No Access to Supplementary Feeding Programmes Experience High Rates of Deterioration and No Improvement: Results from a Prospective Cohort Study in Rural Ethiopia. Pellis S, éditeur. *PLOS ONE.* 21 avr 2016;11(4):e0153530.
129. Fabiansen C, Phelan KP, Cichon B, Ritz C, Briend A, Michaelsen KF, et al. Short children with a low midupper arm circumference respond to food supplementation: an observational study from Burkina Faso1,2. *Am J Clin Nutr.* 6 févr 2016;103(2):415-21.
130. Ackatia-Armah RS, McDonald CM, Doumbia S, Erhardt JG, Hamer DH, Brown KH. Malian children with moderate acute malnutrition who are treated with lipid-based dietary supplements have greater weight gains and recovery rates than those treated with locally produced cereal-legume products: a community-based, cluster-randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 1 mars 2015;101(3):632-45.
131. Isanaka S, Barnhart DA, McDonald CM, Ackatia-Armah RS, Kupka R, Doumbia S, et al. Cost-effectiveness of community-based screening and treatment of moderate acute malnutrition in Mali. *BMJ Glob Health.* 2019;4(2):e001227.
132. Lelijveld N, Musyoki E, Adongo SW, Mayberry A, Wells JC, Opondo C, et al. Relapse and post-discharge body composition of children treated for acute malnutrition using a simplified, combined protocol: A nested cohort from the ComPAS RCT. *PLOS ONE.* 3 févr 2021;16(2):e0245477.
133. Institut National de Statistique. *Annuaire statistique de la République Démocratique du Congo, édition 2014.* 2014.

134. Espérance de vie à la naissance, total (années) - Congo, Rep. | Data [Internet]. [cité 7 août 2021]. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SP.DYN.LE00.IN?locations=CG>
135. Ministère du Plan et Suivi de la Mise en œuvre de la Révolution de la Modernité (MPSMRM), Ministère de la Santé Publique (MSP) et ICF International, 2014. Enquête Démographique et de Santé en République, Démocratique du Congo 2013-2014. Rockville, Maryland, USA : MPSMRM, MSP et ICF International. Enquête Démographique et de Santé (EDS-RDC 2013-2014) [Internet]. 2014 sept. Disponible sur: <https://www.unicef.org/drcongo/media/1046/file/EDS-RDC%20II%202013-2014.pdf>
136. Equipe nationale de prospective stratégique. RDC, dynamiques et enjeux de développement à long terme. 2014 juill.
137. PNUD. Rapport sur le Développement Humain 2014 et 2015. 2015.
138. NGALASSO, Mwatha Musanji. Etat des langues de l'État du Zaïre. *Polit Afr.* sept 1986;(no 23):6-27.
139. La Croix. Données géographiques et identité religieuse en République Démocratique du Congo. Aout 2021;
140. République démocratique du Congo - Vue d'ensemble [Internet]. World Bank. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.banquemondiale.org/fr/country/drc/overview>
141. Conseil de sécurité des Nations Unies. Résolution du 23 août 1960 [S/4377]. 1960 août.
142. PNUD. Décentralisation: clé du développement de la RD-Congo. 2020.
143. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Stratégie de Coopération de l'OMS avec le pays RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO [Internet]. 2017 [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/crises/cod/rdc-css-2017-2021.pdf>
144. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). The Global Health Observatory, Democratic Republic of the Congo [Internet]. 2019 [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/data/gho/data/countries/country-details/GHO/democratic-republic-of-the-congo?countryProfileId=730874c4-6cb8-41f6-adab-5349fdcf5c3d>
145. Ministère de la Santé, République Démocratique du Congo. Plan National de Développement Sanitaire recadré pour la période 2019-2022: Vers la Couverture Sanitaire Universelle [Internet]. 2019 [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: [https://santenews.info/wp-content/uploads/2020/04/PNDS-2019-2022\\_GOUVERNANCE.pdf](https://santenews.info/wp-content/uploads/2020/04/PNDS-2019-2022_GOUVERNANCE.pdf)
146. Ministère de la Santé Publique, République Démocratique du Congo PN des C de la santé. Rapport sur les comptes de la santé RDC 2014 [Internet]. 2016 [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.resilientinstitutionsafrica.org/sites/default/files/files/2017/DRC-Rapport\\_sur\\_les\\_comptes\\_de\\_la\\_sante\\_RDC\\_2014.pdf](https://www.resilientinstitutionsafrica.org/sites/default/files/files/2017/DRC-Rapport_sur_les_comptes_de_la_sante_RDC_2014.pdf)
147. United Nations Children's Fund, UN Food and Agriculture Organization, United Nations High Commissioner for Refugees, World Food Programme and the World Health Organization. Global Action Plan on Child Wasting -CountryRoadmap -DRC [Internet]. 2021 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: [https://df47766c-80b6-4069-8423-f776ea0aa544.file-susr.com/ugd/2b7a06\\_d091a555ce124fd39b344255a64a61e2.pdf](https://df47766c-80b6-4069-8423-f776ea0aa544.file-susr.com/ugd/2b7a06_d091a555ce124fd39b344255a64a61e2.pdf)
148. Kismul H, Acharya P, Mapatano MA, Hatløy A. Determinants of childhood stunting in the Democratic Republic of Congo: further analysis of Demographic and Health Survey 2013–14. *BMC Public*

- Health [Internet]. 2018 [cité 6 août 2018];18(1). Disponible sur: <http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-017-4621-0>
149. Kandala N-B, Madungu TP, Emina JB, Nzita KP, Cappuccio FP. Malnutrition among children under the age of five in the Democratic Republic of Congo (DRC): does geographic location matter? *BMC Public Health*. 2011;11:261.
  150. Mwene-Batu P, Bisimwa G, Baguma M, Chabwine J, Bapolisi A, Chimanuka C, et al. Long-term effects of severe acute malnutrition during childhood on adult cognitive, academic and behavioural development in African fragile countries: The Lwiro cohort study in Democratic Republic of the Congo. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244486.
  151. OCHA. Urgence complexe dans la région du Kasai, R.D. Congo - Rapport de situation No.14 [Internet]. 2017 [cité 6 août 2018]. Disponible sur: [https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/ocha\\_drc\\_kasais\\_situationreport\\_23102017\\_fr\\_francais.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/ocha_drc_kasais_situationreport_23102017_fr_francais.pdf)
  152. Democratic Republic of Congo - Perspectives sur la sécurité alimentaire: mer, 2018-02-28 | Famine Early Warning Systems Network [Internet]. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: <http://fews.net/southern-africa/democratic-republic-congo/food-security-outlook/february-2018>
  153. Action Contre la Faim. Résumé enquête SMART des AS affectés par la crise humanitaire - ZS Kalonda Ouest et Kamuesha, RDC 25 Février au 13 mars 2017 [Internet]. 2017 [cité 8 août 2018]. Disponible sur: [https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/acf\\_kasai-smart\\_resume\\_executif\\_kalonda\\_ouest-kamuesha\\_2017.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/assessments/acf_kasai-smart_resume_executif_kalonda_ouest-kamuesha_2017.pdf)
  154. Ministère de la Santé. Protocole National - Prise en charge de la Malnutrition Aigue -PCIMA- République Démocratique du Congo [Internet]. 2016 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/pcima\\_rdc\\_15\\_12\\_2015\\_version\\_mai\\_2016\\_13\\_janv\\_2017.pdf](https://www.humanitarianresponse.info/sites/www.humanitarianresponse.info/files/documents/files/pcima_rdc_15_12_2015_version_mai_2016_13_janv_2017.pdf)
  155. Bahwere P, Balaluka B, Wells JCK, Mbiribindi CN, Sadler K, Akomo P, et al. Cereals and pulse-based ready-to-use therapeutic food as an alternative to the standard milk- and peanut paste-based formulation for treating severe acute malnutrition: a noninferiority, individually randomized controlled efficacy clinical trial. *Am J Clin Nutr*. avr 2016;103(4):1145-61.
  156. Bahwere P, Banda T, Sadler K, Nyirenda G, Owino V, Shaba B, et al. Effectiveness of milk whey protein-based ready-to-use therapeutic food in treatment of severe acute malnutrition in Malawian under-5 children: a randomised, double-blind, controlled non-inferiority clinical trial. *Matern Child Nutr*. juill 2014;10(3):436-51.
  157. ALIMA. ALIMA innove dans la médecine humanitaire à travers la recherche. [Internet]. ONG ALIMA. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://alima.ngo/qui-sommes-nous/>
  158. Programme National Nutrition. Historique du Pronanut - Pronanut [Internet]. [cité 6 oct 2021]. Disponible sur: <https://pronanutrdc.org/desc-programme/>
  159. Protection civile et opérations d'aide humanitaire européennes [Internet]. Commission européenne - European Commission. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: [https://ec.europa.eu/info/departments/european-civil-protection-and-humanitarian-aid-operations\\_fr](https://ec.europa.eu/info/departments/european-civil-protection-and-humanitarian-aid-operations_fr)
  160. Action against Hunger. Résumé enquête SMART des AS affectés par la crise humanitaire ZS Kalonda Ouest et Kamuesha , RDC 25 Février au 13 mars 2017 [Summary of the SMART survey conducted in

the health zones of Kalonda Ouest and Kamwasha, DRC Feb 23rd to March 15th 2017] [Interne. 2017.

161. Myatt, M. Multiple Cohort Mortality Analysis. Wasting Stunting Technical Interest Group Meeting— Revisiting Mortality and Anthropometric Deficits and Reconsidering ‘Risk’; Emergency Nutrition Network: London, UK. 9 déc 2019 [cité 27 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.enonline.net/www.enonline.net/wastswgmortalitymeetingreportdec2019>
162. James P, Sadler K, Wondafrash M, Argaw A, Luo H, Geleta B, et al. Children with Moderate Acute Malnutrition with No Access to Supplementary Feeding Programmes Experience High Rates of Deterioration and No Improvement: Results from a Prospective Cohort Study in Rural Ethiopia. *PloS One*. 2016;11(4):e0153530.
163. Hemming K, Kasza J, Hooper R, Forbes A, Taljaard M. A tutorial on sample size calculation for multiple-period cluster randomized parallel, cross-over and stepped-wedge trials using the Shiny CRT Calculator. *Int J Epidemiol*. 1 juin 2020;49(3):979-95.

## ANNEXES

### Annexe 1 Valeurs nutritionnelles moyenne d'un sachet d'ATPE, Eléments pour 92 g (Source : catalogue Nutriset)

	Pour 100 g de Plumpy'Nut			Pour 92 g de Plumpy'Nut (dose par sachet)		Pour 100 g de Plumpy'Nut			Pour 92 g de Plumpy'Nut (dose par sachet)
	Moyenne*	Min.*	Max.*	Moyenne*		Moyenne*	Min.*	Max.*	Moyenne*
Énergie totale (kcal)	543	520	550	500	Zinc (mg)	12,8	11	14	11,8
Énergie protéines (% d'énergie totale)	10,3	10	12	10,3	Cuivre (mg)	1,6	1,4	1,8	1,5
Protéines (g)	13,9	12,8	15,9	12,8	Fer (mg)	11,2	10	14	10,3
Protéines laitières (% des protéines totales)	-	50	-	-	Iode (µg)	107	70	140	98
PDCAAS (Protein Digestibility Corrected Amino Acid Score)	1	0,95	-	1	Sélénium (µg)	30	20	40	28
Énergie lipides (% d'énergie totale)	55	45	60	55	Sodium (mg)	179	-	290	165
Lipides (g)	32,9	30,2	35,1	30,3	Vitamine A (mg)	0,86	0,8	1,1	0,79
Énergie acides gras n-3 (% d'énergie totale)	0,7	0,3	2,5	0,7	Vitamine D (µg)	15	15	20	14
Acides gras n-3 (g)	0,42	0,31	0,44	0,39	Vitamine E (mg)	20	20	40	18,4
Énergie acides gras n-6 (% d'énergie totale)	8	3	10	8	Vitamine C (mg)	50	50	125	46
Acides gras n-6 (g)	4,7	2,7	4,8	4,3	Vitamine B1 (mg)	0,5	0,5	1,3	0,46
Énergie glucides (% d'énergie totale)	35	31,5	36,4	35	Vitamine B2 (mg)	1,6	1,6	2,6	1,5
Glucides (g)	49	41	50	45	Vitamine B6 (mg)	0,6	0,6	1,1	0,55
Fibres totales (g)	1,5	-	5	1,4	Vitamine B12 (µg)	1,6	1,6	3,0	1,5
Humidité (g)	-	-	2,5	-	Vitamine K (µg)	15,7	15	30	14,4
Calcium (mg)	328	300	470	302	Biotine (µg)	61	60	100	56
Phosphore (mg)	373	311	472	343	Acide folique (µg)	200	200	274	184
dont phosphore libre (mg)	318	300	397	293	Acide pantothénique (mg)	3	3	6	2,8
Potassium (mg)	1 273	1 035	1 590	1 171	Niacine (mg)	5	5	8	4,6
Magnésium (mg)	87	80	110	80					

\*Les valeurs indiquées dans ce tableau reposent sur les connaissances de Nutriset sur les teneurs intrinsèques des matières premières en nutriments et leur variabilité, ainsi que sur la variabilité du processus de fabrication.

**Annexe 2 Valeurs nutritionnelles moyenne d'un sachet d'ASPE (Source : catalogue Nutriset)**

	Pour 100 g de Plumpy'Sup				Pour 100 g de Plumpy'Sup		
	Min.	Max.	Cible		Min.	Max.	Cible
Énergie	510 kcal	560 kcal	540 kcal	Manganèse	1,2 mg	2,4 mg	1,4 mg
Protéines	11 g	16 g	12,1 g	Sodium	-	270 mg	140 mg
Protéines de poudre de lait écrémé	3,6 g	-	3,6 g	Vitamine A	550 µg	1 150 µg	750 µg
Lipides	26 g	36 g	35 g	Vitamine D	15 µg	20 µg	15 µg
Acides gras w-3	0,3 g	1,8 g	0,5 g	Vitamine E	16 mg	-	16,7 mg
Acides gras w-6	2,6 g	6,1 g	4,3 g	Vitamine C	60 mg	-	60 mg
Calcium	535 mg	750 mg	630 mg	Vitamine B1	1 mg	-	1 mg
Phosphore	450 mg	750 mg	600 mg	Vitamine B2	2,1 mg	-	2,6 mg
dont phosphore libre*	-	-	550 mg	Vitamine B6	1,8 mg	-	2 mg
Potassium	900 mg	1 400 mg	1 000 mg	Vitamine B12	2,7 µg	-	2,7 µg
Magnésium	150 mg	225 mg	170 mg	Vitamine K	27 µg	-	27 µg
Zinc	11 mg	14 mg	12 mg	Biotine	60 µg	-	60 µg
Cuivre	1,4 mg	1,9 mg	1,4 mg	Acide folique	198 µg = 330 µg DFE	-	256 µg = 428 µg DFE
Fer	10 mg	14 mg	11,2 mg	Acide pantothénique	4 mg	-	6,6 mg
Iode	100 µg	140 µg	140 µg	Niacine	13 mg	-	17,5 mg
Sélénium	20 µg	40 µg	20 µg	* en considérant 30 % du phosphore apporté par les matières premières végétales			

## Annexe 3 Notice d'information du participant, essai OptiMA-RDC

<b>NOTE D'INFORMATION AUX PARTICIPANTS DE L'ETUDE OPTIMA-RDC</b>
--

### Qu'est-ce que la recherche dans le domaine de la santé ?

La recherche dans le domaine de la santé permet d'améliorer les connaissances sur une maladie et son traitement.

### Pourquoi propose-t-on à votre enfant de participer à un projet de recherche ?

Votre enfant vient d'être dépisté pour un problème de malnutrition. Depuis mai 2018, ALIMA appuie le centre de santé de votre village et l'hôpital de Kamuesha pour soigner les enfants avec une malnutrition aigüe sévère. En même temps, ALIMA en partenariat avec le ministère de la santé mène une activité de recherche pour améliorer la prise en charge des enfants malnutris.

### Quel est le but/ l'objectif de cette étude ?

On veut savoir si c'est possible de prendre en charge plus d'enfants, plus tôt, ça veut dire avant que leur état ne s'aggrave. Pour ce faire, on va modifier et adapter la quantité de bouillie-médicament donnée actuellement aux enfants sévères en fonction du poids et du tour de bras. Plus l'état de l'enfant est sévère, plus la quantité de bouillie-médicament sera grande. Ensuite au fur et mesure que son poids et son tour de bras va augmenter, on va diminuer la quantité de bouillie-médicament. On pense que cette stratégie va permettre de soigner plus d'enfants dans des états moins graves et diminuer les maladies et les hospitalisations fréquentes chez les enfants malnutris. Cette façon de faire a déjà été testée dans d'autres pays avec de bons résultats.

### Explications sur les deux groupes de l'étude

Maintenant, pour être certain que cette stratégie est efficace ici en DRC, on doit composer deux groupes d'enfants pour cette étude. Dans un groupe, les enfants seront pris en charge selon le schéma de traitement que vous connaissez actuellement, pratiqué dans le centre de santé. C'est-à-dire l'enfant malnutri sévère reçoit le même nombre de sachets chaque semaine jusqu'à la guérison. Dans un autre groupe, les enfants seront pris en charge selon le protocole de l'étude, qu'on appelle OptiMA ou le nombre de sachets par semaine va diminuer progressivement. Pour savoir dans quel groupe sont les enfants, on doit tirer au sort. C'est le hasard qui doit décider dans quel groupe sera l'enfant. Pour assurer que les 2 groupes sont équivalents, vous ou l'infirmier ne pouvez pas choisir dans quel groupe votre enfant se trouvera. Mais soyez rassuré que si vous avez 2 enfants ou plus malnutris dans votre famille, les 2 vont recevoir le même traitement.

Il faut savoir que quel que soit le groupe, il y aura des enfants qui vont recevoir la bouillie-médicament et d'autres non comme maintenant. Ceux qui vont recevoir la bouillie-médicament devront venir toutes les semaines au centre de santé jusqu'à qu'il soit guéri. Les enfants qui ne reçoivent pas la bouillie-médicament auront un suivi médical tous les mois dans le village. Le suivi va durer 9 mois au total pour tous les enfants. Bien sûr à tout moment, en cas de problèmes vous pourrez accompagner votre enfant au centre de santé et il sera pris en charge gratuitement comme c'est le cas actuellement. En cas de maladie sérieuse, l'enfant pourra être référé vers l'hôpital.

### Déroulement de l'étude

Si vous acceptez que votre enfant participe à l'étude, il faudra donner votre accord par écrit (signature) et on vous donnera une carte de participation à l'étude qu'il faudra conserver et présenter tout au long du suivi. On va ensuite vérifier si votre enfant répond aux critères d'entrée dans l'étude. Pour cela il faudra vous rendre au centre de santé et présenter la carte de participation. L'infirmier va vérifier si votre enfant peut être inclus dans l'étude. Si c'est le cas, un tirage au sort sera effectué pour savoir dans quel groupe sera votre enfant. Ensuite, votre enfant aura un examen médical et on vous posera des questions sur sa santé. Après cette visite, soit votre enfant devra revenir toutes les semaines au centre de santé et consommer la quantité de bouillie-médicament reçue jusqu'à sa guérison, soit l'infirmier vous apprendra à suivre l'état nutritionnel de votre enfant et on viendra au village pour faire le suivi médical tous les mois.

### Confidentialité

Lors de chaque suivi que ce soit au centre de santé ou dans le village, des données sur l'état nutritionnel et clinique de votre enfant seront notées dans le dossier médical. Le dossier médical de votre enfant ne peut être examiné que par le personnel médical et scientifique autorisé ou par des personnes autorisées par les autorités de la santé. Ces personnes garderont les informations strictement secrètes. Ces informations seront analysées de façon anonymes ; les noms des enfants ou des accompagnants ne seront pas enregistrés sur l'ordinateur. Dès que votre enfant sera inclus dans l'étude, il sera identifié par un code : son nom, son prénom et son adresse seront supprimés afin qu'il ne puisse pas être reconnu.

### Protection et partage des informations sur votre enfant

Au cours des visites d'étude, l'infirmier(e) chargé(e) de l'étude recueille des informations sur la santé de votre enfant et les enregistre sur des tablettes et des ordinateurs accessibles uniquement avec un mot de passe.



Les informations relatives à votre enfant, appelées «données», seront transférées et stockées de manière sécurisée dans une base de données située dans les structures du partenariat INSERM/ALIMA (Dakar, Abidjan, Bordeaux) et au niveau du Programme National Nutrition (RDC). Seul le personnel médical et le personnel de l'étude identifiés pourront utiliser ou analyser les données de votre enfant. Ces données seront gérées conformément aux réglementations européenne, française et congolaise en matière de protection des données personnelles.

Une partie des données collectées au cours de l'étude pourrait être partagée avec d'autres partenaires, conformément aux accords signés et aux règles de sécurité mentionnées ci-dessous. Nous publierons ou présenterons les résultats de l'étude afin que d'autres personnes intéressées puissent tirer les enseignements de nos recherches. Les informations confidentielles ne seront pas partagées et l'identité de votre enfant ne sera jamais mentionnée.

Les données seront stockées pendant 15 ans. Cependant, vous avez le droit d'accéder aux données de votre enfant ou de demander qu'elles soient effacées de la base de données à tout moment. Vous avez également un droit de rectification, un droit de refuser ou de limiter l'utilisation des données de votre enfant.

Pour exercer ces droits, ou pour toute information relative à l'utilisation des données de votre enfant, vous pouvez contacter le responsable de la protection des données de l'étude dont les coordonnées figurent en bas du document.

### **Avantages et inconvénients**

Votre enfant va bénéficier d'un suivi médical et nutritionnel pendant 9 mois. Sa participation va contribuer à évaluer si cette stratégie permet d'améliorer la prise en charge de la malnutrition en traitant un plus grand nombre d'enfants. Il n'y a pas de risques majeurs associés à cette recherche. La prise de l'bouillie-médicament peut rarement causer des réactions allergiques et parfois des gênes mineures comme la diarrhée qui s'arrête sans traitement spécifique. Pour minimiser le risque des complications, la première prise de bouillie-médicament doit se faire au centre de santé afin d'intervenir en cas de problème. La participation à l'étude est totalement gratuite.

### **Libre choix de participation**

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser que votre enfant participe à cette étude sans avoir à donner de raison. On ne vous fera aucun reproche. Si vous ne voulez pas participer cette recherche, votre enfant sera pris en charge gratuitement par l'équipe médicale du centre de santé ou de l'hôpital. Vous pouvez maintenant, et pendant toute l'enquête, poser des questions si vous n'avez pas compris certaines choses ou si vous voulez plus d'informations. Si votre enfant participe à l'étude, vous pourrez à tout moment le retirer de l'étude si vous le souhaitez.

### **PERSONNE-RESSOURCE POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Victoire Hubert, chargée de la recherche OptiMA à Kamwesa, no telephone +243 0826997081

Pendant la période d'étude, vous pouvez poser des questions ou demander des informations complémentaires au responsable de l'étude.

Il s'agit de : Nom : Victoire Hubert (Responsable Recherche OPTIMA à Kamwesa), (Téléphone. 0 826 997 081)

### **NOTE D'INFORMATION AUX PARTICIPANTS DU PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE OPTIMA-RDC**

*Version en Tshiluba. Cette version sera lue aux participants avant la signature du consentement.*

#### **MAKEBULULA MU MALU ADI ATANGILA BUKOLE BUA MUBIDI NTSHINYI ?**

Makebulula mu malu adi atangila bukole bua mubidi adi atuambulusha bua kulongolola mamanya pa disama ne mushindu wa kondopa disama adi.

#### **BUATSHINYI TUDI TUSUNGULA MUANEBE BUA KULEJA MPALA MU MAKEBULULA AA ?**

Muanabe utshifuma ku dimibua ku disama dia diboba. Katshia mu ngondo muitanu wa tshidimu tshia 2018. Alima mutue makumbu biondopelu bietu mu musoko ne mu lupitadi lua mu Kamwesa bua kondopa bana aba.

Alima muangata mu bukokeshi kudi bibambalu bia bukole bua mubidi, udi wenza makebulula bua kulongola diangata dia bana aba mu bukokeshi.

#### **TSHIPATSHILA TSHIA DILONGA EDI NTSHINYI ?**

Badi basue kumanya bu bikalabi bidi bianyinshibue buangata bujitu bua bana aba bidi buinvija ne kumpala kua luidi kaluyi luanji kunemenene bidi bikengela muana angate musabu wa buanga, mpindieu kudi bana bilondeshile bujitu buabu ne nyungulukilu wa diboko.

Musabu wa buanga badi baufila bilondshile luidi ludi muana mubedi, amu oo mushindu eu musabu buanga eu ukadi mupima mu matunga makuabu mupatule bipeta bimpe.

## **DUINVUIJA PA TUSUMBU TUBIDI TUAKULONGA ETU**

Mpindieu bua kuikala ne dituishibua didi dia se ne dipangadika edi didi dia kueyemena mu ditunga dietu dia kongo emu badi ne tshia kuenza tusumbu tubidi tua bana mu dilonga edi ; mu kasumbu bana bikale bangata bujitu buabu bilondeshile njila ya dibondapa idi mimanyike mu Centre de Santé.

Mu kasumbu kakuabu bana ne bikale bambula bujitu buabo kudi bulongolodi bua dilonga edi didibu babikila ne OPTIMA bua kumanya ne mukasumbu kayi kadi bana ; badi basungula ku mpuka ne mukasumbu kayi kadi muana netshia kuikala ; tshia-kumanya nansha bikala muana mukasumbu nekuilabana bapeta manga ne bakuabo kebena bapeta nansha bumpindieu ; badi netshiakupeta manga aa ne bikale balua lumingu lonso to ne padi mubedi au unvua bimpe dilondolola edi didi netshiakuenza ngondo tshitema. Bua bana bonso, padiku bualu kampanda tuala muana ku Nzubu wa buanga neondapibue tshianana.

### **NYUNGULUKILU WA DILONGA EDI**

Bu wikala muanyishibua ne muanebe abuele mu dilonga edi bidi bikengela kutuma dianyisha mu difunda ne bakupeshe kalata ka dibuela mu dilonga edi kadi netshia kulamibua ne kalejibua misangu yonso idi dilondolola edi dienzeka, pashishe nebata ngunune bikale muana udi wandamune ku amue malu malomba mu dilonga edi.

Munganga neatangunune bu bikala muana udi munda mwa dilonga edi, bu bikalabi nunku disungula edi nedienzeke bua kumanya bu bikala muana udi mu kasumbu kampanda, pashishe muanebe neapeta diteta dia ba minganga neba nuebeje makonka pa malu a bukole bua mubidi.

Kunyima kua dikumbula edi anyi muanebe neapinga nuku misangu yonso ku Nzubu wa tshiondopelu bua kuila wangata musabu wa buanga to, ne mutshikondo tshindiya unvua bimpe anyi munganga neamulongeshe mushindu wa kulonda luidi lua ndilu ne balua ku musoko bua kulondolola ngondo yonso.

### **DIBENGA KUPATULA LUMU**

Tshikondo tshionso tshia dilondolola nansha ku tshiondopelu nansha mumusoko, bipeta pa luidi lua ndishilu ne londapu lua muana bidi bifundibua pa mikanda ya ba minganga. Mikanda ya ba minganga ya muanebe neikale ne tshia kulondolodibua anu kudi munganga, ne mulongi mupa diyi anyi kudi bantu paba diyi kudi banene ba malu abukole bua mubidi.

Bantu a ba nebalame ngumu kamungulu bua kubenga kuyikupatula, ngumu eyi neikale mitatshibue mumushindu musunguluke ; Mena a bana anyi babatuadi kaba ku alaminyina mu tshiamua pakadi muanebe mumana kubueja mudilonga ne bikale bamujadike ne tshimanyinu : dina diende, diabibile ne muaba musombela ne bikale bishipibue bua kubengayi kumanyika.

### **BUKUBI NE DIABANYA DIA NGUMU PA MUANA**

Mubelu bua makumbuluka mudilonga munganga momekela malonga udi wakidila anyi ukungija ngumu pa bukole bua mubidi pa muanebe nebabifunda buakubilamina mu biamu bikala bua bua kubijingulula ne tshimanyinu.

Ngumu mudipetangane ne muanebe, mibikila bipeta neikale mituma ne milamina mumushindu wa kuyi tshingulula munshindaminu wa bipeta bisobemsha mu bulongolodi bua lokongu INSERM/ALIMA (DAKAR, ABIDJAN ? ne mubule bua ndongamu udi utangila la malu a didisha wamu ditunga Congo wa mungalata, anu bena buanga anyi bantu bena bipeta ebi bilamibue bilondeshele mikenji ne ndongamu bia patoke, ne bena ne bena Congo mu bintu bia bukubi bua bipeta bia bantu.

Tshitupa tshia bipeta bikunguja mubule bua dilonga ne bikale biabanyibue ne nkonko mikuabo mifuanangane kudipetangana ditua biala neku mikenji ya bukubi mifunda kuinshi, netutandule anyi tukobole bipeta bia dilonga bua bakuabo bantu batekemena bakoke malongesha ankebelu yetu, ngumu misokomesha kayakuabanyibua ne muntu bua muanebe kabakufunda.

Bipeta ne bikale bilama mubule bua bidimu dikumine bitanu pabi nudi ne maneme akutumika ku bipeta bia muanebe anyi bua kulomba bua bikupibue mushindaminu wa bipeta diba dionso, nudi ne buneme bua kufundulula anyi buakubenga anyi bua kushikidisha diteka mu tshienzedi bipeta bia muanebe bua kutumika maneme aa anyi ngumu yonso mudipetangane nedi teka mu tshienzedi bipeta bia muanebe udi mua kungatila mupesha buneme bua bukubi bua bipeta padilonga pabidi bitangila difunda kuinshi kua mukanda.

### **BULENGA NE BUBI**

Muanebe neapete dilondola dia buanga bua ndilu munka tshi mua ngondo tshitema.

**Bulenga:** kakuena njiwu misangisha ku makebulula aa diangata dia musambu wa buanga kadiena mua kufisha muana kunjiwu. Buakuepuka njiwu diangata dia musabu wa buanga ebu bidi netshia kuenzekela ku nzubu wa buanga bua musangu wa kumpala, bilaku kuenzeke bualu mudi mushindu wa kubabidila ku njiwu eyi.

Dibuela dia mu dilonga didi tshianana.

### **DIBUELA DIA MUDILONGA KADYI DIENZEJA, MUDIBUSUILA KUYI MUENZEJA**

Udi ne bukokeshi bua kuitaba anyi kubenga bua buana kubuela mu dilonga edi nansha kuyi mutume tubingila to.

Kabena mua kukuenzeja to bu bikala kakuena musue kubuela mu dilonga edi.

Muanebe neambuibue bujitu buende kudi kasumbu kaba minganga ku lupitadi, udi mua kuenza mpidieu anyi mukantshi mua makebulula kuela makonka bu bikala kuvua mumvue bimpe, nansha bikala muanebe mumana kuambula bujitu buende bu bikala kuena musue udi mua kumuangata.

### **MUNTU UDI NE BUKOKESHI BUA KUTUMA MALONGESHA**

Munkatshi mua dilonga udi mua kuebaja makonka anyi kulomba ngumu misakidila anyi diandamuna kudilonga edi.

Kudi muntu mupa bukokeshi ; udi ne bukokeshi ebu dina diende Victoire Hubert (muabudi wa makebulula OPTIMA à Kamuesha)

Telephone : 0826997081

**Annexe 4 Formulaire de consentement éclairé OptiMA-RDC**

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE  
OPTIMA-RDC**

**Titre de l'étude :** OptiMA - une prise en charge simplifiée et optimisée de la malnutrition aiguë des enfants âgés de 6 à 59 mois: un essai clinique randomisé contrôlé de non infériorité à base communautaire

**Promoteur :** ALIMA - The Alliance for International Medical Action et Inserm – Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité 1219 Bordeaux- France

**Investigateurs nationaux :** Dr Gilbert TSHIBANGU SAKUBU Tél : 0812971622 ou 0993174111 (médecin chef de zone de KAMUESHA) ; Dr Rodrigue Houmènou Yélian ALITANOU (Coordinateur médical ALIMA- RDC) Tél :0 81 70 67 869 ou 081 75 97 595

**Personne contact :** Responsable des activités recherche ALIMA-Kamuesha (Tél : 0826997081)

Je soussigné(e), (parent/ représentant légal) \_\_\_\_\_

de l'enfant (Prénom/nom de l'enfant) \_\_\_\_\_

certifie avoir lu (ou quelqu'un m'a lu) et compris la note d'information qui m'a été remise et avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais. J'ai compris les objectifs de l'étude et son déroulement ainsi que les avantages et les risques pour mon enfant de participer à cette étude.

Je suis d'accord pour que mon enfant participe à l'étude et j'ai compris que je peux retirer mon enfant à tout moment sans avoir à fournir de raison et sans aucun préjudice ni reproche vis-à-vis de mon enfant et de moi-même. J'ai compris que cela ne remettra pas en cause la qualité des soins ultérieurs de mon enfant.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé anonyme par l'équipe en charge de l'essai.

**Signature/empreinte digitale :**

**Date :** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_

Mère  Père  Autre

**Si la personne est illettrée un témoin lettré doit être présent et signer cette déclaration :**

En cas de présence d'un témoin :

Je soussigné(e), \_\_\_\_\_ déclare que j'ai compris les objectifs et le déroulement de cette étude et que j'ai été témoin que la personne ci-dessus nommée a compris les objectifs et le déroulement de l'étude et a librement donné son consentement à faire participer l'enfant ci-dessus nommé.

**Nom/Prénom du témoin :** \_\_\_\_\_ **Signature :**

**Date :** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_

**Nom du technicien d'essai clinique :** \_\_\_\_\_

**Signature :**

**Date :** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 20 \_\_\_\_

Annexe 5. Accord du Comité National d’Ethique de la Santé (CNES) en RDC

REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO  
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE  
COMITE NATIONAL D’ETHIQUE DE LA SANTE – CNES –



Arrêté Ministériel n°1250/CAB/MIN/S/ZKM/043/MC/2006 du 18 Décembre 2006  
N° d’enregistrement au U.S. Department of health and Human Services (HHS) : IORG0008558/ IRB  
N° d’enregistrement au Federalwide Assurance (FWA) : 00026293

Avis du Comité National d’Ethique de la Santé n°94/CNES/BN/PMMF/2018 du 23/01/2019

Kinshasa, le 23 JANVIER 2019

Au Dr. Renaud Becquet  
Centre de recherche INSERM  
Université de Bordeaux-ISPED  
Investigateur Coordonnateur de l’étude

**Concerne :** Approbation éthique portant sur « Une stratégie nutritionnelle simplifiée et optimisée de la malnutrition aiguë chez des enfants de 6 à 59 mois dans la province du Kasai en République Démocratique du Congo »

Monsieur l’investigateur Coordonnateur,

Le Comité National d’Ethique de la Santé du Ministère de la Santé de la République Démocratique du Congo a bien reçu votre demande d’approbation éthique du protocole de recherche dont l’intitulé est repris en marge et vous en remercie.

Après l’examen dudit protocole de recherche selon les lignes directrices nationales d’éthique de la recherche impliquant des êtres humains du Ministère de la santé de notre pays et conformément à la décision du CNES n° 001/CNES/SR/03/2015 du 13 Mars 2015 exigeant aux chercheurs œuvrant dans le secteur de la santé de soumettre leurs études à l’évaluation éthique, le Comité National d’Ethique de la Santé a donné son approbation éthique à cette recherche biomédicale.

Il autorise son déroulement dans la province du Kasai en RD Congo » pour la période allant du 24 Janvier 2019 au 23 Décembre 2019.

Veillez agréer, Monsieur l’Investigateur Coordonnateur, l’expression de nos sentiments les meilleurs.



**Professeur Félicien MUNDAY MULOPO**  
Président du Comité National d’Ethique de la Santé  
République Démocratique du Congo

Siège Administratif : Immeuble PNMLS, 1er Niveau, Local 5, Commune de Kasa-Vubu  
Contact : (+243) 99 84 19 8 16, cnesrdcongo@gmail.com, feli1munday@yahoo.fr

**Annexe 6 Renouvellement de l'accord du Comité National d'Ethique de la Santé (CNES) en RDC**

REPUBLIQUE DEMOCRATIQUE DU CONGO  
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE  
COMITE NATIONAL D'ETHIQUE DE LA SANTE – CNES –



*Arrêté Ministériel n°1250/CAB/MIN/S/ZKM/043/MC/2006 du 18 Décembre 2006*  
*N° d'enregistrement au U.S. Department of Health and Human Services (HHS) : IORG0008558/ IRB*  
*N° d'enregistrement au Federalwide Assurance (FWA) : 00026293*

**Avis du Comité National d'Ethique de la Santé n°152/CNES/BN/PMMF/2019 du 19/12/2019**

Kinshasa, le 19 Décembre 2019

A Monsieur Alfred EW DAVIES JR  
Chef de mission ALIMA pour la RDC  
14 Avenue Bandoma , Q/Basoko  
C/ Ngaliema – Ville de Kinshasa

**Concerne :** Renouvellement de l'Approbation éthique de l'Essai clinique OPTIMA- une stratégie nutritionnelle simplifiée et optimisée de la malnutrition aigüe chez des enfants âgés de 6 à 59 mois, dans la Province du Kasai, en République Démocratique du Congo

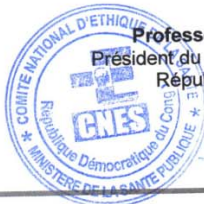
Monsieur l'Investigateur Principal,

Le Comité National d'Ethique de la Santé du Ministère de la Santé de la République Démocratique du Congo a bien reçu votre demande de renouvellement de l'approbation éthique du protocole de recherche dont l'intitulé est repris en marge et vous en remercie.

Après l'examen du Rapport sur l'évolution du déroulement de l'Essai, le Comité National d'Ethique de la Santé a renouvelé l'approbation éthique n°94/CNES/BN/PMMF/2018 de votre recherche clinique.

Il autorise son déroulement dans la Province du Kasai, en République Démocratique du Congo, pour la période allant du 20 Décembre 2019 au 19 Décembre 2020.

Veillez agréer, Monsieur l'Investigateur Principal, l'expression de nos sentiments les meilleurs.



**Professeur Félicien MUNDAY MULOPO**  
Président du Comité National d'Ethique de la Santé  
République Démocratique du Congo

Siège Administratif : Immeuble PNMLS, 1er Niveau, Local 5, Commune de Kasa-Vubu  
Contact : (+243) 99 84 19 8 16, cnesrdcongo@gmail.com , felimunday@yahoo.fr

## Annexe 7 Accord du Comité d'Evaluation Ethique de l'INSERM (CEEI/IRB)

CEEI / IRB  
Comité d'Evaluation Ethique  
de l'Inserm

IRB00003888



# Inserm

La science pour la santé  
From science to health

CEEI / IRB Mme Claire LEVY-MARCHAL  
Comité d'Evaluation Ethique de l'Inserm Plateforme CORAL,  
15 rue des immeubles industriels,  
75011 PARIS  
Dossier suivi par : Christine Dosquet  
[ceei@inserm.fr](mailto:ceei@inserm.fr)

Nos réf: CD/EB 18-152

Paris, le 19 décembre 2018

Madame,

Veillez trouver ci-joint votre **avis n°18-545** pour votre projet intitulé :

" Stratégie nutritionnelle simplifiée et optimisée de la malnutrition aigüe chez des enfants de 6 à 59 mois dans la province du Kasai, en République Démocratique du Congo ",

examiné lors de la réunion du CEEI du 11 décembre 2018.

Veillez agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Emilie Bujeaud  
Secrétaire du CEEI

République Française

CEEI / IRB de l'Inserm  
101 rue de Tolbiac  
75654 Paris cedex 13

## Annexe 8: Budget recherche allouée par la Fondation Innocent

### Essai OPTIMA - RDC / Budget Fondation Innocent

1 EUR = 0.877154 Livre Sterling/GBP (taux de change du 16 mai 2018)

1 EUR = 1872,81 Franc congolais/ CDF (taux de change 21/11/2018)

	Total Année 1 (GBP)	Total Année 2 (GBP)	Total Année 3 (GBP)	Total coût Recherche (GBP)	Total coût Recherche (CDF)
<b>COÛT DU CONSOTIUM RECHERCHE</b>					
Investigateur principal (ALIMA)	21 052	21 052	10 526	52 629	86 456 304
Investigateur principal (Inserm)	10 526	10 526	5 263	26 315	43 228 152
Investigateur Nutrition Associé (ALIMA)	10 526	10 526	5 263	26 315	43 228 152
Centre de Méthodologie et de Gestion (INSERM/PACCI)	52 629	52 629	13 157	118 416	194 526 684
Création du système d'Information	8 772	-	-	8 772	14 409 384
Formation (consultants ALIMA)	1 316	439	-	1 754	2 881 877
Ateliers	1 754	877	2 631	5 263	8 645 630
Missions terrain	10 526	10 526	5 263	26 315	43 228 152
Conférences Internationales			5 263	5 263	8 645 630
<b>COÛT DES ACTIVITES DE RECHERCHE</b>					
<u>Equipe recherche</u>					
Chef de projet scientifique international	42 103	42 103	21 052	105 258	172 912 608
Responsable Recherche site	31 578	31 578	15 789	78 944	129 684 456
Informaticien site	12 280	21 052	-	33 332	54 755 659
Moniteur et techniciens d'essai clinique	14 736	25 262	-	39 998	65 706 791
Agents communautaires	4 210	6 316	-	10 526	17 291 261
<u>Transport local</u>					
Transport équipe site	2 895	4 210	-	7 105	11 671 601
<u>Equipement</u>					
Tablettes	3 509	-	-	3 509	5 763 754
Ordinateurs	8 772	-	-	8 772	14 409 384
Système réseau internet	8 772	-	-	8 772	14 409 384
<u>Autres coût</u>					
Comité d'éthique	439	-	-	439	720 469
Communication téléphonique	2 105	2 631	-	4 737	7 781 067
Abonnement Internet	2 105	2 631	-	4 737	7 781 067
Frais de publication	2 631	2 631	5 263	10 526	17 291 261
<b>TOTAL (marge exclue)</b>	<b>253 234</b>	<b>244 989</b>	<b>89 470</b>	587 693	965 428 730
<i>ECHO contribution à la recherche</i>	<i>-20 000</i>	<i>-20 000</i>	<i>-10 000</i>	(50 000)	(82 137 139)
<i>Marge (10%)</i>	<i>25 323</i>	<i>24 499</i>	<i>8 947</i>	58 769	96 542 873
<b>TOTAL (marge incluse)</b>	<b>258 558</b>	<b>249 488</b>	<b>88 417</b>	596 462	979 834 464



## Annexe 9 Répartition des tâches (source : par l'auteur)

Répartition des tâches OPTIMA - RDC								
Légende : R = Réalisation ; C = Contribution ; I = Information ; V = Validation ; CTU = Clinician trial Unit ; PI = Principal Investigateur ; CdP = Chef de Projet ; CMG = Centre de Méthodologie et de Gestion;	CoDir CORAL	PI CORAL	Co-PI	CdP international CORAL (Bordeaux)	Direction Générale ALIMA (Dakar)	CMG MEREVA	Coordination Nationale (Kin)	Coordination site (RDC)
	<b>PHASE DE PREPARATION</b>							
<b>1 Suivi scientifique de la recherche</b>								
Constitution du Comité de Pilotage	C	V	C	R	C	C	C	C
Constitution du Conseil Scientifique	R	R	I	C	I	C	I	I
Constitution du Comité National	I	V	C	C	I	I	C	R
Constitution du Conseil Scientifique Indépendant (CSI)	V	R	I	C	I	I	I	I
Organisation du 1er CSI	C	R	I	C	I	I	I	I
<b>2 Budget</b>								
Suivi budgétaire de l'essai		I		C	V		C	R
Rédaction rapport budgétaire		I		C/V			C	R
<b>3 Documents de l'étude</b>								
Organigramme équipe recherche	V	V	I	R	C		C	C
Repartition des tâches	V	V	I	R	C	C	C	C
Rédaction protocole international (et amendements)	V	V	C	R	C	C	C	C
Rédaction note d'information et de consentement		V	C	R			C	
Rédaction Procédures de l'étude	C	V	I	R		C		
<b>4 Démarches administratives et réglementaires</b>								
Identification des co-investigateurs nationaux, locaux		R		C	C		C	C
Souscription de l'assurance	C	I		C	R			
Signature de la version finale du protocole	R	R	R					
Soumission protocole au comité d'éthique national (RDC)			C	C			R	
Soumission au CEEI (comité éthique INSERM)	I	C	I	R				
Déclaration et mise à jour de l'essai (clinical-trials.gov)	C	C		R				
Gestion et mise à jour classeur central de l'étude = eTMF				R		C		
Mise à jour du fichier de gestion MTool				R				
Constitution, actualisation du dossier investigateur (niveau pays)				C		C		R
Rédaction des Profils de poste équipe Recherche	C/V	C/V		R				
Recrutement équipe recherche	V	C		R	C		C	R
<b>5 e-CRF</b>								
Mise en production Mtool/Cloud étude		I	I			R		
Transmission droit d'accès Mtool/Mcloud		I	I			R		
Elaboration cahier d'observation (CRF) et guide de remplissage		V	V	R		C		C
Diagnostic informatique des sites utilisateurs		I	I			C	V	R
Elaboration du cahier des charges						R		
Développement BDD sur base du CRF		I	I	C		R		
Test d'intégrations du développeurs, internes, externes, naifs		I	I			R		
Ecriture recette et mise en production						R		
Installation application BDD sur tablette		I	I			R		
Formation sur l'application		I	I	C		R		R
Gestion réseau		I	I			C	V	R
<b>6 Randomisation</b>								
Préparation des listes de randomisation		I	I	I		R		
Vérification listes de randomisation		I	I	I		R		
Développement et maintenance d'un module de randomisation		I	I	C		R		
Ouverture/fermeture du module de randomisation		I	I	C		R		
Vérification des critères d'éligibilité (randomisation/inclusion)		I	I	C		C		R
Autorisation randomisations/inclusions (respect critère)		I	I					R
<b>7 Monitoring</b>								
Rédaction du plan de monitoring		V	I	C		R		C
Tableau de bord	I	I	I	V	I	R	I	C
Compléture de la base (fichier de vérification)				C		R		
Rapport de monitoring national				I		C		R
<b>8 Produits de l'étude</b>								
Estimation des besoins ATPE		V	I	R	V	I	I	C
Echéancier des commandes et suivi		I	I	I	V	I	R	C
Mise en place du circuit des médicaments		I	I	C	I	I	V	R
<b>9 Mise en place des sites</b>								
Selection des sites		R/V	C	R			C	C
Formation des POS au niveau des sites		I	C	C				R
Réunions de Mise en Place de l'étude sur sites		C	C	C				R
Ouverture des sites		I		C				R
Pré-inclusion		I	C	R/C				R



## Annexe 7 (suite). Répartition des tâches (source : par l'auteur)

PHASE DE PREPARATION										
<b>1 Suivi du recrutement et suivi patient</b>										
Information Co-PI de la 1ère inclusion									R	
Suivi, stimulation, bilan mensuel recrutement	V									R
Diffusion des notes d'information aux investigateurs	R								C	
Supervision du suivi des patients (réalisation des visites, relance, etc...)									C	R
Staffs cliniques avec les centres investigateurs (EIG, application POS)									C	R
Gestion des stocks de matériel									C	R
Information du patient										R
Recueil du consentement										R
Archivage des consentements										R
Examen clinique du patient										R
Recherche 2è absence et abandon										R
<b>2 TIC</b>										
Maintenance réseau pour envoi de base (Kobian back-up ou autres)						V			C	R
Maintenance du module de randomisation	C					R			C	
Maintenance application de saisie	C					R			C	
Sécurité des données (configuration postes informatiques, gestion des comptes utilisateurs, mise à jour antivirus sur les postes, gestion pare-feu, etc.)						V			C	R
<b>3 Circuit des données</b>										
Remplissage des fiches thérapeutiques										R
Vérification des fiches avant saisie sur tablette										R
Saisie e-CRF										R
<b>4 Monitoring des données</b>										
Formations (Protocole, procédures, outils, monitoring, etc.)	R									R
Visite de Monitoring données sources, pharmacie										R
Supervision du monitoring national	C							R		
Rédaction rapport de monitoring national										R
Visite de monitoring international	R									
Rédaction rapport de monitoring international	R									
Participation aux réunions de monitoring	R							R		R
Rédaction des requêtes	R								C	
Edition demandes de correction (Mereva DMS)										R
Remplissage fiche de demande de correction										R
Résolution des demandes de correction										R
Traitement des demande de correction dans DMS (données non récupérables)										R
Paramétrage DMS									R	
Validation paramétrage DMS									R	
Transmission DMS aux sites	C									
Edition rapport qualité (A4Q)									R	
Analyse rapport qualité (A4Q)									R	
Edition du TDB de l'étude	R									
Diffusion du TDB de l'étude au comité de pilotage	R									
Archivage du TDB de l'étude sur MTool	R									
Transmission procédures validées aux CCN (ou information)	R									
Inventaire classeur investigateur (liste des documents disponibles)	R									
Formation nouveaux arrivants (BPC, protocole et POS de l'essai)										R
Mise à disposition des centres investigateurs des versions en cours des documents de l'étude (protocole, CRF, POS, etc.)	R									
<b>5 Pharmacovigilance</b>										
Rédaction du Rapport Annuel de Sécurité	R								C	
Envoi de la version finale du Rapport Annuel de Sécurité aux autorités réglementaires	R								C	
Identification et évaluation d'un fait nouveau de sécurité	V								C	R
<b>6 Produits de l'étude</b>										
Gestion des médicaments de l'étude (demande de réapprovisionnement, suivi péremption, traçabilité)	C					C			C	R
Autorisation de destruction des produits de l'étude	C					C			R	R
<b>7 Suivi scientifique de la recherche</b>										
Organiser les Conseils Scientifiques	R									
Organiser les Comités Scientifiques Indépendants	R									
Organiser les comités de pilotage									R	
Organiser les Comités opérationnels									R	
Participation CoPIL	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Participation CS	C	C	C	C						
Participation Comité opérationnel					C			C	C	C
Participation DSMB										
Newsletter	R?								R?	
<b>8 Démarches administratives et réglementaires</b>										
Vérifier la conformité et les conditions d'archivage des consentements						V			C	R
Proposition d'amendement (faisabilité budgétaire, rationnel scientifique)	V	R	C							
Rédaction de l'amendement (tableau synoptique, protocole modifié, lettre à destination du CE)	V	R						R/C		
Soumission au comité d'éthique et autonté de santé			C	R					C	R
Envoyer la Brochure Investigateur aux centres investigateurs										
Contrôle de l'archivage des documents essentiels dans les centres investigateurs						R			C	
Déclarer la fin de l'essai au comité d'éthique national et aux autorités de santé nationales			C	R					C	R
Déclarer la date de dernier suivi du dernier participant à l'assurance	R									
<b>9 Suivi budgétaire</b>										
Suivi des dépenses engagées	C	C	C			V			R	R

## Annexe 7 (suite). Répartition des tâches (source : par l'auteur)

PHASE DE PREPARATION				
<b>1 Monitoring</b>				
Visites de clôture des sites/fermeture sites		R	R	
Récupération des certificats de destruction des produits à l'étude				R
<b>2 Circuit des données (à confirmer avec Sophie)</b>				
Gel de la base			R	
<b>3 Analyse et interprétation des résultats</b>				
Analyse statistique finale	V		R	C
Rédaction du rapport de l'étude + résumé	V		R	
Présentation des résultats au conseil scientifique de l'étude	R			C
Transmission des résultats aux investigateurs			R	
<b>4 Participants information</b>				
Transmission des résultats aux participants et associations de patients				R R
<b>5 Tâches réglementaires</b>				
Transmettre le rapport final au comité d'éthique national et aux autorités de santé nationales		R	C	R
<b>6 Archivage</b>				
Archivage des documents papier de la recherche			R	R
Archivage e-CRF/BDD			R	
<b>7 Valorisation des résultats</b>				
Rédaction des documents de valorisation (article princeps, articles satellites)		V		R
Communication orale	R	R		R
<b>8 Pharmacovigilance</b>				
Rédaction de la partie Sécurité du rapport final		V		R

## Annexe 10 Le cahier d'observation de l'essai OptiMA-RDC

AS/Village _ _ _ - _ _ _ - _	Code ménage	N°Enf	<b>DONNEES D'INCLUSION</b>	<b>INCL</b> <i>Version 3.0, 10/09/2019</i>
Date de la visite d'inclusion				_ _ _ / _ _ _ /   2   0 _ _ _
Date de signature de consentement			_ _ _ / _ _ _ /   2   0 _ _ _	
<b>Vérification des critères d'inclusion</b> Pour les critères d'inclusion suivants, si au moins une case est cochée « Non » ou « Négatif » alors le patient n'est PAS ADMISSIBLE				
Enfant âgé entre 6 et 59 mois			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Répond à un ou plusieurs des critères de définition de la malnutrition aiguë de l'étude ( <i>plusieurs choix possibles</i> )			<input type="checkbox"/> PB < 125 mm <input type="checkbox"/> P/T < -3 <input type="checkbox"/> Œdèmes nutritionnels +, ++	
Test d'appétit			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
<b>Vérification des critères de non-inclusion</b> Pour les critères de non inclusion suivants, si au moins une case est cochée « Oui » alors le patient n'est PAS ADMISSIBLE				
Enfant avec complications médicales nécessitant une référence vers l'hôpital			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Enfant déjà pris en charge pour sa malnutrition			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Enfant avec une allergie connue au lait ou aux arachides			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Enfant avec une pathologie chronique connue tel que la drépanocytose, trisomie 21, cardiopathie congénitale, atteinte neurologique			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Enfant avec œdèmes +++			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Si l'enfant répond aux critères d'inclusion et ne présente pas de critères de non-inclusion, l'enfant est inclus</b>				
Inclus			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si inclus, Malnutrition aiguë			<input type="checkbox"/> Sévère <input type="checkbox"/> Non Sévère	
Si sévère, administration du traitement antibiotique ( <i>Amoxicilline</i> ) systématique			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Critères de la randomisation</b>				
Enfant qui a un PB >= 125 et un PT < -3 et pas d'œdème			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Si oui l'enfant sera inclus mais non randomisé, il recevra la supplémentation recommandée par les guidelines</b>				
Enfant qui a déjà un frère ou une sœur inclus dans l'étude			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>Si oui l'enfant sera inclus mais non randomisé, il recevra la supplémentation du bras alloué à son frère ou sa sœur</b>				
Si non randomisé car frère ou sœur inclus, supplémentation allouée à son/sa frère/sœur			<input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> OptiMA	
Randomisation			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si randomisé, Bras d'affectation			<input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> OptiMA	
Si randomisé, Numéro de randomisation			_ _ _ _ - _	
Carte Participant remise au parent/représentant légal			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>DONNEES DEMOGRAPHIQUES</b>	<b>DEMO</b> <i>Version 2.0, 18/06/2019</i>
Date de naissance de l'enfant			_ _  /  _ _  /  2 0  _ _	
Sexe de l'enfant			<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Qui est le représentant légal de l'enfant accompagnant l'enfant ? <i>(1 seul choix)</i>			<input type="checkbox"/> Mère <input type="checkbox"/> Père <input type="checkbox"/> Autre membre de la famille <input type="checkbox"/> Autre : Précisez .....	
Mère en vie			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, âge de la mère			_ _  ans	
Père en vie			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Représentant légal accompagnant l'enfant sait lire ou écrire			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui niveau de scolarisation atteint <i>(1 seul choix)</i>			<input type="checkbox"/> Niveau primaire <input type="checkbox"/> Niveau collègue <input type="checkbox"/> Niveau lycée <input type="checkbox"/> Niveau supérieur	
Nombre d'accouchements de la mère			_ _	
Nombre de frères et sœurs vivants (même mère)			_ _	
Si fratrie et frère jumeau ou sœur jumelle, est-il/elle vivant(e)?			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si fratrie, position de l'enfant dans la fratrie			_ _	
Allaitement en cours			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>DONNEES ANTHROPOMETRIQUES</b>	<b>ATP</b> <i>Version 2.0, 18/06/2019</i>
Date de la visite			_ _  /  _ _  /  2 0  _ _	
Périmètre Brachial			_ _ _  mm	
Poids			_ _ ,  _  kg	
Taille			_ _ _ ,  _  cm <input type="checkbox"/> Non mesurée	
Rapport P/T <i>(1 seul choix)</i>			<input type="checkbox"/> <-3 <input type="checkbox"/> ≥ -3 et <-2 <input type="checkbox"/> ≥ -2 et < -1,5 <input type="checkbox"/> ≥ -1,5	
Œdèmes nutritionnels <i>(1 seul choix)</i>			<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> Pas d'œdèmes	

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>DONNEES MEDICALES</b>	<b>MED</b> <i>Version 2.0, 18/06/2019</i>

Date de la visite	____/____/20__
Température	____, ____ °C <input type="checkbox"/> Non mesurée
TDR palu réalisé	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, résultat	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif
Problèmes de santé constatés :  Si oui ( <i>plusieurs choix possibles</i> ) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Diarrhée non sanglante <input type="checkbox"/> Anémie <input type="checkbox"/> Infection respiratoire <input type="checkbox"/> Vomissement <input type="checkbox"/> Déshydratation <input type="checkbox"/> Parasitose intestinale <input type="checkbox"/> Dermatose/ infection cutanée <input type="checkbox"/> Autre : .....
Si anémie clinique, valeur de l'Hb	____, ____ g/dl
Autre traitement médical reçu :  Si oui ( <i>plusieurs choix possibles</i> ) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> ACT <input type="checkbox"/> Antibiotique (autre que traitement systématique) <input type="checkbox"/> Resomal/SRO <input type="checkbox"/> Antiparasitaire <input type="checkbox"/> Fer/ acide folique <input type="checkbox"/> Autres : .....

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>DONNEES DE NUTRITION</b>	<b>NUT</b> <i>Version 2.0, 18/06/2019</i>
____	____	____		
Date de la visite			____/____/20__	
Test d'appétit (1 seul choix)			<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	
Traitement nutritionnel prescrit			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Si oui, nombre de sachets prescrit			____	
Si oui, nombre de jours d'ATPE reçus			____	

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>DONNEES DE SUIVI ET DE REFERENCEMENT</b>	<b>SUI</b> <i>Version 2.1 20/12/2019</i>
____	____	____		
Date de visite			____/____/20__	
Lieu de la visite ( <i>1 seul choix</i> )			<input type="checkbox"/> UNTA <input type="checkbox"/> Village	

Type de visite ( <i>1 seul choix</i> )	<input type="checkbox"/> Programmée <input type="checkbox"/> Spontanée <input type="checkbox"/> Absence
Poursuite du suivi nutritionnel au même lieu que cette visite	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si non :	<input type="checkbox"/> UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Enfant devenu éligible aux ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission  <input type="checkbox"/> Village, critère de décharge : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-répondant <input type="checkbox"/> Abandon
Autre référencement :	<input type="checkbox"/> CDS pour consultation externe pédiatrique Précisez le motif : .....  <input type="checkbox"/> Hospitalisation Précisez le motif : .....

AS/Village      Code ménage      N°Enf	<b>Fiche HOSPITALISATION</b>	<b>HOSP_ADM</b>
_ _ _  -  _ _ _  -  _	<b>Données d'admission</b>	<i>Version 2.0, 18/06/2019</i>
Date d'admission en hospitalisation	_ _ / _ _ / 2 0 _ _	
Service	<input type="checkbox"/> UNTI <input type="checkbox"/> Pédiatrie	
Lieu	<input type="checkbox"/> Kamweshu <input type="checkbox"/> Katshimu	
Poids	_ _ ,  _  kg	
Taille	_ _ _  cm <input type="checkbox"/> Non mesurée	
PB	_ _ _  mm	
(Edèmes nutritionnels ( <i>1 seul choix</i> ))	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> Pas d'œdème	
Test d'appétit positif	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Température	_ _ ,  _  °C <input type="checkbox"/> Non mesurée	

Diagnostic ou tableau clinique à l'admission ( <i>plusieurs choix possibles</i> )	<input type="checkbox"/> Poids stagnant <input type="checkbox"/> Perte pondérale <input type="checkbox"/> Anorexie <input type="checkbox"/> Diarrhées aqueuses <input type="checkbox"/> Déshydratation modérée <input type="checkbox"/> Déshydratation sévère <input type="checkbox"/> Signes de détresse respiratoire <input type="checkbox"/> Inconscience ou trouble de la conscience <input type="checkbox"/> Infection respiratoire avec signes de gravité <input type="checkbox"/> Paludisme avec signes de gravité <input type="checkbox"/> Anémie sévère <input type="checkbox"/> Etat de Choc <input type="checkbox"/> Vermineuse intestinale <input type="checkbox"/> Autre, précisez : .....
---	--

AS/Village  _ _ _  -  _ _ _  -  _	Code ménage  _ _ _	N°Enf  _	<b>Fiche HOSPITALISATION</b> Données de sortie	<b>HOSP_FIN</b> <i>Version 2.0, 19/07/2019</i>
Rappel date d'admission			_ _ / _ _ / 2 0 _ _	
Date de sortie			_ _ / _ _ / 2 0 _ _	
Poids			_ _ ,  _  kg	
Taille			_ _  cm <input type="checkbox"/> Non mesurée	
PB			_ _  mm	
Œdèmes nutritionnels			<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> Pas d'œdème	
T° à la sortie			_ _ ,  _  °C <input type="checkbox"/> Non mesurée	
Température maximale au cours du séjour			_ _ ,  _  °C	
Traitement(s) reçu(s) au cours du séjour ( <i>plusieurs choix possibles</i> ) :			<input type="checkbox"/> Antibiotiques par voie parentérale <input type="checkbox"/> Antibiotiques par voie orale <input type="checkbox"/> ACT par voie intraveineuse <input type="checkbox"/> ACT par voie orale <input type="checkbox"/> Réhydratation orale <input type="checkbox"/> Réhydratation entérale <input type="checkbox"/> Oxygénothérapie <input type="checkbox"/> Transfusion <input type="checkbox"/> Lait thérapeutique F75 :  _ _  (jours) <input type="checkbox"/> Lait thérapeutique F100 :  _ _  (jours) <input type="checkbox"/> ATPE :  _ _  (jours) et  _ _  (sachets) <input type="checkbox"/> Autre traitement, préciser : .....	
Nombre de sachets ATPE reçus à la sortie			_ _	
Nombre de jours d'ATPE reçus			_ _	
Poursuite du suivi après la sortie			<input type="checkbox"/> UNTA <input type="checkbox"/> Village	
Si village, quel est le critère de décharge de l'UNTI			<input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-répondant	

AS/Village  _ _ _  -  _ _ _  -  _	Code ménage  _ _ _	N°Enf  _	<b>Fiche HOSPITALISATION</b> Données au cours du séjour	<b>HOSP_SEJ</b> <i>Version 2.0, 20/07/2019</i>
Date examen			_ _ / _ _ / 2 0 _ _	

TDR palu Si oui,	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif
Glycémie capillaire Si oui,	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  à [ ] [ ] h [ ] [ ] [ ] [ ] mmol/l ou [ ] . [ ] [ ] g/l
Bandelette urinaire Si oui, résultats	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  [ ] [ ] [ ] leucocytes / µl Nitrites : [ ] . [ ] ml/L Protéines : [ ] [ ] mg/L Glucose : [ ] . [ ] g/L Bilirubine : [ ] [ ] mg/L Corps cétoniques : [ ] . [ ] [ ] [ ] g/l
Hémoglobine	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  à [ ] [ ] h [ ] [ ] [ ] [ ] , [ ] g/dl
Ionogramme sanguin  Si oui, heure :  Si oui, résultats :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  À [ ] [ ] h [ ] [ ]  Sodium (Na+) [ ] [ ] [ ] , [ ] [ ] mmol/L Potassium (K+) [ ] [ ] , [ ] [ ] mmol/L
Recherche de cryptosporidium dans les selles  Si oui, résultat :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif

AS/Village    Code ménage    N°Enf [ ] [ ] [ ] - [ ] [ ] [ ] - [ ]	<b>Fiche HOSPITALISATION</b> Données de sortie	<b>HOSP_FIN</b> Version 2.0, 19/07/2019
Rappel date d'admission	[ ] [ ] / [ ] [ ] /   2   0 [ ] [ ]	
Date de sortie	[ ] [ ] / [ ] [ ] /   2   0 [ ] [ ]	
Poids	[ ] [ ] , [ ] kg	
Taille	[ ] [ ] [ ] cm <input type="checkbox"/> Non mesurée	
PB	[ ] [ ] [ ] mm	
Œdèmes nutritionnels	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> Pas d'œdème	
T° à la sortie	[ ] [ ] , [ ] °C <input type="checkbox"/> Non mesurée	
Température maximale au cours du séjour	[ ] [ ] , [ ] °C	



Diagnostic ou tableau clinique retenu à la sortie ( <i>plusieurs choix possibles</i> ) :	<input type="checkbox"/> Poids stagnant <input type="checkbox"/> Perte pondérale <input type="checkbox"/> Anorexie <input type="checkbox"/> Diarrhées aqueuses <input type="checkbox"/> Déshydratation modérée <input type="checkbox"/> Déshydratation sévère <input type="checkbox"/> Signes de détresse respiratoire <input type="checkbox"/> Inconscience ou trouble de la conscience <input type="checkbox"/> Infection respiratoire avec signes de gravité <input type="checkbox"/> Paludisme avec signes de gravité <input type="checkbox"/> Anémie sévère <input type="checkbox"/> Etat de Choc <input type="checkbox"/> Vermineuse intestinale Autre, précisez : .....
Traitement(s) reçu(s) au cours du séjour ( <i>plusieurs choix possibles</i> ) :	<input type="checkbox"/> Antibiotiques par voie parentérale <input type="checkbox"/> Antibiotiques par voie orale <input type="checkbox"/> ACT par voie intraveineuse <input type="checkbox"/> ACT par voie orale <input type="checkbox"/> Réhydratation orale <input type="checkbox"/> Réhydratation entérale <input type="checkbox"/> Oxygénothérapie <input type="checkbox"/> Transfusion <input type="checkbox"/> Lait thérapeutique F75 :  _ _  (jours) <input type="checkbox"/> Lait thérapeutique F100 :  _ _  (jours) <input type="checkbox"/> ATPE :  _ _  (jours) et  _ _  (sachets) <input type="checkbox"/> Autre traitement, précisez : .....
Nombre de sachets ATPE reçus à la sortie	_ _
Nombre de jours d'ATPE reçus	_ _
Poursuite du suivi après la sortie	<input type="checkbox"/> UNTA <input type="checkbox"/> Village
Si village, quel est le critère de décharge de l'UNTI	<input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-répondant

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>DONNEES VACCINALES</b>	<b>VAC</b> <i>Version 2.0, 05/07/2019</i>
_ _	-  _ _	-  _		
Source des données de vaccination ( <i>1 seul choix</i> )			<input type="checkbox"/> Carnet <input type="checkbox"/> Déclaration <input type="checkbox"/> Registre de vaccination	
Date de visite			_ _  /  _ _  /  2 0 _ _	
Couverture vaccinale :				
• BCG ( <i>1 seul choix</i> )			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	
• POLIO 0 ( <i>1 seul choix</i> )			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	
• POLIO 1 ( <i>1 seul choix</i> )			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	
• POLIO 2 ( <i>1 seul choix</i> )			<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• POLIO 3 (1 seul choix)</li> <li>• PENTA 1 (1 seul choix)</li> <li>• PENTA 2 (1 seul choix)</li> <li>• PENTA 3 (1 seul choix)</li> <li>• PCV 13 dose 1 (1 seul choix)</li> <li>• PCV 13 dose 2 (1 seul choix)</li> <li>• PCV 13 dose 3 (1 seul choix)</li> <li>• VAA (1 seul choix)</li> <li>• VAR (1 seul choix)</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Non indiqué (âge < 9 mois)  <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Non indiqué (âge < 9 mois)
--	--

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>FIN DE L'ETUDE</b>	<b>FIN</b>
□□□□	- □□□□	- □□		Version 2.0, 18/06/2019
Patient non inclus			<input type="checkbox"/> Eligible Raison ..... <input type="checkbox"/> Inéligible Raison ....	
Patient inclus : complétude du suivi			<input type="checkbox"/> Suivi complet effectué <input type="checkbox"/> Interruption du suivi	
Si interruption du suivi, date			□□□/□□□/2 0□□	
Si interruption du suivi, raisons			<input type="checkbox"/> Décès, précisez la cause : ..... <input type="checkbox"/> Abandon /perdu de vue <input type="checkbox"/> Transfert : <input type="checkbox"/> Autre UNTA non incluse dans l'étude ; Motif : ..... <input type="checkbox"/> Autre structure de santé non incluse dans l'étude; Motif : ..... <input type="checkbox"/> Déménagement	

	<input type="checkbox"/> Retrait du consentement <input type="checkbox"/> Autre, précisez : .....
--	--

Si enfant inclus,

Formation PB mère réalisée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, date	_ _ / _ _ / _ _  2 0 _ _
Traitement systématique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué
<ul style="list-style-type: none"> <li>Déparasitage reçu</li> </ul>	_ _ / _ _ / _ _  2 0 _ _
<ul style="list-style-type: none"> <li>Si oui, date</li> </ul>	_ _ / _ _ / _ _  2 0 _ _
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamine A reçu</li> </ul>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué
<ul style="list-style-type: none"> <li>Si oui, date</li> </ul>	_ _ / _ _ / _ _  2 0 _ _
L'enfant a-t-il bénéficié du programme MAM au cours de l'étude	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui :	Date de la 1ère visite à l'UNS Date de la dernière visite à l'UNS Nombre total de visite à l'UNS Nombre total de sachets de PlumpySup reçus
	_ _ / _ _ / _ _  2 0 _ _   _ _ / _ _ / _ _  2 0 _ _   _ _   _ _

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>Fiche de RANDOMISATION</b>	<b>RANDO</b> <i>Version 1.0, 27/06/2019</i>
_ _ _	-  _ _ _	-  _		
Date de randomisation	_ _ / _ _ / _ _  2 0 _ _			
Degré de malnutrition Aigue	<input type="checkbox"/> Sévère <input type="checkbox"/> Non Sévère			
Bras de randomisation	<input type="checkbox"/> OptiMA <input type="checkbox"/> Standard			
Numéro de randomisation	_ _ _  -  _			
Utilisation de la procédure de randomisation de secours	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			

Nom du TEC et signature : \_\_\_\_\_

## Annexe 11 Fiche de déclaration des évènements indésirables

### 1. Participant

<b>Date d'inclusion :</b> ____/____/____	<b>Age</b> ____ ans, <i>ou</i> ____ mois	<b>Sexe</b> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
---	--	---

### 2. Evénement indésirable

<b>Date de survenue de l'événement:</b> ____/____/____	<b>Gravité:</b> <input type="checkbox"/> Décès le ____/____/____
<b>Diagnostic :</b>	<input type="checkbox"/> Menace vitale
<b>Description:</b> <i>Décrire les signes, l'intensité, la chronologie de l'événement</i>	<b>Evolution:</b> <input type="checkbox"/> Guérison le ____/____/____ <input type="checkbox"/> sans séquelle <input type="checkbox"/> avec séquelles : Précisez : _____ <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Non résolu ou stable <input type="checkbox"/> Inconnu

### 3. Médicament

Nom	Dose	Date de début	Date de fin	Lien avec l'EIG
Aliment thérapeutique prêt à l'emploi	<input type="checkbox"/> Selon protocole Précisez : _____ <input type="checkbox"/> autre _____	____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<b>Médicaments concomitants</b>				
		____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
		____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
		____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<b>Liens de causalité entre l'EIG et :</b>				
- un autre traitement:		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser .....		
- une maladie préexistante:		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser .....		
- la maladie Ebola		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser .....		
- une autre cause		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser .....		
<b>Date de la déclaration:</b> ____/____/____		<b>Nom et signature du médecin investigateur:</b>		





## Annexe 9 Fiche de suivi thérapeutique des participants – Essai OptiMA-RDC (suite)

SUIVI MEDICAL ET NUTRITIONNEL (suite)											
Visite n°	Inclusion	1	2	3	4	5	6	7	8		
Date	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	
Traitement systématique prescrit (* au CS uniquement)	Amoxicilline*	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	
	Déparasitage	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	
	Vitamine A reçu	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	
Autre traitement médical prescrit (+ CS uniquement)	Autre traitement prescrit	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	ACT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Antibiotique*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	SRO/Résomal*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Antiparasitaire*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Fer/acide folique*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Autres, précisez : _____											
Régime nutritionnel	ATPE prescrit	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	Nb de sachets d'ATPE	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	
	Nb de jours d'ATPE	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	___/___	
Suite du suivi requis	Poursuite au lieu de suivi	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	Si non	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE	UNTA <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE
		Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép	Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép	Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép	Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép	Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép	Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép	Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép	Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép	Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép	Village : <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép
Si autre référencement	Centre de santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Hospitalisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Si référence vers le centre de santé ou l'hospitalisation, préciser le motif dans la partie Observations médicales et traitement											

Suivi du statut Vaccinal																
A l'inclusion	Source des données	<input type="checkbox"/> Carnet <input type="checkbox"/> Sur Déclaration <input type="checkbox"/> Registre du CDS	BCG	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	VPI	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 0	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PENTA 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
	PENTA 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PENTA 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PCV 13 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PCV 13 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PCV 13 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	VAR	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sais pas <input type="checkbox"/> Non indiqué (âge <9 mois)	VAA	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sais pas <input type="checkbox"/> Non indiqué (âge <9 mois)		
A la dernière visite	Source des données	<input type="checkbox"/> Carnet <input type="checkbox"/> Sur Déclaration <input type="checkbox"/> Registre du CDS	BCG	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	VPI	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 0	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PENTA 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
	PENTA 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PENTA 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PCV 13 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PCV 13 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PCV 13 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	VAR	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sais pas <input type="checkbox"/> Non indiqué (âge <9 mois)	VAA	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sais pas <input type="checkbox"/> Non indiqué (âge <9 mois)		
Suivi en UNS																
Date	Suivi 1: Admission ___/___/___ Décharge ___/___/___					Suivi 2: Admission ___/___/___ Décharge ___/___/___										
Nombre de sachets reçus (PPS)	V1	V5	V9				V1	V5	V9							
	V2	V6	V10				V2	V6	V10							
	V3	V7	V11				V3	V7	V11							
	V4	V8	V12				V4	V8	V12							
Interruption prématurée du suivi																
Date	___/___/___															
Raisons	<input type="checkbox"/> Décès, cause : .....					<input type="checkbox"/> Transfert :										
	<input type="checkbox"/> Abandon /perdu de vue					<input type="checkbox"/> Autre UNTA non incluse dans l'étude ; Motif : .....										
	<input type="checkbox"/> Déménagement					<input type="checkbox"/> Autre structure de santé non incluse dans l'étude; Motif : .....										
<input type="checkbox"/> Retrait du consentement					<input type="checkbox"/> Autres, précisez : .....											
Observations médicales et Traitement																
Observations et traitement	Date	Observations					Traitement									

### Annexe 13: Plan de monitoring des données de l'essai OptiMA-RDC

		<b>OptiMA RDC</b>	OPT_MON_PLAN
Plan de monitoring		Version V1.0 06/09/2019	

	Écrit par	Revu par	Validé par
<b>Nom</b>	AurelieBeucart	AtoineKouamé	Cécile Cazes
<b>Fonction</b>	Coordinateur pôle monitoring Mereva	ARC International	Chef de Projet International
<b>Date et Signature électronique</b>	Signature Aurelie numérique de Beucart Date : 2019.09.06	Signature KOU numérique de KOUAME Date : 2019.09.09 06:30:12 Z	Signature CAZES numérique de Cécile Date : 2019.09.09 10:41:02 +02'00'

#### Tableau des évolutions

Version	Date	Descriptif des modifications
1.0		Conception

#### - Objectif

Ce plan de monitoring a pour objectif de définir les conditions de monitoring de l'essai OPTIMARDC depuis la mise en place de l'essai jusqu'à la clôture. Il définit les responsabilités, les activités et le calendrier du monitoring.

#### - Champ d'application

Ce plan de monitoring est rédigé à l'attention de toutes les personnes impliquées dans le monitoring.

#### - Responsabilités

Entité	Structure	Titre	Fonction
<b>Coordination internationale</b>			
CMG international	Université de Bordeaux	Chef de projet international	Responsable de la coordination du projet a un niveau international : - Rédaction des procédures et des documents de l'étude - Suivi de l'état d'avancement et du déroulement de l'étude - Organisation des réunions avec le CMG national, des réunions de suivi et de pilotage - Visites de monitoring internationales - Analyses et valorisation des données de l'étude
		Statisticien	Support pour l'analyse des données
	PACCI	Responsable base de données	Responsable du développement de la base de données
		Data manager	Responsable du développement et du traitement des requêtes
		ARC international	Responsable de la transmission et du suivi des requêtes
<b>Coordination nationale</b>			
CMG République Démocratique du Congo	ALIMA	Chef de projet national	Responsable de l'étude sur les sites ouverts. - Suivi de l'état d'avancement et du déroulement de l'étude - Organisation de réunions avec les différents sites
		ARC/moniteur	Responsable du monitoring des sites ouverts (conformément à ce plan de monitoring)
<b>Sites investigateurs</b>			
Aire de santé 1	Katshimu		

Aire de santé 2	Mukambu	Inclusion et suivi des enfants, remplissage des CRF, saisie des données dans l'eCRF, résolution des requêtes
Aire de santé 3	Katalayi	
Aire de santé 4	Mutumba	

**- Abréviations**

<b>ARC</b>	Attaché de Recherche Clinique
<b>BPC</b>	Bonne Pratique Clinique
<b>CDP</b>	Chef de Projet
<b>CMG</b>	Centre de Méthodologie et de Gestion
<b>CRF</b>	Case Report Form (Cahier d'observation)
<b>EIG</b>	Evènement indésirable grave
<b>MAS</b>	Malnutrition Aigüe Sévère
<b>TDR</b>	Test de Dépistage rapide
<b>TEC</b>	Technicien d'essai clinique

**Définitions**

**Monitoring :** Acte consistant à surveiller le déroulement d'une étude clinique et à vérifier que:

- Les droits, la sécurité et le bien-être des enfants de l'étude sont protégés.
- Les données sont rapportées de manière précise, complète et cohérente.
- L'étude est menée conformément au protocole, aux procédures, aux bonnes pratiques cliniques (BPC) et aux exigences réglementaires applicables.

Le suivi de l'étude a pour objectif aussi de proposer aux centres et aux chercheurs qui participent à l'étude des actions correctives et / ou correctrices systématiques.

**Plan de monitoring :** Le document déterminant l'étendue et les principes généraux de la surveillance de l'étude effectuée par le CMG national. La surveillance centralisée et sur site est abordée dans ce plan. Les activités entreprises sont détaillées dans des POS (Procédures opératoires standards) spécifiques.

**Données source :** Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche biomédicale et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.

**Cahier d'observation (CRE) :** Document quel que soit son support (par exemple support papier ou électronique) destiné à recueillir par écrit toutes les informations requises par le protocole concernant chaque personne qui se prête à la recherche.

**Action corrective :** Il s'agit d'une action visant à éliminer la cause d'une non-conformité détectée ou d'une autre situation indésirable.

**Action correctrice :** Il s'agit d'une action visant à corriger une non-conformité détectée ou une autre situation indésirable.

**Centre investigateur :** Le ou les lieux où les activités liées à l'étude sont effectivement menées. Ce sont les services cliniques et par extension la pharmacie et les laboratoires affiliés.

**Centre de Méthodologie et de Gestion (CMG) :** il s'agit des centres de recherche clinique qui sont responsables de la coordination de l'étude au niveau national ou international.

**Référent :** Personne identifiée sur la liste de délégation de tâches du centre de suivi comme responsable d'une activité

## 1. Caractéristiques de l'étude

Le but de cette étude est :

- D'évaluer si la stratégie OptiMA consistant à adapter le dosage de l'ATPE selon le PB et le poids chez des enfants de 6 à 59 mois avec un PB < 125 ou avec des œdèmes nutritionnels (grade + ou ++) permet d'obtenir un taux de succès au moins aussi bon que celui du protocole standard effectif dans la zone de santé de Kamuesha 6 mois après l'inclusion dans l'étude.
- D'évaluer si le taux de guérison parmi les enfants avec une malnutrition aigüe sévère (MAS) pris en charge selon la stratégie OptiMA n'est pas inférieur à celui des enfants avec une MAS pris en charge selon le protocole standard.

Cette étude va inclure 1416 enfants en République Démocratique du Congo, dans la province du Kasai, au niveau de 4 aires de santé de la zone de santé de Kamuesha.



- Les inclusions débuteront en juillet 2019
- Période d'inclusion : 6 mois
- Durée du suivi des enfants : 6 Mois
- Durée totale de l'étude : 1 an

## 2. La collecte des données

Dans le cadre de cette étude, les données sources seront reportées sur la fiche de suivi thérapeutique spécialement modifiée pour l'étude au niveau des centres de santé, le dossier d'hospitalisation et le registre d'identification des enfants : identité, date de naissance, date et notification de la signature du consentement.

Concernant les données socio démographiques et les critères d'inclusions/randomisation qui ne sont pas reportés sur la fiche thérapeutique ou le dossier d'hospitalisation, ces données devront être reportées sur les fiches CRF papier DEMO et INCL, puis conservées en tant que données source.

Dans le cas des déclarations d'événements indésirables graves (EIG), les données sources reportées sur le formulaire de déclaration des EIG figurent sur la fiche thérapeutique ou le dossier d'hospitalisations.

Les données sont saisies sur l'eCRF sans circuit CRF papier.

## 3. Visite de préparation et sessions de formation

Une visite de préparation et les sessions de formation seront effectuées par le chef de projet international ou par l'équipe du CMG projet national.

Une visite de préparation et les sessions de formation sont réalisées avant toute inclusion dans chaque site. Elles permettront de présenter l'objectif de l'essai, le protocole, les documents, les aspects réglementaires (notamment sur le processus de consentement), les guides de remplissage des CRF papiers et de l'eCRF, de présenter les procédures, de répondre aux questions des investigateurs et du personnel afin de garantir le bon déroulement de l'essai dans les centres de santé et à l'hôpital.

Le Classeur investigateur de l'essai comportant tous les documents essentiels sera préparé avant le début des inclusions et remis aux sites.

Le Classeur investigateur sera composé des originaux des documents suivants : signature du protocole par l'investigateur principal et associé, accords de confidentialité signés par toute l'équipe, le formulaire de délégation de tâche rempli et signé et les CV signés et datés.

A l'issue des formations, les supports de formation seront remis aux sites.

## 4. Organisation du monitoring

Les activités de monitoring dans l'étude OptiMA-RDC seront réalisées au niveau national et international, impliquant ainsi les Centres de Méthodologie et de Gestion (CMG) national et International.

Ces activités de monitoring sont réalisées soit à distance (monitoring centralisé) ou sur les sites cliniques.

### 4.1. Monitoring national

Un attaché de recherche clinique (ARC) ou moniteur identifié par le CMG national sera en charge de la visite de monitoring des sites. **Il ne devra pas être impliqué dans le travail de recherche clinique sur le terrain (collecte de données)**. Il sera chargé de veiller au respect des procédures et des bonnes pratiques cliniques (BPC), ainsi qu'à la qualité des données collectées sur site conformément à l'étude et aux procédures opératoires standardisés (POS).

#### 4.1.1. Visite de monitoring sur site

Les visites de monitoring sur site seront effectuées par le CMG national.

La première visite de monitoring doit être réalisée le plus tôt possible et au maximum dans les 2 semaines suivant la première inclusion sur le site.

Les visites de monitoring seront réalisées toutes les semaines les 3 premiers mois puis au moins 2 fois par mois en fonction du rythme des inclusions, des observations faites lors d'une visite précédente et / ou lors de la gestion des données effectuée par le CMG international.

L'ARC/moniteur national devra monitorer les données clés (voir annexe 1) pour un peu plus de 30 % des enfants inclus, selon l'ordre suivant, les enfants des 50 premiers ménages de chaque aire de santé puis tous les 5 ménages suivants (ménages 1 à 50, puis ménage 55, 60, 65, 70,

...etc). En ce qui concerne les données anthropométriques, 100 % des données seront vérifiées via le dossier source (fiche thérapeutique), ce qui signifie toutes les valeurs de tous les enfants inclus dans l'essai.

Il supervisera les activités de l'étude, la collecte de données et assurera le monitoring des éléments suivants:

#### Aspects réglementaires :

- Vérification de l'existence et de l'identité du participant : existence d'une fiche thérapeutique au nom de l'enfant correspondant au registre d'identification (nom, prénom(s) et numéro d'identification des enfants de l'étude).
- Vérification de la conformité des consentements :
  - Au moins 30% des consentements, doivent être contrôlés selon le même ordre établi que pour les données clés. Le recueil du consentement doit être noté sur la fiche thérapeutique (date, nom du TEC qui donne l'information et recueilli le consentement, nom de l'essai et code d'identification de l'enfant).

- Le TEC ayant donné l'information et recueilli le consentement doit figurer sur la délégation des tâches du site.
- Les consentements éclairés doivent être complets et conformes : concordance de la date de signature avec la date d'inclusion dans l'e-CRF, la date notée sur la fiche thérapeutique. Il faut s'assurer que la signature a bien eu lieu avant tout examen exigé par l'essai (examen clinique).
- L'original du consentement éclairé doit être rangé dans le dossier investigateur.
- En cas de non-conformité des consentements, la gestion des problèmes de consentement doit être documentée.
- En cas de violation majeure (consentement manquant), l'ARC/moniteur doit avertir le jour même si possible le CDP national.

- Suivi des versions des protocoles en cours (Approbation donnée par les autorités éthiques et réglementaires)

#### **Données de sécurité :**

- Les EIG non déclarés : si l'ARC/moniteur découvre un événement indésirable dans le dossier clinique remplissant les critères d'EIG et non déclaré par le TEC, il doit demander à ce dernier de le faire le plus rapidement possible (si possible durant la visite). L'ARC doit avertir le jour même si possible le CDP par téléphone. 100% des données des EIG déclarés seront vérifiées par rapport aux données source. Le moniteur pays recherchera systématiquement des informations complémentaires sur les événements indésirables graves en cours (c'est-à-dire tous les événements indésirables non terminés dont la date de fin n'est pas indiquée dans l'eCRF)
- Vérification que les rapports initiaux et complémentaires des EIG sont soumis à la pharmacovigilance dans les délais.

#### **Vérification des données d'essai :**

- Vérification des données source: les données clés vérifiées par rapport aux données source sont énumérées à l'annexe 1.
- Suivi des «requêtes» éditées par le CMG international.

#### **Classeur investigateur:**

- Vérification de la disponibilité des nouvelles versions des documents de l'essai, le cas échéant (protocole, amendement, procédures et CRF).
- Vérification des signatures de protocole pour chaque version le cas échéant.
- Vérification de la délégation de tâches, accord de confidentialité et CV.
- Mise à jour du « registre de monitoring sur site ».
- Le dossier du site de l'investigateur doit être vérifié et mis à jour dans son intégralité au moins une fois par an.

#### **Logistique:**

Vérification de l'approvisionnement des intrants nutritionnels : dates de péremption, procédures de stockage et de l'état du stock.

#### **Rapport de monitoring :**

- Rédaction par l'ARC/moniteur d'un rapport de monitoring concis et standardisé listant les non conformités, déviations au protocole, les actions correctives et correctrices et leur suivi (voir le modèle du rapport de monitoring en document associé).
- Les rapports de monitoring sont transmis dans un délai de 10 jours après la visite, au chef de projet qui le valide.
- Après validation, les rapports sont signés par l'ARC/moniteur et le CDP, puis transmis au site au CMG international, archivés dans le classeur investigateur de l'étude, puis déposés sur l'eTMF.

Cette activité de monitoring sera réalisée sous la responsabilité du chef de projet national de l'étude.

#### **4.1.2. Monitoring centralisé (à distance)**

Il s'agit d'une vérification à distance des données (100%) et des procédures :

- Vérifier que les enfants remplissent bien les critères d'inclusion, que les patients randomisés remplissent les critères de randomisation.
- Vérifier que les enfants ont bien réalisé le TDR palu à l'inclusion.
- Vérifier que les enfants ont été bien classés/stratifiés selon leurs valeurs anthropométriques à l'inclusion.
- Vérifier que les enfants ayant un test d'appétit négatif (fiche NUT) ont bien été référencés (fiche SUI).
- Vérifier le respect de la table ATPE selon le bras et les valeurs anthropométriques
- Vérifier que le suivi est conforme au protocole, selon le bras et les valeurs anthropométriques, si guéri ou si non répondant.
- Vérifier que la température est bien mesurée lors de la dernière visite en UNTA.
- Vérifier que la taille est bien mesurée lors de la dernière visite en UNTA.
- Vérifier que la fiche FIN est complétée au plus tard 6 mois après l'inclusion, ou avant si l'enfant a interrompu le suivi (retrait de consentement, décès, abandon, transfert, déménagement).
- Vérifier que si l'enfant est référé en hospitalisation, que les fiches hospitalisation (admission/séjour/sortie) sont bien

complétées

- Vérifier à la fin de l'essai (fiche FIN) si l'enfant MAM a été pris en charge en UNS au cours du suivi dans l'étude, que le nombre de visites effectuées et le nombre de sachets d'ASPE reçus a été complétés

## 4.2. Monitoring international

### 4.2.1. Visite de monitoring

Un membre du CMG international réalisera des visites sur site au moins 2 fois par an. L'objectif de ces visites est de revoir avec le CMG national, l'évolution et les problèmes liés à la mise en place de l'étude, le monitoring et l'état du data-management, ainsi que d'effectuer une surveillance ciblée et / ou aléatoire d'un nombre limité de fichiers.

Les aspects suivants seront examinés:

Formulaires de consentement éclairé (5% des participants à l'étude au moins à chaque visite)

- Conformité au protocole de l'étude, aux POS et aux bonnes pratiques cliniques, y compris les critères d'éligibilité et la déclaration des effets indésirables graves.
- Cohérence avec les documents sources pour les données clés (5% au moins à chaque visite).

Le CMG national fera également l'objet d'un suivi sur des aspects spécifiques tels que la disponibilité et la maintenance d'un TMF mis à jour.

Chaque visite sera consignée dans un rapport de monitoring écrit, envoyé au CDP national, aux investigateurs et au promoteur.

Le rapport de monitoring doit être disponible sur le site eTMF.

### 4.2.2. Monitoring centralisé (à distance)

Ce monitoring centralisé est effectué par le CMG international à l'aide du tableau de bord de l'étude pour contrôler les indicateurs de qualité et de gestion de l'étude (annexe 2). Tous les indicateurs listés dans ce tableau seront suivis et feront l'objet de discussion avec les sites lors des réunions.

L'ARC international devra également vérifier la concordance entre les résultats de l'application de randomisation et les résultats saisis dans le CRF (concordance strate/numéro de randomisation et bras de randomisation).

## 5. Data management et gestion des données

La gestion des données de l'étude sera réalisée par PACCI.

Elle consistera à effectuer la vérification de l'exhaustivité et de la cohérence des données.

Les requêtes seront générées au niveau de la base de données par PACCI. Elles seront transmises au moins tous les 15 jours à l'ARC/moniteur national qui les transmettra aux sites d'investigation qui se chargeront de les résoudre.

## 6. Réunions sur la gestion de l'essai sur site

Le chef de projet national de l'essai tiendra des réunions régulières avec le personnel chargé de l'essai sur chaque site d'essai (aire de santé), afin de discuter des requêtes et problèmes détectés par le data management ainsi que des problèmes pratiques et logistiques liés à la mise en œuvre de l'essai (gestion patient, absences aux visites de suivi, ATPE, etc ...).

Le CMG international tiendra aussi des réunions avec le CMG de RDC au moins une fois par mois.

## 7. Visite de clôture

Les visites de clôture seront effectuées conjointement par les CMG national et international conformément à la procédure qui sera fournie par Meriva.

## 8. Liste des documents associés :

- Rapport de monitoring
- Registre des visites de monitoring

## 9. Références




- ICH E6
- Manuel de l'OMS sur les bonnes pratiques de recherche clinique

Indicateurs	Niveau d'application	Définition
Enfants inclus	Total et par aire de santé	Nombre total d'enfants inclus
Degré de sévérité de la malnutrition	Total, par aire de santé et par bras	Nombre d'enfants MAS et non MAS randomisés
Enfants randomisés	Total, par aire de santé et par bras	Nombre d'enfants randomisés
Enfants randomisés à tort	Total, par aire de santé et par bras	Nombre d'enfants randomisés alors que $PB \geq 125$ et $P/T < -3$ , ou frère/sœur inclus
Erreur de classification	Total, par aire de santé et par bras	Nombre d'enfants randomisés non sévères avec critères de sévérité Nombre d'enfants randomisés sévères sans critères de sévérité
Erreur de dosage de l'ATPE	Total, par aire de santé et par bras	Nombre d'enfants randomisés avec au moins une erreur de dosage de l'ATPE au cours du suivi
Âge	Total, par aire de santé,	Médiane de l'âge des enfants randomisés

	par bras	
<b>Mesures anthropométriques à l'inclusion</b>	Total et par aire de santé, par bras	Médiane du PB, du rapport P/T et % d'œdèmes + ou ++ des enfants randomisés
<b>Consommation d'ATPE</b>	Par aire de santé, par bras	Médiane du nombre total de sachets d'ATPE consommés des enfants randomisés
<b>Début du traitement dans le bras standard</b>	Par aire de santé	Nombre d'enfant qui n'ont pas été mis sous traitement mais qui ont des données Anthropométriques qui désignent une mise sous traitement
<b>TDR palu à l'inclusion</b>	Total et par aire de santé	Pourcentage de TDR palu réalisé, et % de tests positifs des enfants inclus
<b>Problèmes constatés</b>	Total et par aire de santé	Pourcentage et type de problème
<b>Statut de fin de suivi disponible</b>	Total et par aire de santé	Pourcentage de fiche FIN complétée (chez enfants inclus)
<b>Décès</b>	Total et par aire de santé	Nombre total de décès
<b>Interruption de suivi</b>	Total et par aire de santé	% d'enfants randomisés ayant interrompu le suivi avant M6
<b>Probable perdu de vue</b>		Nombre d'enfants (sans fiche FIN complétée) dont la dernière visite a été réalisée il y a plus de 21 jours
<b>Hospitalisation</b>	Total, par aire de santé et par bras	Proportion d'hospitalisation des enfants randomisés
<b>Référencement si test appétit négatif</b>	Total et par aire de santé	Pourcentage d'enfants avec test d'appétit négatif référés vers l'hôpital
<b>Consentements non conformes</b>	par aire de santé	Ces indicateurs seront disponibles au niveau des rapports de monitoring.
<b>Nombre de violations de protocole</b>	par aire de santé	
<b>EIG non déclarés</b>	par aire de santé	
<b>Abandons/ Perdus de vue</b>	Total et par aire de santé	Nombre d'enfants déclarés abandon/perdus de vue (fiche FIN)

## Annexe 14 Procédure sur la prise des mesures anthropométriques

Etude OptiMA – République Démocratique du Congo

			POS_01_OptiMA-RDC	
Procédure de prise des mesures anthropométriques			Version	
			V1.0	24/05/2019
	Ecrite par	Revue par	Validé par	
Nom	Harouna Boubacar	Victoire Hubert	Cécile Cazes	
Poste	Moniteur d'essai clinique OptiMA-RDC	Responsable re- cherche OptiMA RDC	Chef de projet scientifique OptiMA-RDC	
Date - Signature				
Version		Modification		
1.0	24/05/2019	Création		

**Objectif :** Cette procédure vise à décrire le processus de la prise des mesures anthropométriques dans le cadre de l'essai clinique OptiMA -RDC.

### Champ d'application :

Cette procédure s'adresse à l'équipe investigatrice de l'essai OptiMA-RDC, et plus spécifiquement aux infirmiers et aux relais communautaires participant à l'étude.

**Acronymes :** IT : Infirmier Titulaire ; MA : Malnutrition Aigüe ; PB : Périmètre Brachial ; PCIMA : Prise en Charge Intégrée Communautaire de la Malnutrition Aigüe ; P/T : rapport Poids/Taille ; RECO : Relais Communautaire ; TEC : Technicien d'Essai Clinique

### Principes généraux

Dès le démarrage de la phase d'inclusion de l'essai, les équipes en charge de la recherche organiseront des dépistages actifs de la malnutrition de façon mensuelle dans les villages des aires de santé de l'étude. Lors de ces séances, les relais communautaires préalablement formés à cet effet procéderont aux relevés des mesures anthropométriques (poids, taille, périmètre brachial) et à la détection des œdèmes nutritionnels bilatéraux sous la supervision d'un infirmier parmi tous les enfants âgés de 6 à 59 mois se présentant accompagnés d'un représentant légal.

Les enfants se présentant pour une consultation pédiatrique au centre de santé bénéficieront également d'un dépistage de la malnutrition aigüe par le personnel du centre de santé selon cette procédure.

Les mesures anthropométriques seront également relevées chez les enfants inclus dans l'étude au cours des visites de suivi hebdomadaire au centre de santé et au cours des visites de suivi bimensuel à domicile.

### Logistique/collecte de données

Le matériel nécessaire à la prise des mesures anthropométriques est le suivant :

- Balance de type Salter de 25 kg graduée au centième de grammes près ;
- Un poids standard de 5 kg ;
- Toise ;
- Rubans périmètre brachial (PB) ;
- Bassines pour la pesée et savons pour nettoyage des bassines ;
- Registre dédié au dépistage actif de la MA dans les villages dans le cadre de l'essai OptiMA-RDC ;
- Registre dédié au dépistage passif de la MA dans les centres de santé dans le cadre de l'essai OptiMA-RDC ;
- Fiche de suivi thérapeutique utilisée pour les enfants de l'étude dès la visite d'inclusion.

### Organisation de l'activité

Concernant, les dépistages actifs dans les villages et les visites de suivi à domicile, l'infirmier se déplacera à moto dans les villages de son aire de santé en fonction des circuits planifiés. Il apportera une balance Salter, un poids de 5 kg, une toise, le registre pour le dépistage actif ou les fiches thérapeutiques lors des visites de suivi à domicile.

Les bassines seront placées dans chaque aire de santé par axe, en fonction de la position géographique et de la distance entre les villages. Après chaque activité journalière le relais communautaire procédera au nettoyage de la bassine.

Au niveau des centres de santé, le personnel du centre de santé et de la recherche devront s'assurer que le matériel est bien disponible et fonctionnel au quotidien.

## Les Techniques :

### Le Poids :

La tare de la balance doit être effectuée avant de commencer la pesée à l'aide du poids de 5 kg. La tare de la balance devra être répétée tous les 10 enfants.

Pour vérifier l'exactitude de la balance :

- Peser le poids standard de 5kg ;
- Si la balance ne donne pas un résultat de 5kg, régler la balance à vide jusqu'à qu'elle donne le poids exact de 5kg.

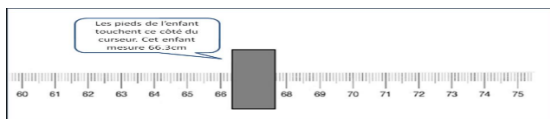
La bassine en plastique attachée avec 4 cordes doit être près du sol pour que l'enfant se sente en sécurité. L'utilisation de la bassine est confortable pour les enfants et plus hygiénique, car elle peut être lavée facilement.

La mesure du poids de l'enfant (à 100 grammes près) est réalisée à l'aide de la balance Salter de 25 kg accrochée à la bassine en respectant les étapes suivantes :

- La balance ne doit pas être exposée au soleil ;
- Réajuster la balance à zéro avant chaque pesée ;
- Expliquez à la mère que son enfant sera pesé nu dans la bassine pour avoir son poids réel et demandez-lui d'enlever ces vêtements ;
- La mère aidée par le relais place l'enfant dans la bassine en lui demandant de rester à côté pour que l'enfant ne s'agite pas trop et le rassurer ;
- Quand l'enfant ne bouge plus, lisez le poids à 100 g près, l'aiguille devant être au niveau des yeux et notez le poids dans le registre.

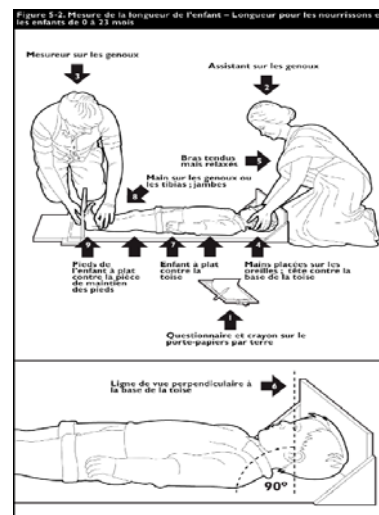
### La Taille :

La taille sera mesurée avec une toise en bois de 130 cm avec rubans gradués en mm insérés de chaque côté. La taille doit être mesurée à 0.1 cm près. Elle est mesurée en position couchée chez les enfants mesurant moins de 87 cm et en position debout chez les enfants de 87 cm et plus.



#### Enfants mesurant moins de 87 cm (position couchée) (cf. Illustration ci-dessous):

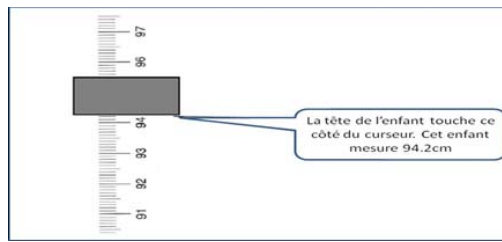
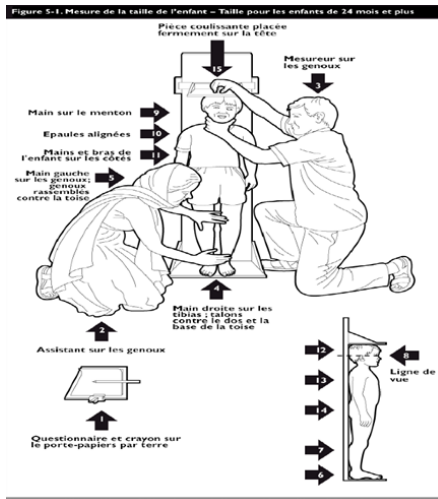
- Expliquez la procédure à la mère et demandez-lui d'enlever les chaussures de l'enfant et tout ornement dans les cheveux
- Placez la toise à plat sur le sol. On allonge l'enfant au milieu de la toise avec l'aide de la mère, les pieds du côté du curseur.
- L'assistant tient la tête de l'enfant entre ses mains au niveau des oreilles et la maintient bien en place contre la partie fixe de la toise, les cheveux de l'enfant doivent être compressés. L'enfant regarde droit devant lui.
- Le mesureur place ses mains au-dessus des chevilles de l'enfant, allonge doucement les jambes et place une main sur les cuisses de l'enfant pour l'empêcher de plier les jambes.
- En maintenant bien les jambes, il pousse fermement le curseur à plat contre la plante des pieds de l'enfant.
- Pour lire la mesure, le curseur doit être perpendiculaire à l'axe de la toise et vertical. Il effectue alors la lecture à 0.1cm près et note dans le registre.



#### Enfants mesurant 87 cm ou plus (position debout) (cf. Illustration ci-dessous):

- Expliquez la procédure à la mère et demandez-lui d'enlever les chaussures de l'enfant et tout ornement dans les cheveux ;
- Placez la toise debout sur une surface plane solide et si possible contre un mur/paroi ;
- L'enfant se tient debout, droit au milieu de la toise et touche le plan vertical de la toise ;

- L'assistant maintient la tête, les épaules, les fesses, les genoux, les chevilles contre la toise pendant que le mesureur positionne la tête et le curseur. Il effectue alors la lecture à 0.1cm près et note dans le registre.



### Le calcul du rapport poids/taille

Le rapport poids/taille doit être lu selon la table ci-dessus. La table ci-dessus utilisée dans le cadre de l'essai OptiMA est issue du protocole national PCIMA. L'infirmier se réfère au poids (en kg) et la taille (en cm) mesurés pour lire la valeur du rapport P/T de l'enfant.

Comment utiliser la table du rapport poids/taille ?

**Exemple :** un enfant mesurant 63 cm et pesant 6,5 kg

Prendre la table, regarder la 1ère colonne et rechercher le chiffre 63cm (=taille)

Prendre une règle ou une feuille et la placer sous le chiffre 63. Sur cette ligne, rechercher le poids correspondant à l'enfant (dans ce cas 6,8)

Remontez la colonne correspondante pour déterminer de quelle colonne il s'agit. Pour cet exemple, ça correspond à la colonne POIDS MEDIAN. Pour cet exemple, le poids de l'enfant est normal par rapport à sa taille. Il a donc un poids approprié à sa taille

**Exemple:** un enfant mesurant 78 cm et pesant 8,3kg. Cet enfant se trouve entre la colonne -2 et -3 Z-score ou entre MAM et MAS. Il est trop mince par rapport à sa taille; il est <-2 (moins) et >-3 (plus) : il est MALNUTRI MODERE mais PAS malnutri sévère. Notez dans le registre comme rapport P/T « <-2 ».

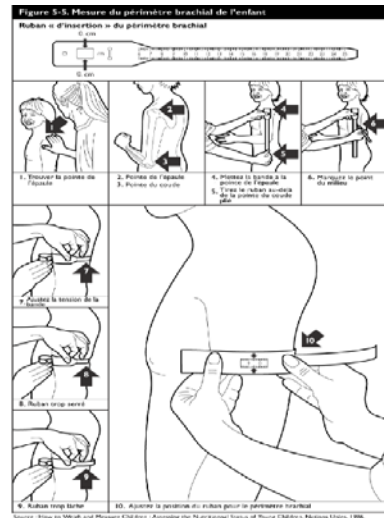
NOTE : il peut arriver que la taille ne soit pas un chiffre rond, il faut alors arrondir sur le modèle ci-dessous. Exemple : taille = 80,4cm

Taille en cm		
80,0	}	80,1 et 80,2 sont arrondis à 80,0
80,1		
80,2		
80,3	}	80,3 et 80,4 et 80,6 et 80,7 sont arrondis à 80,5 cm.
80,4		
80,5		
80,6		
80,7		
80,8	}	80,8 et 80,9 sont arrondis à 81,0
80,9		
81,0		

A utiliser pour garçons et filles													
Taille debout	Poids Kg - Z-score						Taille debout	Poids Kg - Z-score					
	Sévère	Modérée	Sortie	Poids médian				Sévère	Modérée	Sortie	Poids médian		
cm	-4,0	-3	-2	-1,5	-1	0	Cm	-4,0	-3	-2	-1,5	-1	0
Utiliser la taille debout pour 87 cm et plus													
87	9,0	9,6	10,4	10,8	11,2	12,2	104	12,0	13	14	14,6	15,2	16,5
87,5	9,0	9,7	10,5	10,9	11,3	12,3	104,5	12,1	13,1	14,2	14,7	15,4	16,7
88	9,1	9,8	10,6	11	11,5	12,4	105	12,2	13,2	14,3	14,9	15,5	16,8
88,5	9,2	9,9	10,7	11,1	11,6	12,5	105,5	12,3	13,3	14,4	15	15,6	17
89	9,3	10	10,8	11,2	11,7	12,6	106	12,4	13,4	14,5	15,1	15,8	17,2
89,5	9,4	10,1	10,9	11,3	11,8	12,8	106,5	12,5	13,5	14,7	15,3	15,9	17,3
90	9,5	10,2	11	11,5	11,9	12,9	107	12,6	13,7	14,8	15,4	16,1	17,5
90,5	9,6	10,3	11,1	11,6	12	13	107,5	12,7	13,8	14,9	15,6	16,2	17,7
91	9,7	10,4	11,2	11,7	12,1	13,1	108	12,8	13,9	15,1	15,7	16,4	17,8
91,5	9,8	10,5	11,3	11,8	12,2	13,2	108,5	13,0	14	15,2	15,8	16,5	18
92	9,9	10,6	11,4	11,9	12,3	13,4	109	13,1	14,1	15,3	16	16,7	18,2
92,5	9,9	10,7	11,5	12	12,4	13,5	109,5	13,2	14,3	15,5	16,1	16,8	18,3
93	10,0	10,8	11,6	12,1	12,6	13,6	110	13,3	14,4	15,6	16,3	17	18,5
93,5	10,1	10,9	11,7	12,2	12,7	13,7	110,5	13,4	14,5	15,8	16,4	17,1	18,7
94	10,2	11	11,8	12,3	12,8	13,8	111	13,5	14,6	15,9	16,6	17,3	18,9
94,5	10,3	11,1	11,9	12,4	12,9	13,9	111,5	13,6	14,8	16	16,7	17,5	19,1
95	10,4	11,1	12	12,5	13	14,1	112	13,7	14,9	16,2	16,9	17,6	19,2
95,5	10,4	11,2	12,1	12,6	13,1	14,2	112,5	13,9	15	16,3	17	17,8	19,4
96	10,5	11,3	12,2	12,7	13,2	14,3	113	14,0	15,2	16,5	17,2	18	19,6
96,5	10,6	11,4	12,3	12,8	13,3	14,4	113,5	14,1	15,3	16,6	17,4	18,1	19,8
97	10,7	11,5	12,4	12,9	13,4	14,6	114	14,2	15,4	16,8	17,5	18,3	20
97,5	10,8	11,6	12,5	13	13,6	14,7	114,5	14,3	15,6	16,9	17,7	18,5	20,2
98	10,9	11,7	12,6	13,1	13,7	14,8	115	14,5	15,7	17,1	17,8	18,6	20,4
98,5	11,0	11,8	12,8	13,3	13,8	14,9	115,5	14,6	15,8	17,2	18	18,8	20,6
99	11,1	11,9	12,9	13,4	13,9	15,1	116	14,7	16	17,4	18,2	19	20,8
99,5	11,2	12	13	13,5	14	15,2	116,5	14,8	16,1	17,5	18,3	19,2	21
100	11,2	12,1	13,1	13,6	14,2	15,4	117	15,0	16,2	17,7	18,5	19,3	21,2
100,5	11,3	12,2	13,2	13,7	14,3	15,5	117,5	15,1	16,4	17,9	18,7	19,5	21,4
101	11,4	12,3	13,3	13,9	14,4	15,6	118	15,2	16,5	18	18,8	19,7	21,6
101,5	11,5	12,4	13,4	14	14,5	15,8	118,5	15,3	16,7	18,2	19	19,9	21,8
102	11,6	12,5	13,6	14,1	14,7	15,9	119	15,4	16,8	18,3	19,1	20	22
102,5	11,7	12,6	13,7	14,2	14,8	16,1	119,5	15,6	16,9	18,5	19,3	20,2	22,2
103	11,8	12,8	13,8	14,4	14,9	16,2	120	15,7	17,1	18,6	19,5	20,4	22,4
103,5	11,9	12,9	13,9	14,5	15,1	16,4							

**Le Périmètre Brachial PB :**

- Demandez à la mère d'enlever les habits qui couvrent le bras gauche de l'enfant. Faites une marque à mi-distance entre l'épaule et le coude gauche (milieu du bras gauche). Pour ce faire, prenez une ficelle (ou le PB lui-même), et placez une extrémité de la ficelle sur le haut de (flèche 1) et l'autre extrémité sur le coude (flèche 2) en faisant attention que la ficelle soit bien tendue. Pliez ensuite la ficelle en deux en ramenant l'extrémité du coude vers celui de l'épaule pour obtenir le point à mi-distance entre l'épaule et le coude.
- Une autre méthode peut être utilisée. Placez le 0 du PB (indiqué par les 2 flèches) sur le haut de l'épaule (flèche 4) et amenez l'autre extrémité vers le coude (flèche 5). Lisez le chiffre qui se trouve au niveau du coude au centimètre près.
- Divisez ce chiffre par deux pour avoir une estimation de la mi-distance entre l'épaule et le coude. Faites une marque sur le bras avec un stylo au niveau de cette valeur (flèche 6).
- Relâchez le bras de l'enfant et placez le PB autour du bras au niveau de la marque. Assurez-vous que les chiffres soient à l'endroit. Assurez-vous que le PB touche bien la peau (flèche 7).
- Vérifiez la tension exercée sur le PB. Assurez-vous que la tension exercée est correcte, que le PB ne soit pas trop serré (bras compressé) ou trop lâche (le PB ne touche pas la peau tout autour du bras) (flèches 7 et 8). Répétez chaque étape si nécessaire.
- Quand le PB est correctement placé et que la tension appliquée est bonne, lisez et prononcez à haute voix la mesure à 0,1cm près (flèche 10).
- Enregistrez immédiatement la mesure.



**Recherche des Œdèmes Nutritionnels :**

Les œdèmes sont évalués comme suit :

- On exerce une pression normale avec le pouce sur les deux pieds pendant au moins trois secondes.
- Si l'empreinte du pouce persiste sur les deux pieds, alors l'enfant présente des œdèmes.

Seuls les enfants avec des œdèmes bilatéraux sont enregistrés comme ayant des œdèmes




**Vous devez tester avec la pression de votre doigt ! Il ne suffit pas uniquement de regarder !**



Sévérité des œdèmes	Codification
<b>Œdèmes Légers</b> : des 2 pieds	+
<b>Œdèmes Modérés</b> : des 2 pieds et la partie inférieure des 2 jambes, ou les 2 mains et la partie inférieure des 2 avant-bras Intermédiaire entre le degré d'œdèmes légers et sévère	++
<b>Œdèmes sévère</b> : généralisés soit incluant les 2 pieds, jambes ,mains bras et visage	+++



## Annexe 15: Procédure dédiée au dépistage actif de la malnutrition aigüe

						POS_02_OptiMA RDC	
Procédure de dépistage actif communautaire de la malnutrition aigüe						Version	
						V1.0	
Ecrit par		Revu par		Validé par			
Nom	Harouna Boubacar	Victoire Hubert	Aurélie Beuscart	Cécile Cazes	Dr Susan Shepherd		
Poste	Moniteur OptiMA-RDC	Responsable Activités recherche OptiMA-RDC	Attaché de recherche Clinique INSERM	Chef de projet scientifique OptiMA-RDC	Investigateur principal OptiMA-RDC		
Date Signature							
<b>Version - Date</b>		<b>Modification</b>					
1.0		20/06/2019		Création			

**Objectif :** Cette procédure vise à décrire la conduite à tenir lors des séances de dépistage actif de la malnutrition aigüe organisées dans les villages des aires de santé incluses dans l'essai clinique contrôlé randomisé OptiMA-RDC.

**Champ d'application** Cette procédure s'adresse à l'équipe investigatrice de l'essai, plus particulièrement aux infirmiers et aux ReCos en charge du dépistage actif de la malnutrition.

**Acronymes** ATPE : Aliment Thérapeutique Prêt à l'Emploi ; CDS : Centre de Santé ; MA : Malnutrition Aigüe ; MAS : Malnutrition aigüe sévère ; MEC : Moniteur d'Essai Clinique ; PB : Périmètre Brachial ; P/T : Rapport Poids/Taille ; ReCo : Relais Communautaire ; TEC : Technicien d'Essai Clinique ; UNS : Unité Nutritionnelle de Supplémentation ; UNTA : Unité Nutritionnelle Thérapeutique Ambulatoire.

### Principes généraux

Des séances de dépistage actif de la malnutrition aigüe sont organisées mensuellement dans tous les villages des aires de santé incluses dans l'étude jusqu'à ce que le nombre nécessaire de patients inclus dans l'étude soit atteint.

Tous les enfants âgés de 6 à 59 mois et accompagnés d'un de leur parent/tuteur se présentant au dépistage sont inscrits dans le registre de dépistage, même s'ils proviennent d'une aire de santé non-incluse dans l'étude.

Tous les enfants répondant aux critères d'inclusion dans l'étude sont invités à se rendre au centre de santé pour une visite médicale d'inclusion.

Tout enfant présent le jour du dépistage et présentant un problème de santé nécessitant une prise en charge médicale est orienté vers le centre de santé quel que soit sa réponse aux critères d'inclusions dans l'étude.

Les outils de recueils de données nécessaires sont :

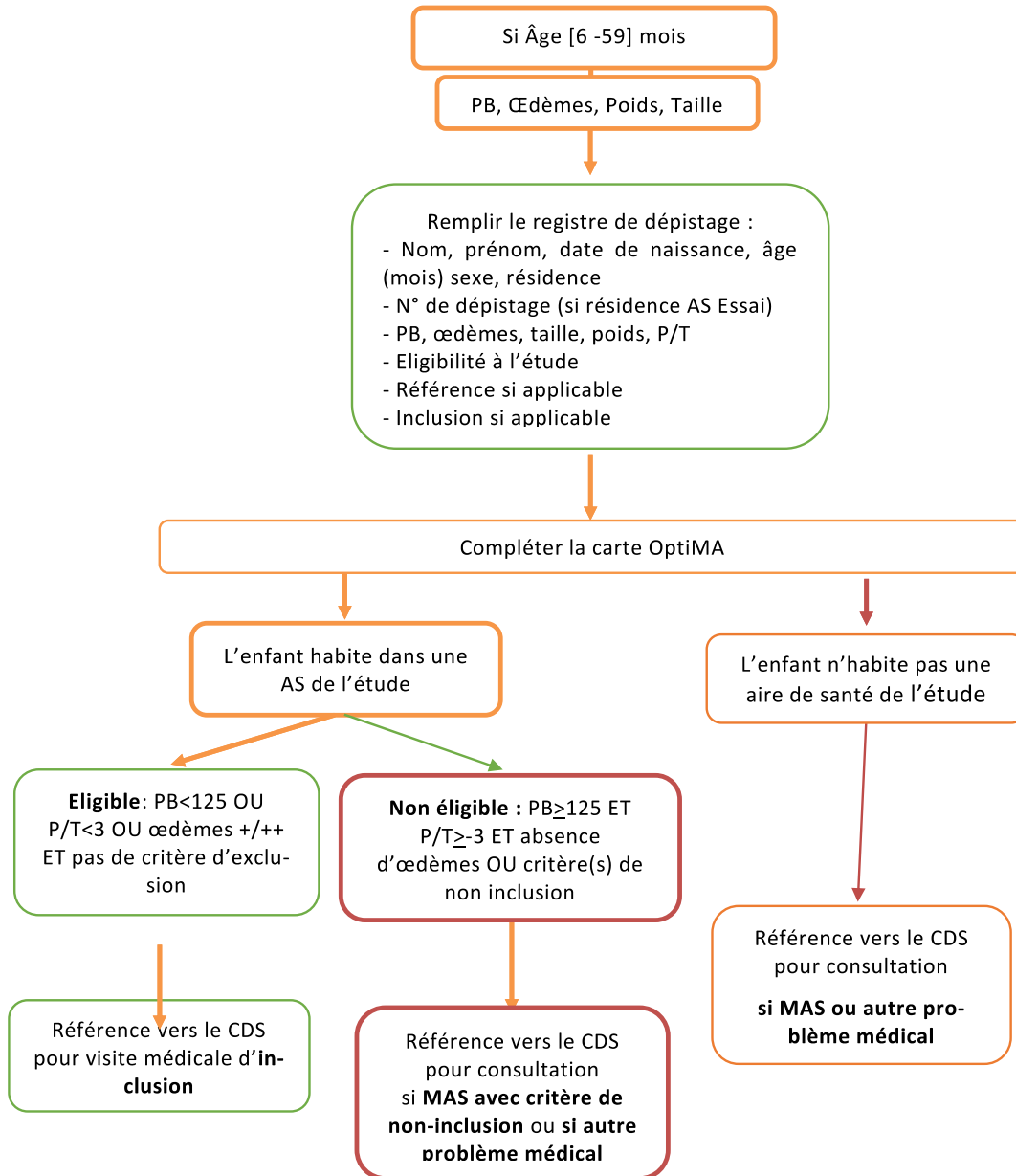
- Le registre de dépistage actif de la malnutrition
- Des cartes OptiMA

### Logistique/collecte de données

L'infirmier rejoint les villages de son aire de santé selon un calendrier préétabli. Il est accompagné par un ou deux relais communautaires identifiés au préalable. Les Reco auront informé la communauté en amont du jour de la séance.

L'infirmier apporte le matériel nécessaire à la réalisation du dépistage : une toise, une balance type Salter, des rubans PB, une grille de rapport poids/taille, le registre de dépistage actif de l'aire de santé concernée et des cartes OptiMA. Les ReCo sont en charge de la disponibilité des bassines le jour du dépistage et de leur propreté.

Circuit de dépistage actif de la malnutrition aigüe dans les villages



Compléter le registre, colonne INCLUSION à posteriori

Pour toute référence vers le centre de santé, demander à l'accompagnant d'apporter le carnet de vaccination de l'enfant

## **Déroulement du dépistage**

### **Vérification de l'âge et des mesures anthropométriques**

Les enfants accompagnés par un de leur parent ou leur tuteur bénéficient du dépistage de la MA.

Le relais communautaire vérifie en premier lieu l'âge de l'enfant. Il prend les mesures anthropométriques (PB, poids, taille, œdèmes) chez les enfants âgés de 6 à 59 mois (cf. la POS01\_OptiMA-RDC relative à la prise des mesures anthropométriques). Les infirmiers supervisent et vérifient les valeurs des mesures anthropométriques prises par les relais communautaires. Il enregistre et complète le registre de dépistage actif placé sous leur responsabilité.

### **Vérification des critères d'éligibilité à l'étude**

L'infirmier vérifie si l'enfant répond aux critères d'éligibilité dans l'étude :

- Critères anthropométriques d'inclusion :  $PB < 125$  ou  $P/T < -3$  ou œdèmes + ou ++ ;
- Résidence dans un village inclus dans l'essai ;
- Pas déjà pris en charge pour sa MA à l'UNTA ou l'UNS ;
- Pas de signes cliniques nécessitant une hospitalisation : trouble de la conscience, signes de détresse respiratoire, signes de déshydratation ;
- Pas de pathologie chronique connue tel que la drépanocytose, la trisomie 21, une cardiopathie congénitale, une atteinte neurologique ;
- Pas d'allergie connue à l'ATPE ou aux arachides.

Puis, l'infirmier complète dans le registre, l'éligibilité ou non de l'enfant à l'étude et sa référence ou non au centre de santé.

### **Référence vers le centre de santé**

Si l'enfant répond aux critères d'inclusion (âge, résidence, mesures anthropométriques) et ne présente pas de critère de non-inclusion (complications médicales, pathologies chroniques citées plus haut, allergie aux ATPE/arachides) alors l'infirmier lui demande de se rendre au centre de santé le plus rapidement possible avec le carnet de vaccination de l'enfant. L'infirmier explique à l'accompagnant que l'enfant souffre de malnutrition aiguë et qu'une consultation médicale et la vérification du statut vaccinal sont nécessaires dans son cas. Il explique également qu'une étude sur la malnutrition aiguë est en cours et que l'on proposera peut-être à son enfant d'y participer.

Si l'enfant ne répond pas aux critères d'inclusion mais nécessite une prise en charge médicale, l'enfant sera référé vers le centre de santé pour une consultation.

Si l'enfant répond aux critères d'inclusion mais est déjà pris en charge pour sa malnutrition, il sera invité à se présenter à un dépistage ultérieur après la fin de son traitement nutritionnel. S'il présente un problème de santé qui nécessite une consultation il sera également référé vers le centre de santé pour consultation.

### **Remise d'une carte OptiMA**

Tous les enfants ayant participé au dépistage actif de la malnutrition dans les villages inclus dans l'étude reçoivent une carte OptiMA qui servira à retrouver l'enfant dans le registre pour les dépistages suivants grâce au numéro de dépistage attribué, à référer l'enfant vers le centre de santé, à notifier l'inclusion et la fin de suivi de l'enfant dans l'étude. L'infirmier demande à l'accompagnant de revenir avec cette carte lors des prochains dépistages ou pour toute consultation au centre de santé ou à l'hôpital.

### **Conduite à tenir lors des dépistages suivants**

Le ReCo et l'infirmier demandent à l'accompagnant si l'enfant a une carte OptiMA afin de retrouver l'enfant dans le registre grâce au numéro de dépistage inscrit sur la carte participant (voir chapitre 4). L'infirmier vérifie l'identité de l'enfant (nom et prénom) et les mesures anthropométriques prises par le ReCo et reporte ensuite les informations des dépistages suivants sur la même ligne dans le registre.

Si l'enfant a une carte OptiMA sans numéro de dépistage car il a effectué le premier dépistage dans une autre aire de santé de l'étude ou au centre de santé, l'infirmier complète le numéro d'ordre et l'enregistrement de l'enfant (voir chapitre 4).

### **Registre du dépistage actif**

#### **Enregistrement des enfants dépistés**

L'infirmier complète le registre avec les données identifiantes de l'enfant lors du premier enregistrement :

- Nom et prénom de l'enfant en toutes lettres ;
- Date de naissance au format jj/mm/aa ; si le jour de la naissance n'est pas disponible laisser 00 ;
- Sexe : « F » pour fille ou « M » pour garçon ;
- Résidence : \_ \_ \_ correspondant à code AS (1 chiffre) et code village (2 chiffres) ou "Hors AS" si l'enfant réside dans une aire de santé non incluse dans l'étude.

#### **Données communes à chaque séance de dépistage**

Lors de la chaque séance de dépistage, l'infirmier précise à la date de dépistage en cours l'âge et les mesures anthropométriques relevées :

- Âge en mois ;
- PB en mm ;
- Œdèmes : en précisant 0 si pas d'œdèmes ou le grade des œdèmes (+ ou ++ ou +++) le cas échéant;
- Taille en cm ;
- Poids en kg ;

- Le rapport poids/taille (P/T) selon le codage suivant : « <-3 » ou « >= -3 et <-2 » ou « >= -2 et < -1,5 » ou « >= -1,5 ».

Puis, l'infirmier complète la colonne « Eligibilité à l'étude » selon le codage correspond aux définitions suivantes :

- « OUI » : l'enfant répond aux critères d'inclusion et ne présente pas de critères de non inclusion dans l'étude ;
- « AGE » : l'âge de l'enfant est > 59 mois ; ou < 6 mois.
- « ANTHROPO » : l'enfant ne présente pas les critères anthropométriques d'inclusion dans l'étude c'est-à-dire le PB est  $\geq 125$  ET le rapport P/T est  $\geq -3$  ET il n'a pas d'œdèmes (œdèmes = 0) ;
- « HORS AS » : l'enfant réside dans une aire de santé ne faisant pas partie de l'étude ;
- « UNTA » : l'enfant est déjà suivi en UNTA ;
- « UNS » : l'enfant est déjà suivi en UNS ;
- « COMPLICATION » : l'enfant présente des œdèmes généralisés sur tout le corps (œdèmes grade +++) ou un état clinique nécessitant une hospitalisation ;
- « CHRONIQUE » : l'enfant présente une pathologie chronique connue tel que la trisomie, une déficience neurologique, une drépanocytose, une cardiopathie congénitale ;
- « ALLERGIE » : l'enfant présente une allergie connue aux arachides ou aux ATPE.

Si l'enfant présente plusieurs critères de non-inclusion alors ils en mentionnent deux maximum.

L'infirmier complète ensuite la colonne « Référence CDS » qui précise si une référence vers le centre de santé est proposée ou pas, selon les libellés et définitions qui suit :

- « NON » : l'enfant n'a pas besoin d'être référé vers le centre. Cela signifie qu'il n'est pas éligible pour l'étude et qu'il ne présente pas de problème de santé nécessitant une consultation vers le centre de santé ou une référence vers l'hôpital ;
- « INCLUSION » : l'enfant est référé vers le centre de santé pour une visite médicale d'inclusion ;
- « CONSULT » : l'enfant est référé vers le centre de santé car il présente un problème de santé nécessitant une prise en charge au centre de santé ou à l'hôpital.
- « INCLUSION (REFUS) » : l'enfant est référé vers le centre de santé pour une visite médicale d'inclusion mais cette proposition de référence est refusée par l'accompagnant de l'enfant ;
- « CONSULT (REFUS) » : l'enfant est référé vers le centre de santé car il présente un problème de santé nécessitant une prise en charge au centre de santé ou à l'hôpital mais cette proposition de référence est refusée par l'accompagnant de l'enfant.

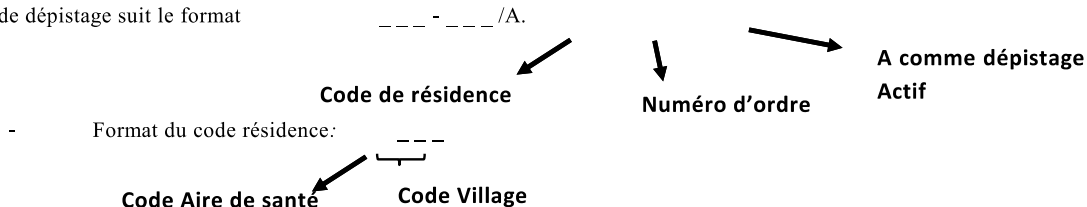
L'infirmier complète enfin la colonne « Inclusion » selon le codage suivant :

- « NA » : l'enfant n'est pas concerné car il n'est pas éligible à l'étude ;
- « INCLUS » : l'enfant a été inclus suite à sa référence pour une visite d'inclusion ;
- « NON INCLUS » : l'enfant n'a pas été inclus suite à sa référence pour une visite d'inclusion ;
- « ABSENT » : l'enfant ne s'est pas présenté au CDS pour la visite d'inclusion dans les 4 semaines qui ont suivi la référence, soit entre deux séances de dépistage dans le village.

Les modalités « INCLUS », « NON INCLUS », « ABSENT » sont précisées à postériori après concertation et confirmation par le TEC de l'issue de la visite d'inclusion

#### Attribution d'un numéro de dépistage

Un numéro de dépistage est attribué lors du 1<sup>er</sup> dépistage de l'enfant si l'enfant réside dans une aire de santé de l'étude. Le numéro de dépistage suit le format



L'infirmier se réfère à la liste des codes aire de santé et village définie pour l'étude.

Exemple : un enfant résidant dans le village nommé Mukuandianka de l'aire de santé de Katshimu aura comme code de résidence : 103. 1 est le code utilisé dans l'étude pour identifier l'aire de santé de Katshimu et 03 le code utilisé pour ce village.

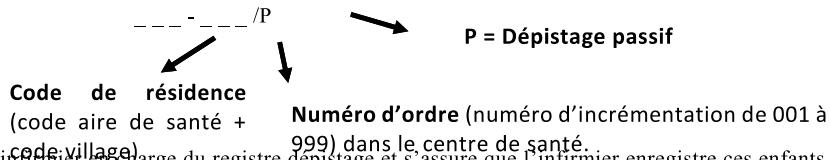
**Numéro d'ordre** est le numéro d'incrémentation qui va de 001 à 999 maximum.

- Cas des enfants résidant dans le village : si l'enfant réside dans le village où se déroule le dépistage alors l'infirmier attribue et inscrit le numéro d'ordre selon l'ordre dans le registre.
- Cas des enfants résidant dans un autre village de l'aire de santé : l'infirmier ouvre la section du registre qui correspond au village de résidence de l'enfant et enregistre l'enfant dans cette section (données identifiantes, données du dépistage en cours en précisant la date), et lui attribue le numéro d'ordre suivant pour son village de résidence.
- Cas des enfants résidant dans une autre aire de santé incluse dans l'étude : dans ce cas, l'infirmier remettra à la maman la carte OptiMA avec un numéro de dépistage sans numéro d'ordre et transmettra à l'infirmier en charge du registre de dépistage de l'aire de santé concernée les informations sur cet enfant pour son enregistrement dans

son aire de santé et village de résidence. La date du 1<sup>er</sup> dépistage sera précisée entre parenthèse sous le numéro de dépistage ; on saura qu'elle correspond au jour du dépistage et d'attribution du numéro dans le centre de santé. Lorsque l'enfant se présentera pour un dépistage dans son village de résidence, l'infirmier attribuera un numéro d'ordre à ce moment-là.

**Cas des enfants avec un numéro de dépistage attribué au centre de santé**

Les enfants dépistés dans le centre de santé sont inscrits dans le registre de dépistage de routine du centre. Lorsque le TEC est présent, il demande aux accompagnants si l'enfant a déjà été dépisté au village et si une carte OptiMA lui a déjà été remis. Si ce n'est pas le cas, le TEC attribue un numéro de dépistage selon le même format que le numéro de dépistage actif. Cependant le numéro d'ordre est celui incrémenté pour le centre de santé et la dernière lettre est P (pour dépistage passif) au lieu de A (pour dépistage actif).



Le TEC informe l'infirmier en charge du registre de dépistage et s'assure que l'infirmier enregistre ces enfants dans la section de leur village de résidence. Les données d'identification, le numéro de dépistage, les données anthropométriques sont reportés dans le registre. La date du dépistage passif au centre de santé est inscrite sous le numéro de dépistage entre parenthèse, on saura qu'elle correspond au jour du dépistage et d'attribution du numéro dans le centre de santé.

Cas des enfants résidant dans une aire de santé non incluse dans l'étude : l'infirmier n'attribue pas de numéro de dépistage à l'enfant. Il inscrit « HORS AS » dans la colonne Résidence du registre et coche « HORS AS » sur la carte OptiMA et remet la carte afin de retrouver cet enfant s'il se présente à nouveau lors d'un prochain dépistage.

**Séances de dépistage suivantes**

L'infirmier complète le registre selon la date du tour de dépistage dans le village et non pas en fonction du nombre de dépistages effectivement faits par l'enfant. Une fois l'enfant retrouvé dans le registre grâce au numéro de dépistage inscrit sur la carte OptiMA, l'infirmier note sur la ligne correspondant à l'enfant les données recueillies dans les colonnes du dépistage en cours. Par exemple, s'il s'agit du 3ème de tour de dépistage dans le village, les données seront notés dans la colonne « Dépistage 3 ». S'il s'agit du 4ème tour, dans la colonne « Dépistage 4 » etc...




A chaque tour de dépistage les données recueillies sont l'âge, les mesures anthropométriques, l'éligibilité à l'étude, la référence vers le centre de santé et l'inclusion selon les modalités décrites précédemment.

Lors de la seconde séance de dépistage et des séances suivantes dans un même village, un enfant qui se présente pour la première fois sera enregistré puis de la même façon, ce sera les colonnes correspondant au tour de dépistage en cours qui sera complétée. Par exemple, s'il s'agit de la 3ème séance de dépistage dans le village alors les données seront notées dans la section « Dépistage 3 », etc...

**Registre de dépistage actif OptiMA (extrait)**

Nom du village :						Dépistage 1								
						Date -- / -- / --								
N° Dépistage	NOM	Prénom	Date de naissance	Sexe	Résidence	Âge (mois)	PB (mm)	Oedèmes	Taille (cm)	Poids (kg)	P/T	Eligibilité à l'étude	Référence Cds	Inclusion
---- - ---- / -														

## Annexe 16 Procédures d'inclusion et de suivi dans l'essai OptiMA-RDC

					POS_03_OptiMA RDC	
		Procédure d'Inclusion et de suivi			Version	
					V1.0	04/07/2019
	Ecrit par		Revu par		Validé par	
Nom	Harouna Bouba-car	Victoire Hubert	Aurélié Beuscart	Cécile Cazes	Dr Renaud Becquet ; Dr Susan Shepherd	
Poste	Moniteur OptiMA-RDC	Responsable recherche OptiMA-RDC	Attaché de recherche Clinique INSERM	Chef de projet scientifique OptiMA-RDC	Investigateurs principaux OptiMA-RDC	
Date Signature						
<b>Version</b>		<b>Modification</b>				
1.0	04/07/2019	Création				

### Objectif

Cette procédure standardisée vise à décrire les étapes de la visite d'inclusion et de suivi dans l'essai clinique randomisé OptiMA-RDC.

### Champ d'application

Cette procédure s'adresse à l'équipe investigatrice de l'essai OptiMA-RDC, plus particulièrement aux infirmiers TEC, aux infirmiers des centres de santé, aux médecins traitants et aux infirmiers des services de l'UNTI/Pédiatrie et à toute personne qui par délégation de tâches venait à participer à la visite d'inclusion.

### A. Principes généraux

#### Visite d'inclusion

La visite d'inclusion fait suite aux séances de dépistage actif de la malnutrition aiguë dans les villages et au dépistage passif de la malnutrition aiguë dans les quatre centres de santé inclus dans l'essai OptiMA-RDC.

La visite d'inclusion comprend plusieurs étapes : le triage des cas urgents, la prise des mesures anthropométriques, la vérification des critères d'éligibilité à l'étude, la signature du formulaire de consentement pour les enfants éligibles, une consultation médicale, la vérification des critères d'inclusion et de randomisation.

A l'issue de la visite d'inclusion, les enfants inclus dans l'essai débiteront leur prise en charge médicale et nutritionnelle selon la stratégie nutritionnelle OptiMA ou Standard définie soit de façon aléatoire (enfants inclus et randomisés) ou non aléatoire (enfants inclus et non randomisés).

Les outils dédiés au recueil des données et nécessaires lors de la visite d'inclusion sont : la note d'informations sur l'étude, formulaires de consentement, le registre d'identification des enfants inclus, les fiches de suivi thérapeutique OptiMA (données source), l'outil dédié à la randomisation, le registre de randomisation, des cartes de participant OptiMA, des fiches d'inclusion (CRF INCL) (cf. Annexes), des fiches de randomisation (CRF papier RANDO à signer) (cf. Annexes), des fiches des données sociodémographiques (CRF papier DEMO) (cf. Annexes), la liste des villages enclavés (cf. Annexes), la fiche de Déclaration des Evénements Indésirables Graves (EIG) (cf. Annexes).

#### Visites de suivi

La durée totale du suivi prévue est de 6 mois minimum après l'inclusion.

Les enfants pris en charge avec un traitement nutritionnel par ATPE seront suivis dans les centres de santé (UNTA) pour effectuer leur visite médicale et nutritionnelle en UNTA jusqu'à l'atteinte des critères de fin de suivi en UNTA. Le personnel de santé des centres sera en charge de cette consultation.

Les enfants inclus ou suivis qui n'ont pas de supplémentation nutritionnelle par ATPE bénéficieront d'un suivi médical et anthropométrique toutes les deux semaines dans leur village réalisé par les infirmiers consultants de l'essai accompagnés des ReCo. Si lors de ces visites bimensuelles à domicile, l'enfant est trouvé éligible à l'ATPE selon les critères de son bras, il sera référé au centre de santé pour être pris en charge en UNTA. Si l'enfant a une pathologie qui nécessite un traitement autre qu'un paludisme simple, il sera aussi référé au centre de santé.

En cas de complications médicales nécessitant une hospitalisation les enfants qu'ils soient suivis au centre de santé ou dans leur village de résidence seront référés du centre de santé vers l'UNTI/Pédiatrie de Katshimu ou Kamuesha.

Les outils dédiés au recueil des données et nécessaires lors des visites de suivi sont : la fiche de suivi thérapeutique (données source) ; des cartes de participant OptiMA



### **C. Identification des enfants éligibles et consentement**

#### **Dépistage de la malnutrition**

Dans le cadre des activités de routine du centre de santé, le personnel du CDS procède au triage des enfants qui se présentent en consultation. Ils prennent en charge en priorité les cas urgents. Ils procèdent au dépistage de la malnutrition.

Les mesures anthropométriques, PB, poids, taille, œdèmes, rapport P/T (cf. POS01\_OPT-RDC), sont prise par le personnel de santé du centre puis vérifiés par le TEC pour les enfants de 6 à 59 mois. Tous les enfants dépistés sont enregistrés dans le registre de dépistage de routine du centre de santé par le personnel de santé

Lorsque le TEC est présent, il demande si une carte OptiMA a déjà été remise pour l'enfant afin d'identifier les enfants dépistés au village et/ou référés pour une visite d'inclusion. Le TEC reporte le numéro de dépistage des enfants avec une carte OptiMA dans le registre de dépistage de routine du centre de santé. L'étude Optima est proposée à/aux l'accompagnant(s) de l'enfant référés pour visite d'inclusion.

Si l'enfant dépisté au centre de santé n'a jamais reçu de carte OptiMA, le TEC en remplit une et lui attribue un numéro de dépistage (cf. POS02\_Dépistage). L'enfant dans ce cas sera également enregistré dans le registre de dépistage actif dans la section de son village de résidence (cf. POS02\_Dépistage, chapitre 6.5).

Si l'accompagnant déclare avoir oublié la carte OptiMA, on lui demandera de la rapporter lors des prochaines visites et/ou dépistages pour mise à jour.

La carte OptiMA sera rendue à la fin de la visite.

#### **Vérification des critères d'éligibilité à l'étude**

Le TEC vérifie les critères d'éligibilité à l'étude de tous les enfants qui se présentent au centre de santé spontanément pour une consultation ou suite à un référencement depuis le village : âgé de 6 à 59 mois, village inclus dans l'étude, PB <125 ou rapport P/T <-3 ou œdèmes (grade + ou ++), pas de signes cliniques nécessitant une hospitalisation, pas déjà suivi en UNTA/UNS.

Si l'enfant ne répond pas aux critères d'éligibilité dans l'étude, il est pris en charge selon les protocoles médicaux nationaux PECIMA ou PECIME et on ne proposera pas à l'accompagnant la participation à l'étude.

Si les critères d'éligibilité à l'étude sont réunis, l'infirmier TEC propose à l'accompagnant la participation de l'enfant à l'étude et la signature du formulaire de consentement.

#### **Note d'information et Consentement**

L'infirmier TEC lit à l'accompagnant la note d'information sur l'étude en tshiluba. Si plusieurs accompagnants sont présents au même moment au centre de santé, il est possible de fournir les explications à un petit groupe.

L'infirmier TEC fait signer deux exemplaires du formulaire de consentement. Les accompagnants qui acceptent de participer signent ou apposent leur empreinte digitale en bas de deux exemplaires du formulaire de consentement éclairé. Si des personnes sont illettrées, un témoin doit être présent et signer la déclaration prévue à cet effet. Un exemplaire est remis à l'accompagnant et l'autre est conservé par le TEC. Un exemplaire de la version française de la note d'information est remis à chaque accompagnant afin qu'il puisse le relire à la maison. L'infirmier TEC s'assure bien que toutes les signatures ont bien été collectées afin de vérifier que le formulaire de consentement soit conforme. Si l'accompagnant refuse de garder son exemplaire, ceci est notifié sur la fiche thérapeutique et l'exemplaire conservé dans le dossier patient.

L'enfant est enregistré sur le registre d'identification (cf. Annexe).

### **D. Inclusion**

#### **N° ID et ouverture d'une fiche thérapeutique OptiMA**

Une fois le consentement signé, le TEC ouvre une fiche thérapeutique et attribue un **numéro d'identification OptiMA**.

AVV - MMM - E

A (correspond à un chiffre) pour l'aire de santé (cf. Annexe : Liste des codes de l'étude)

VV (correspond à 2 chiffres) pour le code village (cf. Annexe : Liste des codes de l'étude)

MMM pour le numéro d'incrémentation du ménage pour l'aire de santé concernée. Le numéro d'incrémentatation du ménage suit un ordre croissant de 001 à 999.

E pour le numéro d'incrémentatation de l'enfant du ménage préalablement identifié (le premier enfant inclus dans le ménage correspond au chiffre 1, le 2<sup>e</sup> enfant au chiffre 2 etc ...)

Le TEC remplit la section Identification du patient de la fiche thérapeutique, les données anthropométriques.

Le TEC complète la fiche thérapeutique : « IDENTIFICATION PATIENT », « ELIGIBILITE DU PATIENT A L'ETUDE ET AUX ATPE » et la fiche papier CRF\_DEMO. Cette fiche contient les données sources des variables d'ordre socio-familiales.

Puis le TEC oriente l'enfant vers la consultation et remet la fiche thérapeutique à l'infirmier consultant du centre de santé (IT/ITA).

#### **Consultation médicale**

L'infirmier consultant du centre de santé réalise alors la consultation médicale de manière classique :

- Interrogatoire de l'enfant et de l'accompagnant sur l'état de santé de l'enfant ;
- Vérification du statut vaccinal de l'enfant ;
- Examen physique ;
- Vérification du test d'appétit ;
- Réalisation d'un test de dépistage rapide du paludisme en cas de température  $\geq$  à 37°8 si non effectué lors du dépistage ;



- Mesure du taux d'hémoglobine en cas de suspicion d'anémie et présence d'un appareil à Hémocue fonctionnel dans le centre de santé ;
- Prescription du traitement antibiotique systématique si l'enfant répond à la définition de la malnutrition aigüe sévère selon la définition de l'OMS (PB<115 mm ou œdèmes ou P/T<-3) : Amoxicilline : 125 mg 2x/jour si < 5kg et 250 mg 2x/jour si entre 5.0 et 9.9 kg et 500 mg 2x/j si 10.0 à 19.9 kg ;
- Prescription des autres traitements médicaux si nécessaire selon le protocole PCIMA ;
- Référence vers une unité d'hospitalisation si nécessaire : si l'enfant présente une complication médicale nécessitant une hospitalisation alors il sera référé dans les meilleurs délais vers l'hôpital de référence de Kamuesha ou l'UNTI/pédiatrie de Katshimu et non inclus dans l'étude.

Il remplit la fiche thérapeutique sur les données correspondant aux actes décrits ci-dessus.

Si l'enfant ne présente pas de complication médicale nécessitant une hospitalisation, l'infirmier oriente l'enfant et l'accompagnant vers le TEC avec la fiche de suivi thérapeutique pour la vérification des critères d'inclusion/non-inclusion et les critères de randomisation.

Le TEC vérifie la complétude des données sur la fiche thérapeutique avec l'aide de l'infirmier si nécessaire. Puis il vérifie les critères d'inclusion et de non inclusion et complète le CRF INCL (cf. Annexes).

### **Inclusion et randomisation**

#### **Cas des enfants non inclus**

Si l'enfant présente un critère de non inclusion (allergie aux arachides et/ou aux ATPE ; complications médicales nécessitant l'hospitalisation, test d'appétit négatif, œdèmes généralisés (grade + + +) ; pathologie chronique connue tel que la drépanocytose, la trisomie 21, une cardiopathie congénitale, une atteinte neurologique ; déjà admis dans un programme de malnutrition aigüe) ou si finalement l'accompagnant retire son consentement, l'enfant est inéligible. Il n'est pas inclus dans l'étude. L'enfant est orienté vers l'IT/ITA pour la poursuite de sa prise en charge médicale selon les protocoles nationaux PECIME ou PECIMA.

#### **Cas des enfants inclus**

- **Cas des enfants inclus non randomisés**

Dans deux cas de figure, un enfant peut être inclus dans l'essai sans être randomisé :

- ✓ Cas n°1 : L'enfant a un frère ou une sœur dans l'étude. L'enfant est inclus non randomisé. Il suivra la stratégie du bras de son frère/sa sœur déjà inclus. Dans ce cas, le TEC demande la carte de participation OptiMA ou le cas échéant le nom/prénom/date de naissance/village/date d'inclusion à l'accompagnant pour retrouver le frère ou la sœur déjà inclus dans la liste d'identification. Il vérifie la stratégie nutritionnelle OptiMA ou Standard suivie afin d'harmoniser la prise en charge nutritionnelle et le suivi au sein de la fratrie. Le TEC vérifie que le numéro accordé à l'enfant est le même que son frère/sa sœur avec chiffre terminal minimum = 2 : AVV - MMM - 2 (ou plus)
- ✓ Cas n°2 : L'enfant a un PB≥125mm et un P/T<-3 et ne présente pas d'œdèmes nutritionnels ; l'enfant est inclus mais non randomisé. Il sera traité et suivi selon la stratégie nutritionnelle du protocole Standard (PECIMA).

Si deux enfants d'un même ménage répondent aux critères d'inclusion et de randomisation dans l'étude, le TEC randomise l'enfant avec le PB le plus bas. A valeurs de PB égales, il randomise l'enfant le plus jeune.

- **Cas des enfants inclus et randomisés**

En dehors des 2 cas de figure mentionnés ci-dessus, les enfants inclus sont tous randomisés.

Le TEC doit vérifier pour chaque enfant le degré de la malnutrition avant de lancer la procédure de randomisation. Il y a deux degrés de malnutrition répondant aux définitions suivantes :

- Les cas de malnutrition aigüe **sévère** : si PB <115 ou œdèmes +/++ ou rapport P/T<-3
- Les cas de malnutrition aigüe **non sévère** : si PB [115-124] et P/T ≥3 et absence d'œdèmes.

Le TEC complète le CRF INCL puis il ouvre une session de randomisation sur la tablette dédiée à cet effet. La procédure complète est la POS04\_OPT-RDC mais voici les grandes lignes :

- Le TEC s'identifie à l'aide de son identifiant et de son mot de passe ;
- Il complète les 3 variables du formulaire de randomisation qui comporte : la date du jour: JJ/MM/AAAA, le numéro d'identification OptiMA et le degré de sévérité de la malnutrition (☐ sévère ☐ non sévère) ;
- Il active puis confirme la randomisation ;
- Le bras de traitement "Bras de traitement = Standard", ou " "Bras de traitement = OptiMA" et le numéro de la randomisation s'affichent ;
- Le TEC relève le bras et le numéro de randomisation et complète les différents outils : CRF INCL, CRF Rando qu'il date et signe, la fiche thérapeutique et la carte OptiMA de l'enfant.
- Si la randomisation n'est pas possible sur la tablette ou l'ordinateur il déclenche la procédure de randomisation de secours (POS04\_OPT-RDC\_Rando).

### **Suivi des enfants selon la stratégie nutritionnelle allouée**

Une fois l'inclusion effectuée et la stratégie nutritionnelle définie de façon aléatoire ou non aléatoire, le TEC explique à l'accompagnant et à l'enfant le suivi médical et nutritionnel dont va bénéficier l'enfant. Quel que soit la stratégie nutritionnelle suivie le suivi va durer 6 mois à compter de la visite d'inclusion.

- **Stratégie nutritionnelle OptiMA** : tous les enfants seront supplémentés avec les ATPE selon la table de dosage de l'ATPE OptiMA et reviendront pour un suivi hebdomadaire à l'UNTA jusqu'à atteindre les critères de fin de suivi à l'UNTA dans le bras OptiMA à savoir : pendant deux semaines consécutives un PB  $\geq$  125 mm et pas d'œdèmes, un bon état clinique (absence de fièvre) et un minimum de 4 semaines de suivi à l'UNTA. Après la fin du suivi à l'UNTA, les enfants bénéficieront d'un suivi anthropométrique et clinique deux fois par mois dans leur village.
- **Stratégie nutritionnelle Standard** :
  - Tous les enfants avec PB < 115 mm OU P/T < -3 OU œdèmes bilatéraux seront supplémentés en ATPE selon la table de dosage de l'ATPE du protocole Standard (PCIMA). Ils seront suivis de façon hebdomadaire à l'UNTA jusqu'à atteindre les critères de fin de suivi à l'UNTA dans le bras standard à savoir : pendant deux semaines consécutives un PB  $\geq$  115 mm ou un P/T  $\geq$  -1,5 ET pas d'œdèmes, un bon état clinique (absence de fièvre) et un minimum de 4 semaines de suivi à l'UNTA. Un suivi toutes les deux semaines sera proposée aux accompagnants des enfants qui rencontrent des difficultés d'accès aux centres de santé (village de + de 14 km, barrières géographiques, sécuritaires)
  - Les enfants avec un PB [115-124 mm] et un P/T  $\geq$  -3 sans œdèmes ne seront pas supplémentés avec les ATPE. Ils bénéficieront d'un suivi anthropométrique et clinique deux fois par mois dans leur village ; pour ces enfants le personnel du centre de santé apprendra à l'accompagnant à suivre le PB de l'enfant, à détecter les œdèmes. Il sera encouragé à se présenter au centre de santé en cas de PB < 125 mm, en cas d'apparition des œdèmes, en cas de signes indiquant une détérioration de l'état de santé de l'enfant.

Le TEC remet à l'accompagnant la carte OptiMA complétée. Il demande à l'accompagnant de la conserver et de la présenter pour toute visite de suivi à domicile et pour toute visite au centre de santé (spontanée ou planifiée) ou à l'hôpital.

Si un traitement nutritionnel par ATPE n'est pas indiqué, le TEC vérifie que l'accompagnant a reçu la formation PB mère et un bracelet. Si ce n'est pas le cas, il demande à un ReCo de dispenser la formation puis il donne rendez-vous à l'accompagnant pour la prochaine visite de suivi au village. Il complète puis range la fiche thérapeutique de façon sécurisée (placard sous clé).

Si un traitement nutritionnel par ATPE est indiqué, le TEC réfère l'enfant et l'accompagnant vers l'infirmier avec la fiche thérapeutique complétée.

#### Prescription du traitement nutritionnel par ATPE

L'infirmier vérifie la stratégie nutritionnelle définie pour l'enfant: Standard (PECIMA) ou OptiMA.

Si l'enfant suit la stratégie Standard, il prend connaissance du poids de l'enfant et se réfère à la colonne « Dosage ATPE selon PCIMA » de la table et prescrit l'ATPE selon le poids de l'enfant.

Si l'enfant suit la stratégie OptiMA, il prend connaissance du poids et du PB de l'enfant et se réfère à la colonne « Dosage ATPE selon OptiMA » de la table et prescrit l'ATPE selon le PB et le poids de l'enfant.

DOSAGE ATPE selon PCIMA (2016)		DOSAGE ATPE selon OptiMA				
Poids	Nombre de sachets/ semaine	PB < 115 ou oedèmes +, ++ OU P/T < -3		PB < 115 ou oedèmes +, ++	PB 115-119 mm	PB 120-124
		Poids	Nombre de sachets/ semaine			
3.0 - 3.4	9	3.0 - 3.4	10	8	7	
	11	3.5 - 4.0	11	8	7	
3.5 - 4.9	11	4.1 - 4.4	12	9	7	
	11	4.5 - 4.9	13	10	7	
	14	5.0 - 5.4	14	11	7	
5.0 - 6.9	14	5.5 - 5.9	15	12	7	
	14	6.0 - 6.4	16	12	7	
	14	6.5 - 6.9	17	13	7	
	21	7.0 - 7.4	18	13	8	
7.0 - 9.9	21	7.5 - 7.9	19	14	8	
	21	8.0 - 8.4	20	15	9	
	21	8.5 - 8.9	22	15	9	
	21	9.0 - 9.4	23	16	9	
	21	9.5 - 9.9	24	17	9	
	28	10.0 - 10.4	25	18	10	
10.0 - 14.9	28	10.5 - 10.9	26	19	10	
	28	11.0 - 11.4	27	20	10	
	28	11.5 - 11.9	29	21	10	
	28	12.0 - 12.4	30	22	11	
	28	12.5 - 12.9	31	22	11	
	28	13.0 - 13.4	33	23	12	
	28	13.5 - 13.9	34	24	12	
	28	14.0 - 14.4	35	25	12	
15.0 - 19.9	28	14.5 - 14.9	36	26	13	
	35	15.0 - 15.4	36	28	14	
	35	15.5 - 15.9	36	28	14	
	35	16.0 - 16.4	36	28	14	
	35	16.5 - 16.9	36	28	14	
	35	17.0 - 17.4	36	28	14	
	35	17.5 - 17.9	36	28	14	
	35	18.0 - 18.4	36	28	14	
	35	18.5 - 18.9	36	28	14	
	35	19.0 - 19.4	36	28	14	
35	19.5 - 19.9	36	28	14		

**Exemple pour un enfant dans la stratégie standard** : un enfant de 6.8 kg recevra 14 sachets pour une semaine ou 28 sachets s'il est suivi toutes les deux semaines. A la visite suivante si son poids est de 7.2 kg alors il recevra 21 sachets pour une semaine.

**Exemple pour un enfant dans la stratégie OptiMA :** un enfant de 6.8 kg avec un PB <115 recevra 17 sachets pour une semaine. A la visite suivante si son poids est de 7.2 kg et son PB < 115 alors il recevra 18 sachets pour une semaine ou 36 sachets pour deux semaines. Si son poids est 7.2 kg et son PB compris entre 115 et 119 alors il recevra 13 sachets pour une semaine.

Comme indiqué sur la table de dosage, les enfants avec des œdèmes (grade + ou ++) sont dans la même catégorie que les enfants avec PB <115 et recevront la quantité d'ATPE selon leur poids dans les deux stratégies nutritionnelles. L'infirmier donne tous les conseils de routine à l'accompagnant pour favoriser une administration correcte de l'ATPE à l'enfant. Enfin, il note sur la fiche thérapeutique le nombre de sachets reçus par l'enfant et pour combien de jours et donne la date du prochain rendez-vous de suivi au centre de santé à l'accompagnant.

**Cas des villages avec difficultés d'accès aux centres de santé :** dans le protocole de l'étude, il est prévu que les enfants inclus dans les villages distants de plus de 14km ou qui sont concernés par les barrières naturelles type rivière infranchissable ou barrières militaires bénéficieront d'un **suivi en UNTA toutes les deux semaines** au lieu de toutes les semaines. Pour ces enfants, l'accompagnant recevra une ration d'ATPE pour deux semaines. **La ration indiquée sur la table de dosage sera doublée.** Ceci sera systématique pour tous les enfants de ces villages identifiés (cf. Liste des villages enclavés en annexe)

#### **Risque potentiel lors de la 1<sup>ère</sup> dose d'ATPE**

L'ATPE est toujours administré pour la 1<sup>ère</sup> fois au centre de santé sous la supervision d'un infirmier consultant. Le risque potentiel lors de la 1<sup>ère</sup> prise de l'ATPE est une réaction allergique mineure de type éruptions cutanées, vomissements, diarrhées, ou une réaction allergique majeure avec des problèmes respiratoires ou un choc allergique intervenant dans l'heure suivant la prise.

Dans tous les cas, l'infirmier consultant fait un compte-rendu de l'état clinique et des traitements reçus sur la fiche thérapeutique.

En cas de réaction allergique majeure, l'enfant doit être pris en charge immédiatement. Ensuite l'infirmier consultant prévient le TEC qui remplit le formulaire de déclaration des événements indésirables graves (cf. annexes) et informe sa hiérarchie. Le TEC transmet le formulaire à la responsable des activités recherche à Kamuesha, qui vérifie la complétude et cohérence des données. Cette dernière transmet par mail aux destinataires suivants :

- Le chef de projet scientifique
- Le CMG
- Les investigateurs de l'étude.

#### **Mise à jour du registre Dépistage de l'aire de santé**

Le TEC transmet à l'infirmier en charge du dépistage actif du village/aire de santé concerné :

- les enfants inclus ou non après référencement
- les enfants inclus après dépistage en aire de santé (numéro de dépistage de CDS)

#### **E. Suivi au centre de santé**

##### **Principes du suivi au centre de santé**

Le suivi au centre de santé concerne les enfants sous ATPE dès l'inclusion ou mis sous ATPE au cours de l'étude. Ils sont suivis à l'UNTA du centre de santé. La durée de suivi au centre de santé (UNTA) est de 4 semaines minimum et 12 semaines maximum.

La visite de suivi en UNTA peut être :

- Soit programmée si l'enfant poursuit son suivi en UNTA ou suite à une référence depuis le village ;
- Soit spontanée si l'accompagnant accompagne son enfant lui-même au centre de santé en dehors des rendez-vous fixés.

La prise en charge est effectuée selon le protocole standard (PCIMA) pour tous les enfants inclus dans l'étude, quel que soit la stratégie suivie, à savoir :

- L'administration du traitement antibiotique systématique par Amoxicilline pour tous les cas sévères (PB <115 ou rapport P/T <-3 ou œdèmes grade + ou ++)
- L'administration de la vitamine A, Albendazole et vaccin rougeole systématique à la 4<sup>e</sup> semaine pour les cas sévères et à l'admission pour les cas non sévères.
- Les critères de références en hospitalisation
- Les critères de non réponses au traitement nutritionnel
- Les traitements médicamenteux

#### **Ce qui change :**

- La ration d'ATPE définie à l'inclusion: OptiMA ou Standard ;
- Les critères de fin de suivi en UNTA.

La fiche de suivi thérapeutique est complétée par l'infirmier consultant à chaque visite effectuée au centre de santé que la visite soit programmée ou spontanée.

#### **Déroulement du suivi à l'UNTA**

A chaque visite au centre de santé (UNTA), le personnel du centre de santé vérifie dès l'arrivée de l'enfant :

- Le poids, le PB, la présence d'œdèmes (cf. Procédures de prise des mesures anthropométriques). La taille est vérifiée tous les mois et à la fin du suivi en UNTA ;
- La température axillaire et réalise un TDR du paludisme si l'enfant présente une température  $\geq 37.8^{\circ}$  (valeur indiquée par le thermomètre à prendre à compte, on ne rajoute pas  $0,5^{\circ}$ ) ou si une notion de fièvre à domicile est rapportée par l'accompagnant ;

- L'appétit de l'enfant.

Puis l'enfant est consulté par l'infirmier du centre de la même façon que lors de la visite d'inclusion (cf. 4.2).

L'infirmier prescrit le traitement systématique selon le protocole standard PCIMA quel que soit la stratégie nutritionnelle suivie par l'enfant :

- Mébendazole/Albendazole : 1 dose (4 semaines après l'inclusion pour les cas sévères) si pas de déparasitage lors des derniers 6 mois ou plus ;
- Dose unique de vitamine A (4 semaines après l'inclusion) si pas d'administration lors des 4 derniers mois : 100 000 UI 6-11 m ou 200 000 UI 12-59 m ;
- Vaccination contre la rougeole pour tous les enfants âgés à partir de 9 mois et n'ayant pas de carte de vaccination lors de la 4e visite et mise à jour de tous les antigènes appropriés du PEV.

L'infirmier reporte les données de la consultation sur la fiche thérapeutique OptiMA de l'enfant à la date de la visite effectuée. Il complète les sections « Suivi médical et nutritionnel », « Poursuite au lieu de suivi » et si nécessaire « Interruption prématurée du suivi » et/ou « Observations médicales et Traitement ».

**En cas de transfert** vers une UNTA incluse dans l'étude, l'IT/ITA ou l'infirmier consultant informe l'infirmier TEC qui s'assure de la complétude des données sur la fiche thérapeutique de l'enfant puis transfère la fiche au TEC de la nouvelle aire de santé. Dans le registre d'identification, le TEC précise le transfert de l'enfant vers l'aire de santé concernée dans la colonne « Commentaires » et de même, dans la nouvelle aire de santé, le TEC enregistre l'enfant et précise également que l'enfant a été transférée d'une autre aire de santé dans la colonne « Commentaires ».

Chaque semaine, le TEC vérifie que tous les enfants suivis en UNTA se sont bien présentés pour leur visite de suivi. Si un enfant a été absent, le TEC renseigne la fiche thérapeutique en remplissant la case prévue à cet effet et prévient le ReCo afin de rechercher l'enfant dans son village. Si le ReCo trouve l'enfant il vérifie le PB et les œdèmes et demande à l'accompagnant à se rendre à l'UNTA dans les meilleurs délais pour effectuer la visite de suivi de l'enfant.

#### Fin de suivi à l'UNTA

- **Guéri :**
  - Absence d'œdèmes nutritionnels pendant deux semaines consécutives ;
  - Une bonne santé clinique : température 37.5 axillaire (sans rajouter 0,5°) ;
  - Un minimum de 4 semaines dans le programme.
  - Critères anthropométriques de décharge de d'UNTA selon son la stratégie nutritionnelle suivie
    - a. Stratégie OptiMA : PB≥125mm deux semaines consécutives
    - b. Stratégie Standard : PB≥125 mm OU P/T≥1,5 zscore deux semaines consécutives selon si l'enfant a été admis sur un critère de poids/taille ou de PB. Si un enfant a été admis sur critères de PB ET de poids/taille, c'est le critère de PB qui est utilisé pour décharger l'enfant, comme prévu dans le PCIMA.
- **Non-répondant :** à la 12<sup>e</sup> semaine de suivi en UNTA, si l'enfant n'atteint pas les critères anthropométriques de décharge de l'UNTA et/ou ? qu'il a déjà été hospitalisé pour suspicion d'échec au traitement, l'infirmier peut décider de la fin de suivi en UNTA.

Dans ces deux cas, si l'enfant est toujours dans le calendrier de suivi de l'étude (6 mois post-inclusion) alors le suivi se poursuit toutes les deux semaines à domicile. La date du prochain rendez-vous selon le calendrier des visites au village est alors communiquée à l'accompagnant.

#### Consultation spontanée au centre de santé

Si l'enfant vient au centre de santé dans le cadre d'une consultation spontanée (= visite non programmée) ou s'il est référé du domicile vers le centre de santé pour une consultation pédiatrique, l'infirmier du centre de santé vérifie les mesures anthropométriques, examine l'enfant et remplit la fiche thérapeutique de la même façon que pour une visite programmée (cf. chapitre 5.2).

#### E. Hospitalisation

##### Référence vers l'UNTI des cas de malnutrition sévère et non sévère

Les critères de référence en UNTI sont les mêmes que ceux prévus par le protocole national dans les deux bras en ce qui concerne les enfants répondant à la définition OMS de la MAS (PB<115 ou P/T <-3 ou œdèmes).

La décision de référer un enfant est appréciée et prise par l'infirmier consultant qui se réfère au protocole PCIMA (Cf. Tableau ci-dessous).

	<b>Malnutrition aigüe sévère</b>	<b>Malnutrition aigüe non sévère</b>
Evolution clinique générale	Apparition des signes de complication médicale sérieux : Pneumonie, déshydratation, paludisme grave,...etc.-)	Apparition des signes de complication médicale sérieux : Pneumonie, déshydratation, paludisme grave,...etc.-)
Evolution des œdèmes bilatéraux et du poids	- Augmentation/développement d'œdèmes nutritionnels ; - Apparition de diarrhée de dénutrition entraînant une perte de poids ;	<b><u>Suspicion d'échec au traitement des cas non sévères supplémentés par ATPE (Stratégie OptiMA)</u></b> : si la courbe de poids stagne, évolue peu ou diminue après 4 semaines dans le programme

	<p>- Présence d'un des critères « échec de réponse au traitement ».</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Poids stable (enfants non-œdémateux) pendant 21 jours.</li> <li>o Perte de poids depuis l'admission dans le programme (enfants non-œdémateux) après 14 jours dans le programme.</li> <li>o Pas d'amorce de la fonte des œdèmes après 14 jours dans le programme.</li> <li>o Œdèmes encore présents après 21 jours dans le programme.</li> <li>o Perte de poids de 5% du poids corporel (enfants non œdémateux) à toute visite.</li> <li>o Perte de poids pendant deux visites consécutives à toute visite</li> <li>o Echec à commencer à prendre du poids de manière satisfaisante après la fonte totale des œdèmes (kwashiorkor) ou à partir du 14èmes jour (marasme) à toute visite.</li> </ul>	<p>maximum ou si l'enfant perd plus de 5% de son poids à n'importe quel moment tout en restant dans la catégorie des non sévères (PB 115-124 et P/T ≥ -3 et pas d'œdèmes)</p>
Evolution de l'appétit	Echec au test de l'appétit à toute visite.	
Référencement	<u>Référence vers l'UNTI</u>	<b>Référence vers le service de pédiatrie de l'HGR de Kamuesha ou le CSR de Katshimu</b>

**Suspicion d'échec au traitement des cas non sévères supplémentés par ATPE (Stratégie OptiMA) :** alors l'enfant sera référé vers le service de pédiatrie pour investiguer la non réponse au traitement nutritionnel. En hospitalisation, le traitement par ATPE continue d'être administré selon la table de dosage OptiMA tant que l'enfant ne répond pas aux critères d'arrêt de la stratégie OptiMA (cf. chapitre 8.3 page 15). La prise de l'ATPE est vérifiée et des investigations sont menées selon les examens disponibles pour rechercher des pathologies concomitantes ou sous-jacentes.

#### **Prise en charge à l'UNTI ou en pédiatrie**

Lors de l'arrivée d'un enfant inclus dans l'étude en UNTI ou en pédiatrie, qu'il soit référé depuis une centre de santé, le village ou que ce soit une admission spontanée, le médecin traitant ou l'infirmier demande systématiquement à l'accompagnant si l'enfant fait partie de l'étude et demande la carte participant de l'enfant.

Si l'enfant fait partie de l'étude, il note son numéro ID OptiMA ainsi que la stratégie nutritionnelle suivie sur la fiche d'hospitalisation. Si l'enfant reçoit de l'ATPE pendant son hospitalisation en UNTI ou en pédiatrie, le dosage doit respecter le dosage de l'ATPE selon la stratégie OptiMA ou Standard. Le reste de la prise en charge est identique au protocole national PCIMA ou PCIME pour tous les enfants. Pour les enfants référés pour suspicion d'échec au traitement, des analyses médicales sont menées selon les examens et traitement disponibles pour dépister et traiter une pathologie sous-jacente telle qu'une cardiopathie, une tuberculose ou un VIH.

A leur sortie de l'hôpital, les enfants sous ATPE (donc qui n'ont pas encore atteint les critères de fin de suivi en UNTA) poursuivent leur suivi à l'UNTA et les enfants qui terminent leur prise en charge nutritionnelle par ATPE à l'hôpital, poursuivent leur suivi au village. Le dossier médical du patient est complété par le médecin en charge de l'enfant.

#### **G. Suivi au village**

##### **Principes généraux**

Les visites de suivi à domicile sont réalisées toutes les deux semaines dans les villages pour les enfants inclus qui ne sont pas sous ATPE par l'infirmier consultant OptiMA accompagné du ReCo du village.

Ce suivi débute dès l'inclusion pour les enfants non supplémentés par ATPE dans la stratégie Standard et au cours du suivi dans l'étude pour les enfants ayant terminé leur suivi nutritionnel à l'UNTA ou à l'hôpital (pédiatrie ou UNTI), en mode guéri ou non répondant.

##### **Déroulement de la visite de suivi au village**

L'équipe suivi village est composée de : 1 infirmier et 1 à 2 ReCos.

L'infirmier prévoit le matériel nécessaire:

- Fiches thérapeutiques de chaque enfant
- Carte participant (en cas de perte par un participant)
- Toise
- Balance
- PB
- Thermomètre

- TDR paludisme
- ACT
- Paracétamol
- Safety box

Les ReCo prend les mesures anthropométriques de l'enfant sous la supervision de l'infirmier qui vérifie les valeurs. L'infirmier vérifie l'état clinique de l'enfant. Pour cela, il effectue les actes suivants :

- Interrogatoire de l'enfant et de l'accompagnant sur l'état de santé de l'enfant ;
- Vérification de l'état neurologique, des signes de déshydratation, signes de polypnée ;
- Prise de température et TDR paludisme si l'enfant présente une température  $\geq 37,8^\circ$  ou si l'accompagnant mentionne une notion de fièvre ;
- Prescription d'un traitement antipaludéen en cas de TDR positif et d'absence de signes de complications ;
- Prescription de paracétamol selon le protocole national en cas de TDR négatif mais de température  $\geq 38,5^\circ$  ou si antécédent de fièvre ou si l'enfant a un corps chaud au toucher et référencement vers le centre de santé ;
- Références vers le centre de santé des enfants devenus éligibles à l'ATPE ou pour toute pathologie (hormis un les cas de paludisme simple) nécessitant une consultation pédiatrique ou une hospitalisation OU
- Rendez-vous pour la prochaine visite de suivi à domicile

Lors de la visite à domicile, l'infirmier remplit la fiche thérapeutique de façon exhaustive de la même façon que lors d'une visite au centre de santé. En cas de référence, l'infirmier complète la carte OptiMA de l'enfant.

Lors du retour au centre de santé, l'infirmier clinique informe l'IT/ITA des enfants ayant reçu un TDR et/ou un traitement antipaludéen.

## H. Fin de suivi dans l'étude

### Enfants non-inclus

Ce cas se présente lors de la visite d'inclusion après signature du consentement si l'enfant présente un ou des critères de non-inclusion suite à la consultation médicale ou si l'accompagnant retire son consentement au cours de la visite (cf. 2. Circuit d'inclusion)

### Complétude du suivi

Le suivi est complet si l'enfant arrive au bout de la durée du suivi qui est de 6 mois après l'inclusion dans l'étude.

Au cours de la dernière visite de suivi, qu'elle soit réalisée au centre de santé ou au village, l'infirmier consultant vérifie le carnet de vaccination de l'enfant. Il vérifie que l'accompagnant a bien été formé au PB mère au cours des 6 mois et réalise la formation le cas échéant.

Il complète la fiche thérapeutique et informe l'accompagnant de la fin de l'étude pour son enfant. Il sera rappelé à la famille qu'elle peut toujours venir avec l'enfant au centre de santé pour des soins gratuits dans le cadre du projet régulier ALIMA s'il tombait malade ou montrait des signes de malnutrition aiguë sévère.

## I. Interruption du suivi

Le suivi d'un enfant est interrompu de façon précoce pour les motifs suivants :

- Décès : Si le décès intervient à la maison, l'infirmier TEC demandera à la famille si l'enfant a été consulté au centre de santé afin de retrouver son dossier si la consultation n'a pas été reporté sur la fiche thérapeutique OptiMA. Le cas échéant, le TEC interroge la famille sur l'état de l'enfant avant dans la semaine précédant le décès pour essayer de déterminer la série d'événements ayant mené à la mort : fièvre, convulsions, diarrhées, trouble respiratoire. Si le décès intervient au centre de santé ou à l'hôpital, la cause du décès sera renseignée par l'infirmier consultant ou le médecin.
- Abandon/ Perdu de vue : Un enfant est déclaré comme abandon/perdu de vue après trois absences consécutives de suivi à l'UNTA ou deux absences en suivi mensuel (à la 3<sup>e</sup> absence) ; après la première absence et avant la déclaration d'abandon l'enfant sera recherché par le relais communautaire de son village. Le moniteur de l'essai et la responsable recherche doivent être informés des cas d'absences et d'abandon, des recherches entreprises par les relais communautaires. Ils en informeront à leur tour le CMG.
- Transfert vers une autre UNTA ou une autre structure de santé non incluses dans l'étude
- Déménagement dans une aire de santé non incluse dans l'étude
- Retrait du consentement : Si un participant retire son consentement, le MEC ou la responsable recherche doivent en être informés au plus vite. Ils notifient à leur tour le CMG dans les 2 jours.
- Arrêt de la stratégie OptiMA : l'enfant poursuit sa prise en charge nutritionnelle selon la table de dosage Standard dans les cas suivants :
  - ✓ Si un enfant avec un PB < 115mm ou un rapport P/T < -3 zscore à l'admission en est à son deuxième épisode de perte de plus de 5% de son poids entre deux visites consécutives après avoir été hospitalisé une 1<sup>e</sup> fois. A son retour de sa 2<sup>e</sup> hospitalisation, il est sorti de l'étude et traité en UNTA selon le protocole national.
  - ✓ Si un enfant avec un PB entre 115 et 125mm perd du poids jusqu'à atteindre les critères MAS du protocole national, c'est-à-dire indice P/T < -3 ou développe des œdèmes, il est sorti de l'étude et pris en charge selon le protocole national.

## Enfants suivis en UNS

Si au cours de son suivi dans l'étude, un enfant est pris en charge selon le PECIMA au centre de santé dans le cadre de l'UNS, le TEC se réfère au registre UNS pour renseigner le numéro d'ordre UNS. L'IT/ITA complète la section « Suivi en UNS » de la fiche thérapeutique à chaque fois que l'enfant reçoit de l'ASPE.

**Annexes**

Liste des villages enclavés :

- Aire de santé de KATALAYI : KASANGISHA
- Aire de santé de MUKAMBU : BENZA, TSHILALA MONYA, MAKODI, MPOKOLO, MIBALAYI, SAMBA MUKUENU
- Aire de santé de KATSHIMU : KATSHIBILA, LUSAMBA
- Aire de santé de MUTUMBA : TSHIBOLA, SAKULA

**Fiche d'inclusion (CRF papier RANDO) (Annexe 10)**

**Fiche de randomisation (CRF papier RANDO) (Annexe 10)**

**Fiche des données sociodémographiques (CRF papier) (Annexe 10)**

## Annexe 17 Procédures de randomisation dans l'essai OptiMA-RDC

### Objectif

Cette procédure standardisée vise à décrire les étapes de randomisation des participants à l'essai OptiMA-RDC.

### Généralités

La randomisation est stratifiée sur l'aire de santé et le degré de sévérité de la malnutrition. Il y a 4 aires de santé : 1, 2, 3, et 4 et deux degrés de sévérité : sévères et non sévères donc 8 listes de randomisation.

La randomisation standard se fait à partir du logiciel de randomisation développé par l'équipe PAC-CI. Ce logiciel est installé sur 4 tablettes distinctes dédiées à la randomisation soit une tablette par aire de santé et deux listes par aire de santé. Après confirmation de la demande de randomisation par l'utilisateur sur la tablette, le logiciel exécute l'algorithme de randomisation, détermine le bras et le numéro de randomisation.

Seul l'investigateur (ou son représentant) peut prendre la décision de randomiser un enfant. Cette décision est prise après vérification des critères d'inclusion, de non inclusion dans l'étude et les critères de randomisation en suivant la procédure Inclusion et Suivi et après avoir rempli la fiche CRF « INCL » (cf. POS03\_OPT-RDC).

Après la randomisation, l'investigateur (ou son représentant) remplit et signe le CRF Rando qu'il classe ensuite dans le registre de randomisation.

En cas de non accès à l'outil électronique de randomisation installé sur tablette, la procédure de randomisation de secours est déclenchée par l'investigateur, ici le TEC (ou son représentant) (cf. chapitre 4). La responsable Recherche sur site (ou son représentant) est responsable de la randomisation de secours

Les outils nécessaires pour la randomisation standard sont :

- La tablette contenant l'outil électronique de randomisation et sa batterie de secours
- La fiche CRF INCL (cf. Annexes)
- La fiche CRF RANDO (cf. Annexes)
- Les deux registres de randomisation : le registre pour les cas sévères et le registre pour les cas non sévères (cf. Annexes)

Les outils nécessaires pour la randomisation de secours sont :

- La fiche CRF INCL (cf. Annexes)
- La fiche CRF RANDO (cf. Annexes)
- Les deux registres de randomisation : le registre pour les cas sévères et le registre pour les cas non sévères (cf. Annexes)
- Un téléphone avec un réseau actif et une batterie chargée
- Les enveloppes de secours et le registre de la randomisation de secours

### Procédure de randomisation standard

La randomisation est effectuée par les infirmiers techniciens d'essai Clinique (TEC) de l'essai OptiMA lors de la visite d'inclusion (cf. POS 03). Afin de vérifier les critères d'inclusion, de non-inclusion, et les critères de randomisation, le TEC remplit le CRF INCL jusqu'à ce qu'il arrive à la partie randomisation.

Si le patient peut être randomisé, le TEC remplit alors le CRF RANDO :

- Code patient
- Date de randomisation
- Sévérité de la malnutrition,

Une fois ces deux fiches complétées, le TEC ouvre une session de randomisation sur la tablette de l'aire de santé dont il est responsable.

Il s'identifie en renseignant le nom d'utilisateur et le mot de passe puis il clique sur le bouton « Se connecter ».

*NB : dans cette image, on peut voir qu'il s'agit de la tablette de randomisation de l'aire de santé 2*

Dans le menu principal, 4 boutons sont proposés, pour effectuer une randomisation l'utilisateur clique sur « Randomiser un enfant ».





L'écran suivant présente 3 variables à renseigner : la date du jour, le numéro d'inclusion et le degré de la malnutrition de l'enfant à randomiser.

### Randomiser un enfant

Date du jour

Numéro d'inclusion

Sévérité de la malnutrition

**Demander le bras de traitement**

### Menu Utilisateur

**Randomiser un nouvel enfant**

**Consulter une randomisation**

**Synchroniser la base de randomisation**

**Modifier mot de passe**

Le TEC renseigne les 3 variables aux formats suivants :

- La date du jour : choix dans le calendrier (format automatique JJ/MM/AAAA)
- Le numéro d'identification OptiMA: AVV - MMM - E (où A, V, M et E sont des chiffres), les tirets apparaissent automatiquement, saisie des chiffres uniquement
- Le degré de sévérité de la malnutrition: sévère/non sévère dans un menu déroulant

Il clique sur le bouton "DEMANDER LE BRAS DE TRAITEMENT", qui va activer la randomisation

Une boîte de confirmation s'affiche, le TEC clique sur « Oui, je confirme »

#### Demande de confirmation

Voulez-vous vraiment randomiser cet enfant ?

[ANNULER](#) [OUI, JE CONFIRME](#)

Le résultat de la randomisation s'affiche. Le TEC relève le bras de traitement affiché : "Bras de traitement = Standard", ou "Bras de traitement = OptiMA" et le numéro de la randomisation.

#### Randomiser un enfant

Date du jour

Numéro d'inclusion

Sévérité de la malnutrition

**Demander le bras de traitement**

#### Resultat de la randomisation

Bras de randomisation : **Standard**  
 Numéro de randomisation : **7-2**

LE TEC complète ensuite le registre de Randomisation. Si l'enfant randomisé est un cas sévère, il enregistre l'enfant dans ce registre.

Nom de l'Aire de santé :		Etude OptiMA – République Démocratique du Congo		OPT-RDC_RANDO	
<b>CAS SEVERES</b>		<b>REGISTRE DE RANDOMISATION</b>		Version	
				1.0	27/06/2019
N° RANDO	DATE RANDO JJ / MM / AA	N° ID ENFANT	BRAS		COMMENTAIRES
_ _ _ - _	--/--/--	_ _ - _ _ - _	<input type="checkbox"/> OptiMA	<input type="checkbox"/> Standard	

Si l'enfant randomisé est un cas non sévère, le TEC enregistre l'enfant dans le registre dédié au cas non sévères.

Nom de l'Aire de santé :		Etude OptiMA – République Démocratique du Congo		OPT-RDC_RANDO	
<b>CAS NON SEVERES</b>		<b>REGISTRE DE RANDOMISATION</b>		Version	
				0.2	27/06/2019
N° RANDO	DATE RANDO jj / mm / aa	N° ID ENFANT	BRAS		COMMENTAIRES
_ _ _ - _	--/--/--	_ _ _ - _ _ _ - _	<input type="checkbox"/> OptiMA <input type="checkbox"/> Standard		

Dans les deux cas, le TEC renseigne scrupuleusement, le N° RANDO, la date de RANDO, le N° ID (= numéro d'inclusion) et le bras.

Le format du numéro de randomisation est un code à 4 chiffres : |\_|\_|\_|\_| - |\_|

Les trois premiers chiffres correspondent au numéro séquentiel de randomisation dans la liste de randomisation principale et le dernier chiffre correspond au degré de sévérité : 1 pour les cas sévères et 2 pour les cas non sévères.

**ATTENTION : il est très important de compléter les registres après chaque randomisation, car ils sont absolument nécessaires en cas de soucis de synchronisation.**

Si le TEC n'a pas pu noter le bras et le numéro de randomisation, il peut consulter une randomisation à partir du menu principal.

### Vérification de la liste des enfants randomisés

L'outil de randomisation numérique permet de vérifier la liste des derniers enfants randomisés. Depuis le menu utilisateur, cliquez sur le bouton



Alors s'affiche la page suivante, qui liste les 5 derniers enfants randomisés par strate de degré de malnutrition et un formulaire pour consulter individuellement une randomisation.

#### Consulter une randomisation

Numéro d'inclusion

#### - Randomisation de secours

**Consulter**

Sévère : derniers randomisés		
2	254-001-1	OptiMA
3	265-005-1	Standard
4	265-006-1	Standard
5	265-007-1	Standard
6	254-002-1	OptiMA

En cas de problème temporaire d'accès à l'outil électronique de randomisation installé sur la tablette, le TEC déclenche la randomisation de secours. Après avoir vérifié les critères d'inclusion, de non-inclusion, les critères de randomisation et après avoir rempli le CRF INCL jusqu'à la variable « Randomisation », le TEC appelle la responsable des activités recherche OptiMA-RDC basée à Kamuesha ou son représentant par téléphone pour informer de la situation.

La responsable recherche dispose au total de 8 tas d'enveloppe correspondant au 8 listes de randomisation de secours : deux par aire de santé. Pour chaque aire de santé donc, il est prévu deux tas d'enveloppe : un tas pour les cas sévères et un tas pour les cas non sévères. Il ne faut pas mélanger les tas d'enveloppes. Il faut impérativement qu'ils restent triés par aire, par strate de degré de sévérité de la malnutrition et par ordre séquentiel.

Non Sévère : derniers randomisés		
3	265-002-1	Standard
4	265-003-1	OptiMA
5	265-004-1	OptiMA
6	254-003-1	OptiMA
7	201-001-1	Standard

La responsable recherche (ou son représentant) demande au TEC le numéro identifiant et le degré de malnutrition de l'enfant à randomiser. Parmi les deux tas d'enveloppes de l'aire de santé concernée, elle prend dans celui qui correspond au degré de malnutrition de l'enfant à randomiser, la première enveloppe disponible. Elle ouvre l'enveloppe et indique au TEC le nom

du bras écrit sur le papier, ainsi que le numéro de randomisation.

Puis elle complète le registre de randomisation de secours : N° Rando de secours, la date, le N°ID de l'enfant et le bras.

Etude OptiMA – République Démocratique du Congo		OPT-RDC_RANDO	
<b>Registre DE RANDOMISATION de secours</b>		Version	
		1.0	28/06/2019

N° RANDO DE SECOURS	DATE RANDO jj / mm / aa	N° ID Enfant	BRAS	COMMENTAIRES
_ _ _ - _	--/--/--	_ _ _ - _ _ _ - _	<input type="checkbox"/> OptiMA	

			<input type="checkbox"/> Standard	
--	--	--	-----------------------------------	--

Elle remet le papier dans l’enveloppe, et stocke cette enveloppe à un autre endroit, où seront stockées toutes les enveloppes ouvertes.

Le numéro de randomisation de secours comporte 4 chiffres au format suivant :     -

Les trois premiers chiffres correspondent au numéro séquentiel de la liste de randomisation de secours concernée allant de 800 à 812 et le dernier chiffre correspond au degré de malnutrition.

Lorsque la tablette est de nouveau opérationnelle, le TEC reprend la randomisation standard sur l’outil de randomisation numérique.

### Complétude des supports écrits

Après chaque randomisation standard ou chaque randomisation de secours, le TEC complète le registre de randomisation concerné puis termine de compléter le CRF INCL en reportant le bras de randomisation et le numéro de la randomisation sur le CRF INCL.

Randomisation	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si randomisé, Bras d’affectation	<input type="checkbox"/> Standard	<input type="checkbox"/> OptiMA
Si randomisé, Numéro de randomisation	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/>	

Le TEC complète le bras, le numéro de randomisation, date et signe le CRF RANDO (cf. Annexes). La fiche est ensuite classée dans le classeur de randomisation dans l’ordre de randomisation, Si c’est un cas sévère, le CRF rando complété et signé est classé dans le classeur dédié à la randomisation des cas sévères. Si c’est un cas non sévère, le CRF rando complété et signé est classé dans le classeur dédié à la randomisation des cas non sévères.

Il précise également sur la fiche thérapeutique et la carte participant le bras alloué à l’enfant.

#### - Synchroniser les données de randomisation sur le serveur distant

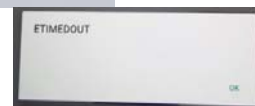
De retour au bureau de Kamuesha, chaque TEC veille à synchroniser les randomisations effectuées pendant la journée sur le serveur. Après s’être assuré que la connexion internet est activée, cliquez sur le bouton



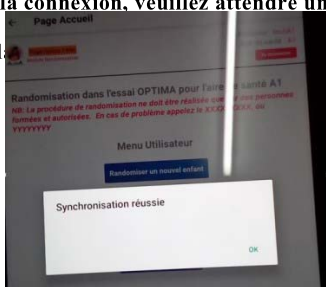
Si tout est ok, la synchronisation démarre.



**NB : La synchronisation peut prendre un peu plus de temps en fonction de la qualité de la connexion ou la quantité de données à synchroniser. Il faut donc laisser le processus aller jusqu’à son terme. Si vous recevez des messages d’erreurs comme celui-ci, dus à la lenteur de la connexion, veuillez attendre une minute environ et essayez à nouveau**



Si la synchronisation échoue, le message suivant apparaît



Si les problèmes de synchronisation persistent, il faut contacter le développeur [yao.cyrille@pacci.ci](mailto:yao.cyrille@pacci.ci), en mettant en copie la chef de projet [cecile.cazes@coral.alima.ngo](mailto:cecile.cazes@coral.alima.ngo)

### Cas où une tablette est définitivement inutilisable :

Si l'accès à l'outil de randomisation numérique sur la tablette initiale est définitivement inaccessible (tablette volée ou cassée par exemple) ou si l'application est désinstallée par erreur, la responsable recherche informe le centre de méthodologie et de gestion. Puis après aval du centre de méthodologie et de gestion, elle installe sur une nouvelle tablette l'outil de randomisation avec les tables de l'aire de santé concernée, en appliquant le système de secours (c'est-à-dire qu'on installe la base de randomisation à partir de tables existantes, voir partie IV du guide de l'application de randomisation).

Une fois l'outil installé sur la nouvelle tablette, elle procède si nécessaire avec l'aide du TEC et avec les deux registres de randomisation de l'aire de santé concernée comme outil de référence au rattrapage manuel des randomisations qui n'avaient pas été synchronisées sur le serveur à partir de l'ancienne tablette. Il est nécessaire de faire ce rattrapage éventuel des randomisations qui ont eu lieu depuis la synchronisation, avant toute nouvelle randomisation.

Pour faire ce rattrapage, dans chaque strate de sévérité

- Consulter une randomisation afin de noter dans chaque strate de sévérité le numéro du dernier patient synchronisé.
- Comparer ce numéro avec le dernier patient noté dans le registre :

O S'il s'agit du même numéro alors aucun patient n'a été randomisé depuis la synchronisation, il n'y a pas de rattrapage à faire, on peut randomiser de nouveau.

O S'il s'agit d'un numéro différent alors au moins un patient a été randomisé depuis la synchronisation, il faut rattraper ces randomisations avant de randomiser de nouveau. Faire les randomisations nécessaires de rattrapage avec l'application jusqu'à ce que le dernier patient randomisé selon la liste de l'application soit concordant avec le dernier patient noté dans le registre. Quand on a terminé les rattrapages, on peut randomiser de nouveau.

O Les randomisations de rattrapage sont réalisées par le TEC en présence de la responsable recherche (ou son représentant) pour avoir un double contrôle avant de lancer une randomisation de rattrapage.

## Annexe 18 Les profils de postes de l'équipe recherche

- **Le poste du/de la chef(fe) de projet scientifique international** (*poste occupé par l'auteur*)

Le chef de projet scientifique est responsable de la coordination de la préparation, du lancement, du suivi et de la valorisation de/des étude(s) dont il est en charge. Il assure le bon déroulement de l'étude depuis sa conception jusqu'à son terme. Il/elle est également chargée de la conception, de la mise en œuvre et du suivi d'études ancillaires.

Elle/Il collabore et a un rôle essentiel dans la coordination des différentes phases de/des études dont il est en charge avec les investigateurs principaux, les investigateurs associés, le centre de méthodologie et de gestion MEREVA/PACCI, l'équipe de coordination pays, l'équipe de coordination générale d'ALIMA, les bailleurs, les partenaires impliqués ou associés à l'étude, l'équipe du projet régulier ALIMA et l'équipe recherche sur site.

Il/elle encadre directement le/la chef de projet recherche national de l'étude du projet régulier, le gestionnaire de base de données et selon l'organigramme du projet les autres membres de l'équipe recherche du projet.

Il/elle encadre de façon indirecte selon l'organigramme du projet, le travail des moniteurs d'essai cliniques, les techniciens de la recherche, opérateurs de saisie et autres membres de l'équipe recherche du projet.

### Responsabilités principales lors de la phase de préparation de l'étude

- ✓ Réaliser la conception de l'étude incluant la définition des objectifs, le choix du schéma d'étude et la méthodologie à mettre en œuvre, en collaboration avec les investigateurs de l'étude ;
- ✓ Justifier scientifiquement l'étude avec une recherche bibliographique ;
- ✓ Prévoir un plan d'analyse statistique ;
- ✓ Rédaction du protocole de l'étude et conception du questionnaire de l'étude ;
- ✓ Organiser la mise en place de la collecte, le transfert des données et le contrôle des données
- ✓ Elaboration des outils de recueils de données sources ;
- ✓ Participation à la conception des outils numériques de recueils de données numériques et de la base de données ;
- ✓ Conception des procédures opératoires standardisés, du plan de monitoring des données ;
- ✓ Elaboration des outils de gestion de projet : chronogramme, organigramme, répartition des tâches, profils de poste de l'équipe de recherche
- ✓ Estimation des besoins RH, logistiques, médicaux pour le bon déroulement de l'étude
- ✓ Organiser le plan de formation des acteurs de l'étude ;
- ✓ Conception des modules de formation de la recherche pour l'équipe sur site : application du protocole, respect des procédures ;
- ✓ Mise en place des instances de coordination de suivi de l'étude, organisation et diffusion des compte-rendu des réunions : comité de pilotage, réunion projet, comité de suivi national ;
- ✓ Organisation des comités de suivi, rédaction et diffusion des compte-rendu ;
- ✓ Coordonne et réalise le suivi des démarches réglementaires et administratives de la mise en place de l'étude selon les réglementations françaises et des pays où se déroule la recherche (comité d'éthique, autorités nationales, déclaration de la base de données, importation et exportation des prélèvements, déclaration sur le registre des essais, assurance...);
- ✓ Participation au suivi financier, aux rapports adressés aux bailleurs ;
- ✓ Participation à la préparation du comité scientifique, comité scientifique indépendant, réunion avec les bailleurs ;
- ✓ Visite de préparation : effectue des visites de préparation sur site, rencontre les parties prenantes ;
- ✓ Assure une communication régulière de l'état d'avancement aux différents acteurs ;
- ✓ S'assurer de la préparation des sites de l'étude, des bonnes conditions d'accueil des participants et des bonnes conditions de travail du personnel impliqué dans l'étude.

### Responsabilités principales lors de la phase active de l'étude

- ✓ Assure le suivi global de l'étude durant la phase de recrutement et de suivi des participants ;
- ✓ S'assure du respect du protocole, des procédures, des bonnes pratiques cliniques, du circuit des données, du respect calendrier global de l'étude et propose des réajustements si nécessaires ;
- ✓ Assurer le suivi des déclarations des effets indésirables graves ;
- ✓ Supervise la gestion des données / informations (recueil, saisie, analyse, diffusion, archivage)
- ✓ Coordonne le monitoring des données ;
- ✓ Coordonne et anime les réunions « projet », les comités de pilotage, rédaction et diffusion des comptes rendus (comité de pilotage, conseil scientifique, comité indépendant, réunion investigateur pays, ...);
- ✓ S'assurer que les activités de recherche et les activités opérationnelles sont organisées de façon à assurer leur bon déroulement respectif ;

- ✓ S'assurer de la disponibilité et des bonnes conditions de stockage du traitement nutritionnel et des médicaments ;
- ✓ S'assurer du respect des aspects règlementaires et éthiques de l'étude (consentement, notice d'information, confidentialité des données recueillies) ;
- ✓ Effectue régulièrement des visites de suivi sur sites ;
- ✓ Participe à l'analyse et à la gestion budgétaire ;
- ✓ Elabore le plan d'analyse de l'étude et coordonne sa validation ;
- ✓ Rédiger des rapports sur l'état d'avancement de l'étude et du monitoring national.

#### Responsabilités principales lors de la phase de valorisation de l'étude

- ✓ Participe à la valorisation scientifique lors des conférences, congrès, ateliers scientifiques ;
- ✓ Effectue les analyses de l'étude ou y participe ;
- ✓ Prépare les supports de présentations des études : power point, poster, abstracts... ;
- ✓ Rédige les manuscrits des articles scientifiques et coordonne la soumission des versions finales aux revues scientifiques pour publication des résultats.

Autres : responsable ou participe à la préparation, au suivi et à la valorisation des études ancillaires.

#### • Le poste de chef(fe) de projet recherche national

Sa mission est de coordonner la mise en place et le bon déroulement de l'étude jusqu'à son terme en collaboration avec l'ensemble de l'équipe opérationnelle du projet d'urgence (médicale, logistique, administrative) d'ALIMA sur les sites de l'étude et avec l'équipe de recherche internationale. Elle/Il rend compte au Coordinateur du projet d'urgence ALIMA. Elle/Il est sous la responsabilité technique du Chef de projet scientifique international. Il/elle collabore avec les autres départements du projet, l'équipe recherche nationale et internationale et l'équipe de la mission RDC en général.

Ses activités principales sont les suivantes :

#### La mise en œuvre des activités de recherche :

- ✓ S'assurer de la préparation des sites de l'étude, des bonnes conditions d'accueil des sujets et des bonnes conditions de travail du personnel impliqué dans l'étude ;
- ✓ Organiser et assurer le recrutement des techniciens d'étude cliniques ;
- ✓ Organiser le plan de formation des acteurs de l'étude ;
- ✓ Participer avec le chef de projet international ou réaliser les formations nécessaires à la mise en œuvre de l'étude : application du protocole, respect des procédures ;
- ✓ Planifier les visites de pré-inclusions dans les villages, les visites d'inclusions et de suivi au niveau des centres de santé participant à l'étude et les visites de suivi mensuelles dans les villages ;
- ✓ S'assurer du respect du calendrier global de l'étude ;
- ✓ S'assurer de la disponibilité et des bonnes conditions de stockage du traitement nutritionnel et des médicaments en collaboration avec le responsable médical et le gestionnaire de la pharmacie du projet ;
- ✓ Organiser la mise en place de la collecte, le transfert des données et le contrôle des données ;
- ✓ S'assurer du respect des aspects règlementaires et éthiques de l'étude (consentement, notice d'information, confidentialité des données recueillies).

#### Le suivi de l'étude :

- ✓ Coordonner l'équipe recherche du projet et se coordonner avec les autres départements de l'équipe ALIMA (logistique, administrative et médicale) ;
- ✓ S'assurer du respect du protocole, des procédures et des bonnes pratiques cliniques ;
- ✓ Organiser les visites de sites, les réunions et les formations des acteurs ;
- ✓ S'assurer que les activités de recherche et les activités opérationnelles sont organisées de façon à assurer leur bon déroulement respectif ;
- ✓ Contribuer et veiller à la mutualisation des ressources matérielles, médicales, et ressources humaines déployées sur le projet pour les activités de recherche ;
- ✓ Se coordonner autant que possible avec les autres départements du projet (log, admin, méd) pour assurer la bonne intégration des activités de recherche au sein de l'ensemble du projet par ALIMA sur le site ;
- ✓ Prévoir avec le département logistique que le matériel bureautique, les supports nécessaires au recueil de données, le parc informatique, le réseau internet soient disponibles et fonctionnels tout au long de l'étude ;
- ✓ Superviser la gestion des données / informations (recueil, saisie, analyse, diffusion, archivage) ;
- ✓ Assurer le suivi des déclarations des effets indésirables graves ;
- ✓ Participer à l'élaboration du plan de monitoring (Chronogramme, activités, plan de rapport...) ;
- ✓ Superviser le monitoring réalisé sur sites et rédiger le rapport de monitoring national ;
- ✓ Suivre la résolution des requêtes ;

- ✓ Coordonner et animer les réunions « recherche » du projet, rédiger et diffuser les comptes rendus au coordinateur projet et au chef de projet international ;
- ✓ Assurer l'analyse et la gestion budgétaire des activités de recherche en collaboration avec le service administratif et financier ;
- ✓ Participer à la valorisation scientifique ;
- ✓ Rédiger des rapports sur l'état d'avancement de l'étude et du monitoring national.

Participer à la conception, à la mise en œuvre des études ancillaires

- ✓ Elaboration (ou participation) du protocole et des procédures d'études ancillaires.

• **Le poste de Moniteur d'Etude Clinique (MEC)**

Sa mission est de participer au suivi de la mise en place de l'étude conformément au protocole, aux procédures, aux Bonnes Pratiques Cliniques et assure le monitoring de l'étude en collaboration avec PACCI. Elle/Il rend compte au chef de projet recherche national. Elle/Il collabore avec le/la chef(fe) de projet scientifique international, l'équipe recherche nationale et internationale et l'équipe de la mission RDC en général.

Ses activités principales sont les suivantes :

Contribuer à la mise en place et au bon déroulement de l'étude :

- ✓ Assurer la former, avec le/la chef(fe) de projet recherche national, les équipes cliniques sur le protocole et les procédures de l'étude (participation aux visites d'ouvertures des sites, suivi des sites...) ;
- ✓ Contribuer à la préparation des procédures spécifiques de l'étude ;
- ✓ Faire le suivi du respect du protocole et des procédures de l'étude ;
- ✓ Veiller au respect du chronogramme des visites de pré-inclusion, dans les villages, les visites d'inclusions et de suivi au niveau des centres de santé participant à l'étude et les visites de suivi mensuelles dans les villages ;
- ✓ Participer à l'élaboration des outils de collecte des données et faciliter l'appropriation de ces outils par les équipes cliniques ;
- ✓ Réaliser les visites de mise en place, de monitoring des centres ;
- ✓ S'assurer de la mise en place et du suivi des documents essentiels de l'étude dans les sites cliniques ;
- ✓ Veiller au respect des procédures et du protocole ;
- ✓ S'assurer que le calendrier protocolaire est respecté pour chaque patient ;
- ✓ Respecter la confidentialité et les bonnes pratiques cliniques ;
- ✓ Participer à la gestion des intrants nutritionnels et des stocks de médicaments.

Assurer le monitoring de l'étude :

- ✓ Vérifier le respect des critères d'inclusion et de non-inclusion ;
- ✓ Vérifier le respect du plan de monitoring ;
- ✓ Participer aux rapports de monitoring ;
- ✓ S'assurer de la complétude et de la qualité des données ;
- ✓ Participer à la résolution des requêtes ;
- ✓ Vérifier la notification et le suivi des Evénements Indésirables Graves selon la procédure ;
- ✓ Suivre et mettre à jour du classeur investigateur.

Participer au travail d'équipe :

- ✓ Partager les informations relatives au suivi de l'étude ;
- ✓ Participer activement aux réunions de coordination des activités recherche et de l'équipe projet ;
- ✓ Participer aux formations proposées par l'étude.

• **Le poste d'Infirmier (e) Technicien (ne) d'étude clinique (TEC)**

Sa mission est de coordonner la mise en place et le bon déroulement de l'étude jusqu'à son terme en collaboration avec l'ensemble de l'équipe opérationnelle du projet d'urgence (médicale, logistique, administrative) d'ALIMA sur les sites de l'étude et avec l'équipe de recherche internationale. Elle/Il rend compte au Moniteur d'essai clinique. Elle/Il collabore avec les agents des centres de santé, relais communautaires et les Equipes recherche, projet et mission.

Ses activités principales sont les suivantes :

Aider à la conduite de l'étude dans les centres

- ✓ Participer aux réunions de mise en place de l'essai (formations au protocole, aux procédures et aux BPC)
- ✓ Participer à l'organisation de l'étude dans son aire de santé d'affectation
- ✓ Respecter les critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude et réaliser la pré-inclusion dans les villages
- ✓ Remplir les différents registres nécessaires pour le suivi et le monitoring des données
- ✓ Suivre l'application des procédures de l'étude

- ✓ Tenir un fichier de suivi des patients inclus et suivis par villages et au niveau du centre de santé
- ✓ Préparer les visites des patients, en s'assurant que les infirmiers consultants ont les fiches nécessaires pour la visite concernée
- ✓ S'assurer que le patient a réalisé les visites et a reçu le traitement selon son bras d'allocation
- ✓ Veiller à la déclaration des événements indésirables graves (EIG)
- ✓ S'assurer que les fiches thérapeutiques sont bien remplies, sinon aller chercher les renseignements manquants auprès de la personne qui a rempli les fiches
- ✓ Se former sur l'utilisation de l'outil informatique de saisie des données de l'étude
- ✓ Réceptionner les documents à saisir (registre des pré-inclusions, carte participant, fiches thérapeutiques, ...)
- ✓ Saisir les données de l'étude à partir de ces documents
- ✓ Maintenir la bonne tenue des dossiers, du registre des patients inclus dans l'étude
- ✓ Organiser le planning des visites de l'étude dans son centre de santé
- ✓ Organiser avec les relais communautaires, la recherche des 2<sup>e</sup> absences et des perdus de vue, les visites de suivi mensuelles dans les villages
- ✓ Participer aux demandes de vérifications des données
- ✓ Participer à la transmission des dossiers patients scannés en veillant à l'anonymat
- ✓ Répondre aux demandes de correction sous la responsabilité du moniteur d'essai clinique.
- ✓ Préparer et participer à l'archivage des données à la fin de l'essai
- ✓ Respecter la confidentialité et les bonnes pratiques cliniques relatives aux essais cliniques

Pour chaque poste une section sur les expériences et les compétences requises en terme de savoir-faire, savoir être et formation est a été détaillé sur le profil de poste.



**Annexe 19 Facteurs associés au critère de jugement principal « favourable outcome at 6 months », N=896**

<b>Favourable outcome at 6 month</b>		<b>Yes n(%)</b>	<b>OR univariable</b>	<b>p value</b>	<b>OR multivariable</b>	<b>p value</b>
Arm	Standard	282/450 (63.2)	-	0.0039	-	0.0016
	OptiMA	325/446 (72.2)	1.51 (1.14-2.01, p=0.004)		1.59 (1.19-2.13, p=0.002)	
MUAC at inclusion (mm)	<115 or oedema	202/312 (64.7)	-	0.1614	-	0.0.19
	115-124	405/584 (69.3)	1.23 (0.92-1.65, p=0.160)		1.49 (1.07-2.08, p=0.019)	
Arm and MUAC category at inclusion (mm)	OptiMA <115 or oedema	108/154 (70.1)	-	0.0164	-	
	Standard <115 or oedema	94/158 (59.5)	0.63 (0.39-1.00, p=0.050)		-	
	Standard 115-124	188/288 (65.3)	0.80 (0.52-1.22, p=0.302)		-	
	OptiMA 115-124	217/296 (73.3)	1.17 (0.76-1.79, p=0.475)		-	
Acute malnutrition degree at inclusion	MAS	263/398 (66.1)	-	0.3408	-	
	MAM	344/498 (69.1)	1.15 (0.87-1.52, p=0.341)		-	
Arm and Acute malnutrition degree	OptiMA and MAM	187/252 (74.2)	-	0.0232		
	OptiMA and SAM	138/198 (69.7)	0.80 (0.53-1.21, p=0.289)		-	
	Standard and SAM	125/200 (62.5)	0.58 (0.39-0.87, p=0.008)		-	
	Standard and MAM	157/246 (63.8)	0.61 (0.42-0.90, p=0.012)		-	
Age at inclusion (months)	Mean (SD)	21.0 (12.8)	1.01 (1.00-1.02, p=0.112)	0.1091	-	
	[24,59]	227/328 (69.2)	-	0.4761	-	0.507
	[6,24)	380/568 (66.9)	0.90 (0.67-1.20, p=0.477)		0.90 (0.66-1.22, p=0.508)	
Sex	Male	298/446 (66.8)	-	0.5535	-	0.507
	Female	309/450 (68.7)	1.09 (0.82-1.44, p=0.554)		1.10 (0.83-1.48, p=0.507)	
Nutritional oedema at inclusion	Yes	58/78 (74.4)	-	0.1828	-	
	No	549/815 (67.1)	0.70 (0.41-1.17, p=0.193)		-	
WHZ at inclusion	<-3	128/194 (66.0)	-	0.3631	-	
	[-3,-2)	189/292 (64.7)	0.95 (0.64-1.38, p=0.776)		-	
	>=-2	232/332 (69.9)	1.20 (0.82-1.74, p=0.353)		-	
HAZ at inclusion (mm)	<-3	250/384 (65.1)	-	0.1436	-	
	>=-3	357/512 (69.7)	1.23 (0.93-1.64, p=0.143)		-	
WAZ at inclusion (mm)	<-3	263/408 (64.5)	-	0.1122	-	

	>=3	286/410 (69.8)	1.27 (0.95-1.70, p=0.107)	-	-
	Oedema	58/78 (74.4)	1.60 (0.94-2.82, p=0.093)	-	-
Study site	Mutumba	205/288 (71.2)	-	0.0016	0.0005
	Katalayi	197/267 (73.8)	1.14 (0.78-1.66, p=0.493)	-	1.29 (0.88-1.90, p=0.194)
	Mukambu	108/184 (58.7)	0.58 (0.39-0.85, p=0.005)	-	0.57 (0.38-0.86, p=0.007)
	Katshimu	97/157 (61.8)	0.65 (0.43-0.99, p=0.043)	-	0.69 (0.45-1.06, p=0.090)
Distance from home	<15 km	541/799 (67.7)	-	0.9474	-
	>14 km	66/97 (68.0)	1.02 (0.65-1.61, p=0.947)	-	-
Mother's age§	Mean (SD)	27.2 (7.3)	1.00 (0.98-1.02, p=0.858)	0.8578	-
Mother's delivery	Mean (SD)	4.4 (2.6)	0.99 (0.94-1.04, p=0.648)	0.6483	-
Birth order	Mean (SD)	3.8 (2.3)	0.98 (0.92-1.04, p=0.554)	0.5545	-
Literacy	Illiterate	518/781 (66.3)	-	0.0147	-
	Primary or more	89/115 (77.4)	1.74 (1.11-2.81, p=0.019)	-	-
Breastfeeding	Yes	380/581 (65.4)	-	0.0405	-
	No	227/315 (72.1)	1.36 (1.01-1.84, p=0.042)	-	-
Malaria rapid test	Positive	324/468 (69.2)	-	0.5885	-
	Negative	249/369 (67.5)	0.92 (0.69-1.24, p=0.588)	-	-
Hospitalized during follow-up	Never	575/821 (70.0)	-	<0.0001	<0.0001
	At least one	32/75 (42.7)	0.32 (0.20-0.51, p<0.001)	-	0.39 (0.23-0.65, p<0.001)
Recovered at 12 weeks maximum	Yes	483/670 (72.1)	-	<0.0001	-
	No	124/226 (54.9)	0.47 (0.34-0.64, p<0.001)	-	-
RUTF received during follow-up	RUTF never received	139/208 (66.8)	-	0.7468	-
	RUTF received	468/688 (68.0)	1.06 (0.76-1.46, p=0.746)	-	-
ASPE received during follow-up	No	548/802 (68.3)	-	0.2802	-
	Yes	59/94 (62.8)	0.78 (0.50-1.23, p=0.276)	-	-
RUTF or RUSF or both received during follow-up	Yes	518/765 (67.7)	-	0.9591	-
	No	89/131 (67.9)	1.01 (0.68-1.51, p=0.959)	-	-

SAM= severe acute malnutrition according WHO definition (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema); MAM = MUAC [115-124] and WHZ≥-3 and no oedema. RUTF=ready to use therapeutic food.RUSF=ready to use supplementary food. MUAC, mid-upper-arm circumference. WHZ, weight for-height Z score. WAZ, weight-for-age Z score. HAZ, height-for-age Z score.

§ 4 NA

**Annexe 20 Tableau combiné de l'analyse univariée et multivariée (Modèle 1 et Modèle 2) sur la récupération nutritionnelle à 12 semaines maximum, ITT set, N=896**

Nutritional improvement at 12 weeks post inclusion maximum		Yes n (%)	OR univariable	Value	OR multivariable	Pvalue
Arm	Standard	284 (42.4)	-	<0.001		
	OptiMA	386 (57.6)	3.44 (2.49-4.80, p<0.001)			
<b>Arm and Acute mal-nutrition (AM) degree</b>	OptiMA and SAM	159 (23.7)	-	<0.0001	-	<0.0001
	Standard and SAM	157 (23.4)	0.89 (0.55-1.45, p=0.65)		0.91 (0.53-1.56, p=0.734)	
	OptiMA and MAM	227 (33.9)	2.23 (1.30-3.86, p=0.003)		1.98 (1.08-3.68, p=0.029)	
	Standard and MAM	127 (19.0)	0.26 (0.16-0.39, p<0.0001)		0.14 (0.09-0.24, p<0.001)	
Age at inclusion (months)	Mean (SD)	21.2 (13.1)	1.02 (1.01-1.03, p=0.004)	0.006		
<b>Age at inclusion, months</b>	[24,59]	257 (38.4)	-	0.079	-	0.133
	[6,24)	413 (61.6)	0.74 (0.53-1.01, p=0.062)		0.73 (0.51-1.09, p=0.131)	
<b>Sexe</b>	Male	342 (51.0)	-	0.233		0.084
	Female	328 (49.0)	0.82 (0.60-1.11, p=0.192)			
Acute malnutrition at inclusion	Non MAS	354 (52.8)	-	0.007		
	MAS	316 (47.2)	1.57 (1.15-2.14, p=0.005)			
MUAC category and oedema at inclusion	[115-124]	433 (64.6)	-	0.560		
	<115 or oedema	237 (35.4)	1.10 (0.80-1.52, p=0.551)			
Nutritional oedema at inclusion	No	595 (89)	-	<0.001		
	Yes	75 (11)	1.57 (1.12-2.22, p=0.008)			
Weight for height Z score at inclusion (mm)	<-3	134 (20.0)	-	0.444		
	[-3;<-2)	285 (42.5)	0.77 (0.49-1.17, p=0.227)			
	>=-2	251 (37.5)	0.75 (0.48-1.16, p=0.198)			
<b>Height for Age Z at inclusion</b>	<-2	438 (65.4)	-	0.012		0.0109
	>=-2	232 (34.6)	1.57 (1.12-2.22, p=0.009)			
Weight for age Z score at inclusion (mm)	<-2	496 (74.0)	-	<0.001		
	>=-2	99 (14.8)	1.28 (0.84-2.02, p=0.266)			
	Oedema	75 (11.2)	9.73 (3.58-40.03, p<0.001)			
<b>Study site</b>	Mutumba	236 (35.2)	-	0.010		0.131
	Katalayi	189 (28.2)	0.53 (0.36-0.79, p=0.002)			

	Mukambu	130 (19.4)	0.53 (0.34-0.82, p=0.004)		0.65 (0.39-1.09, p=0.10)	
	Katshimu	115 (17.2)	0.60 (0.38-0.96, p=0.033)		0.87 (0.51-1.50, p=0.61)	
<b>Distance from village</b>	<15 km	618 (92.2)	-	<0.001	-	<0.0001
	>14 km	52 (7.8)	0.34 (0.22-0.52, p<0.001)		0.20 (0.12-0.34, p<0.001)	
Mother's age §	Mean (SD)	27.6 (7.2)	1.03 (1.01-1.05, p=0.012)	0.017	-	
Mother's delivery	Mean (SD)	4.6 (2.6)	1.07 (1.01-1.14, p=0.031)	0.042	-	
Birth order	Mean (SD)	3.9 (2.3)	1.07 (1.00-1.14, p=0.065)	0.080	-	
Literacy	Illiterate	575 (85.8)	-	0.045	-	
	Primary or more	95 (14.2)	1.70 (1.05-2.90, p=0.040)		-	
Malaria rapid test	Negative	289 (43.1)	-	0.082	-	
	Not realised	39 (5.8)	0.54 (0.30-0.99, p=0.042)		-	
	Positive	342 (51.0)	0.75 (0.54-1.03, p=0.081)		-	
<b>Hospitalisation</b>	At least one	21 (3.1)	-	<0.001	-	<0.0001
	Never	649 (96.9)	7.26 (4.25-12.77, p<0.001)		13.41 (7.24-25.52, p<0.001)	
<b>Success at 6 months</b>	Yes	483 (72.1)	-			
	No	187 (27.9)	0.47 (0.34-0.64, p<0.001)	<0.001		
RUTF eligible at inclusion	Yes	543 (81.0)	-		-	
	No	127 (19.0)	0.21 (0.15-0.29, p<0.001)		-	
RUTF received	RUTF received	551 (82.2)	-	<0.001	-	
	RUTF never received	119 (17.8)	0.30 (0.22-0.42, p<0.001)		-	
<b>RUSF received</b>	No	628 (93.7)	-	<0.001	-	
	Yes	42 (6.3)	0.22 (0.14-0.35, p<0.001)		-	
RUTF or RUSF received	Yes	590 (88.1)	-	<0.001	-	
	No	80 (11.9)	0.42 (0.29-0.62, p<0.001)		-	
RUTF treatment duration (days)	[0,14]	121 (18.1)	-	<0.001	-	
	(14,64]	502 (74.9)	12.20 (7.96-19.11, p<0.001)		-	
	(64,280]	47 (7.0)	0.42 (0.27-0.65, p<0.001)		-	

**Justification :** L'accès au traitement de la malnutrition aiguë reste faible dans le monde. Les programmes nutritionnels actuels, sous financés, prennent en charge les cas de malnutrition aiguë sévère et de malnutrition aiguë modérée, séparément, en utilisant différents traitements avec un dosage non optimal. Nous avons évalué une stratégie simplifiée basée sur un programme unique, utilisant un seul traitement pour tous les enfants pris en charge.

**Méthodologie :** Nous avons mené un essai contrôlé randomisé ouvert, de non-infériorité, en République démocratique du Congo. Des enfants âgés de 6 à 59 mois souffrant de malnutrition aiguë présentant un périmètre brachial (PB) < 125mm ou des œdèmes nutritionnels, ont été randomisés (1:1), soit vers le protocole standard (un programme pour la malnutrition aiguë sévère utilisant des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi [ATPE] avec une dose croissante en fonction du poids et d'autres aliments supplémentaires prêts à l'emploi [ASPE] à dose fixe pour la malnutrition aiguë modérée), soit vers le protocole OptiMA (un seul programme pour la malnutrition aiguë sévère et modérée utilisant les ATPE à une dose décroissante en fonction du PB et du poids). Le critère de jugement principal était une issue favorable à 6 mois, définie par les critères suivants : le fait d'être en vie, de ne pas souffrir de malnutrition aiguë et sans rechute pendant la période d'observation de 6 mois. La randomisation était stratifiée sur les critères de sévérité de la maladie pour le critère de jugement secondaire prioritaire. La guérison était définie par la combinaison des critères suivants: un minimum de 4 semaines de traitement, une température axillaire < 37,5°C, absence d'œdèmes nutritionnel et amélioration anthropométrique ( $PB_{\geq}$  à 125 mm ou un indice poids pour taille ( $P/T$ )  $\geq$  -1.5 zscore) ; et mesurée au cours des 6 mois de suivi parmi les enfants avec un  $PB < 115$  mm ou des œdèmes nutritionnels ou un indice  $P/T < -3$  zscore à l'inclusion. Ces deux critères de jugement ont été analysés en intention de traiter (ITT) (tous les enfants) et en per-protocole (PP) (participants à qui l'on avait prescrit au moins 4 semaines d'ATPE, qui avaient reçu au moins 90 % de la quantité totale d'ATPE qu'ils étaient censés recevoir conformément au protocole, ou à qui l'on avait prescrit des ASPE pendant au moins 4 semaines [c'est-à-dire au moins 28 sachets d'ASPE], et qui avaient un intervalle maximal entre deux visites de 6 semaines au cours des 6 mois de suivi dans l'essai). Ces deux analyses de non-infériorité (marge de 10%) devaient être suivies d'une analyse de supériorité (marge 0%) si la non-infériorité était conclue.

**Résultats :** Entre le 22 juillet 2019 et le 20 janvier 2020, 997 enfants ont été randomisés ; 896 ont été inclus dans l'analyse en ITT pour l'analyse du critère de jugement principal : 282/446 (63%) enfants dans le groupe standard et 325/450 (72 %) enfants dans le groupe OptiMA ont présenté une issue favorable (différence -9-0 %, IC95 % -15-9 à -2-0). Dans le groupe standard, 315/446 (71%) enfants ont été traités avec un total de 45 637 sachets d'ATPE ou d'ASPE prescrits [12 753 USD] comparé à 450/450 (100%) enfants traités avec 37 035 [10 374 USD] sachets d'ATPE dans le groupe OptiMA. 482 enfants avec une malnutrition aiguë sévère ont été inclus dans l'analyse en ITT du critère de jugement principal secondaire: 234/240 (98%) enfants du groupe standard et 231/242 (96%) enfants du groupe OptiMA ont guéris (différence 2-0%, IC 95% -2-0% à 6-4%). La quantité d'ATPE prescrite dans le groupe standard était inférieure de 31% par rapport au groupe standard. Les analyses de non-infériorité en per-protocole ont montré des résultats similaires pour les deux critères de jugements.

**Conclusion :** Cet essai de non-infériorité montre que le traitement des enfants présentant un PB inférieur à 125 mm ou des œdèmes nutritionnels, avec une stratégie de diminution du dosage des ATPE au fur et à mesure que le PB et le poids augmentent, est supérieur au protocole standard en République Démocratique du Congo et non-inférieur chez les cas sévères. Ces résultats démontrent la sécurité et les avantages d'une approche qui pourrait augmenter considérablement l'accès au traitement pour des centaines de milliers d'enfants souffrant de malnutrition aiguë en Afrique subsaharienne.

**Mots clés :** malnutrition aiguë, malnutrition aigüe sévère, malnutrition aigüe modérée, ATPE, ASPE, périmètre brachial, Afrique

---

**Background:** Global access to acute malnutrition treatment is low and underfunded. Different programmes using different nutritional products with a sub-optimal dosage manage severe and moderate acute malnutrition separately. We aimed to assess whether integrating severe and moderate acute malnutrition treatment into one programme, using a single nutritional product and reducing the dose as the child improves, could achieve similar or higher individual efficacy, increase access to treatment and minimise costs compared with the current programmes.

**Methods:** We conducted an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial in the Democratic Republic of the Congo. Acutely malnourished children aged 6–59 months with a mid-upper-arm circumference (MUAC) of less than 125 mm or with oedema were randomly assigned (1:1), to either the current standard strategy (one programme for severe acute malnutrition using ready-to-use therapeutic food [RUTF] at an increasing dose as weight increased, another for moderate acute malnutrition using a fixed dose of ready-to-use supplementary food [RUSF]) or to the OptiMA strategy (a single programme for both severe and moderate acute malnutrition using RUTF at a decreasing dose as MUAC and weight increased). The primary endpoint was a favourable outcome at 6 months, defined as being alive, not acutely malnourished as per the definition applied at inclusion, and with no further episodes of acute malnutrition throughout the 6-month observation period. Randomisation was stratified on the severity criteria of the disease for the main secondary endpoint. Recovery was defined as a combination of the following criteria for two consecutive weeks after a minimum of 4 weeks' treatment: axillary temperature less than 37.5°C, absence of bipedal oedema and anthropometric improvement (MUAC of 125 mm or larger or WHZ of -1.5 or higher); measured over 6 months among children with a MUAC of less than 115 mm or a weight-for-height z-score (WHZ) of less than -3 or bipedal oedema. These two endpoints were analysed in the intention-to-treat (ITT) (all children) and per-protocol (PP) populations (participants who had a minimum prescription of 4 weeks' RUTF, received at least 90% of the total amount of RUTF they were supposed to receive as per the protocol, or were prescribed RUSF rations for a minimum of 4 weeks [ie, minimum of 28 RUSF sachets], and had a maximum interval of 6 weeks between any two visits in the 6-month follow-up). The non-inferiority analysis (margin 10%) was to be followed by a superiority analysis (margin 0%) if non-inferiority was concluded.

**Findings:** Between July 22, 2019 and Jan 20 2020, 997 children were randomly assigned; 896 were analysed in ITT for the primary endpoint: 282 (63%) of 446 children in the standard group and 325 (72%) of 450 children in the OptiMA group had a favourable outcome (difference -9.0%, 95% CI -15.9 to -2.0). In the standard group, 315/446 (71%) children were treated with 45,637 sachets of RUTF or RUSF [USD 12,753] compared to 450/450 (100%) children treated with 37,035 [USD 10,374] sachets of RUTF in the OptiMA group. 482 children were included in the ITT analysis of the primary secondary endpoint: 234/240 (98%) children in the standard group and 231/242 (96%) children in the OptiMA group recovered (difference 2-0%, 95% CI -2-0% to 6-4%) even though RUTF total amount provided in the OptiMA group was 31% less. Per-protocol analyses showed similar results for both main endpoints.

**Interpretation:** In this non-inferiority trial treating children with MUAC of less than 125 mm or oedema, decreasing RUTF dose according to MUAC and weight increase proved to be a superior strategy to the standard protocol in the Democratic Republic of the Congo and non-inferior in children with severe acute malnutrition. These results demonstrate the safety and benefits of an approach that could substantially increase access to treatment for hundreds of thousands of children with acute malnutrition in sub-Saharan Africa.

**Key words:** acute malnutrition, severe acute malnutrition, moderate acute malnutrition, RUTF, RUSF, MUAC, Africa

