



HAL
open science

Déterminants maternels précoces de la santé de l'enfant au cours des premiers mois de vie au Bénin

Gino Cédric Agbota

► **To cite this version:**

Gino Cédric Agbota. Déterminants maternels précoces de la santé de l'enfant au cours des premiers mois de vie au Bénin. Virologie. Université Paris Cité, 2019. Français. NNT : 2019UNIP5179 . tel-04069777

HAL Id: tel-04069777

<https://theses.hal.science/tel-04069777v1>

Submitted on 14 Apr 2023

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.



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Université de Paris

Université de Paris

École doctorale Pierre Louis de santé publique

ED 393 Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale

Laboratoire MERIT UMR 261 – Mère et enfant en milieu tropical : pathogènes, système de santé et transition épidémiologique / IRD / Université Paris Descartes

DÉTERMINANTS MATERNELS PRÉCOCES DE LA SANTÉ DE L'ENFANT AU COURS DES PREMIERS MOIS DE VIE AU BÉNIN

Par **Gino Cédric AGBOTA**

Thèse de doctorat, Spécialité **ÉPIDÉMIOLOGIE**

Dirigée par **Michel Cot** (directeur)
Et par **Valérie Briand** (co-directrice)

Présentée et soutenue publiquement le **21 Octobre 2019**

Devant un jury composé de :

| | | |
|------------------------------|---|-----------------------|
| M. le Dr Michel Cot | MD, PhD, HDR, DR, Université Paris Descartes, IRD | Directeur de thèse |
| Mme. le Dr Valérie Briand | MD, PhD, HDR, DR, Université de Bordeaux, IRD, INSERM | Co-directeur de thèse |
| Mme. Le Dr Florence Rouget | MD, HDR, PH, Université de Rennes 1, INSERM | Rapporteur |
| M. le Dr Jean-François Etard | MD, PhD, HDR, DR, Université de Montpellier, IRD, INSERM | Rapporteur |
| Mme. le Dr Valériane Leroy | MD, PhD, HDR, DR, Université de Toulouse, INSERM | Examineur |
| M. le Pr Pierre-Yves Ancel | MD, PhD, PU-PH, HDR, DR, Université Paris Descartes, INSERM | Examineur |



Except where otherwise noted, this is work licensed under
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Thèse préparée dans le cadre du réseau doctoral en santé publique animé par l'École des
Hautes Études en Santé Publique (EHESP)



Réseau doctoral
en santé publique



**« IL N'Y A POINT DE BONHEUR
SANS COURAGE,
NI DE VERTU SANS COMBAT »**

Jean-Jacques Rousseau

Je dédie ce travail

A mon Choupi d'amour,

A mes parents Ambroise et Nicole

Et à mon frère Ulysse,

Pour tous les efforts consentis et le soutien indéfectible

Remerciements

Aux mères et aux enfants de la Commune de Sô-Ava et d'Abomey-Calavi.

J'adresse de très chaleureux remerciements au Dr Valérie Briand. Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse « sexy », d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu depuis près de cinq ans maintenant. Ta disponibilité sans égale, ton encadrement scientifique et tes qualités humaines font de toi un chef hors-pair. Énorme MERCI pour tes enseignements, tes conseils, ton investissement, l'autonomie que tu m'as laissée et surtout toutes les opportunités d'apprentissage et de collaboration que tu m'as offertes au cours de ces années. Je donnerai le meilleur de moi-même pour rester fidèle aux valeurs scientifiques que tu m'as transmises.

Je remercie tout particulièrement le Dr Michel Cot qui a su diriger cette thèse de main de maître. Depuis notre rencontre à Cotonou la veille de ma soutenance de thèse d'exercice de médecine en 2012, tu as su me porter, me conseiller, m'orienter dans ce monde de la recherche en santé. Je te remercie d'avoir toujours été à l'écoute de mes préoccupations aussi bien sur le plan scientifique et professionnel que sur le plan personnel. Tu as ce talent de décanter les situations les plus compliquées en un claquement de doigt. Énorme MERCI pour tous tes enseignements, ton implication et ton encadrement scientifique. Je donnerai également le meilleur de moi-même pour rester fidèle aux valeurs scientifiques que tu m'as transmises.

Je remercie les membres du jury de m'avoir fait l'honneur de consacrer de leur temps à ce travail ; les Docteurs Florence Rouget et Jean-François Etard en tant que rapporteurs, de même que le Professeur Pierre-Yves Ancel et le Docteur Valériane Leroy en tant qu'examineurs.

À ma famille, mon père, ma mère, mon frère et mon choupi d'amour. Vous êtes mes racines, mes piliers, merci de m'avoir apporté le nécessaire dont j'avais besoin pour réussir. Merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel. Je vous dois tout et je vous aime profondément.

Je remercie le Docteur Nadine Fievet pour m'avoir fait confiance et m'avoir offert cette opportunité de travailler sur le projet SEPSIS. Tu es une personne extraordinaire dans un monde ordinaire. Tout au long de ces quatre années de collaboration, j'ai pris un énorme plaisir à

travailler avec toi et à te connaître. Ton sens des relations humaines, ton amour profond de l'autre, ta simplicité, tes convictions professionnelles et ton dévouement font de toi une personne exceptionnelle à mes yeux. Nous sommes devenus collègues et surtout amis, partageant au-delà du professionnel. MERCI pour tout Nadine.

Je remercie le Docteur Manfred Accrombessi pour ta grande amitié et pour cette complicité depuis près d'une dizaine d'années. Ta présence et ton soutien ont enjolivé une période qu'on m'avait vendu comme difficile.

À ma "belle famille" Alain, Patricia, Maureen, Sylvain, Papy, Mamie et tous les autres, Merci tout plein pour le soutien et tous les bons moments.

Je remercie le Docteur Cornélia Hounkonnou pour son amitié depuis nos années de médecine à Cotonou. Ton soutien et ta bonne humeur ont éclairé cette dernière ligne droite.

Je remercie les Docteurs Urbain Ahouayito et Basile Agossou. Ce travail est aussi le fruit de vos efforts et de votre application dans l'accomplissement de vos tâches sur le projet SEPSIS.

Je remercie le Professeur Achille Massougbodji pour son soutien depuis mes années de médecine jusqu'à ce jour.

Je remercie le Docteur Smaïla Ouédraogo qui m'a donné le goût de la santé publique. Tu as été et tu resteras toujours un modèle pour moi.

À ma dream team de terrain, Dramane, Djamirou, Florent, Mondé, Wilfried, Larissa, Canisius, Germaine, Nawal, Joseph, Josué, Caleb, Armand, Anael, Marc, Alain, Amour et Barnabé, vous avez été extraordinaires. Sans vous, ce travail aurait été difficile. Cette thèse est aussi le fruit de vos efforts dans l'accomplissement de vos tâches dans le projet SEPSIS.

À l'équipe de labo avec Sem, Rodolphe, Komi, Erasme et Darius. Vous avez été formidables. Trouvez en ce travail le fruit de vos efforts. Bon courage particulièrement à Sem pour la dernière ligne droite de ta thèse.

À mes collègues et amis, Ralph, Charline, Laura, Tania, Margaux, Diana, Romain, Edwige, Emmanuel, Laurine, Emilie, Léonidas, Stéphanie, Déo-gracias, Tatiana, Yannelle, Euripide...Je ne pourrai pas tous vous citer, mais chacun de vous a apporté une pierre au petit édifice qui voit le jour. Merci encore.

J'adresse mes remerciements aux personnes que je nomme « ressources » dans cette thèse, Yves Martin-Prével, Agnès Gartner, Barbara Heude, Cyrille Delpierre, Gilles Cottrell, Adrian Luty, Frank Wieringa, Florence Bodeau-Livinec et qui m'ont permis de mieux comprendre ma thèse.

Je remercie l'équipe de l'IMT d'Anvers et de l'Université Vrije d'Amsterdam, en particulier, Katja, Clémentine, Linda, Francisco, Maiza. Énorme merci pour l'opportunité que vous m'avez offerte, pour votre accueil chaleureux et pour avoir fait de moi partie intégrante de vos équipes.

À toute l'équipe de l'UMR261-MERIT (Paris-Cotonou) et du CERPAGE, je vous remercie pour m'avoir accompagné dans toutes mes tâches. Je suis particulièrement reconnaissant au Dr Jean-Philippe Chippaux, au Dr Philippe Deloron et au Dr André Garcia pour leurs différents soutiens.

Je remercie également l'école doctorale Pierre Louis de Santé Publique, l'ED 393 Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale, l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP) et l'Institut de Formation Doctorale de l'université Paris Descartes pour les formations et opportunités qu'ils m'ont offertes tout au long de la thèse.

Résumé

Le concept de la DOHaD (« Developmental Origins of Health and Disease ») repose sur l'hypothèse que les expositions survenant très précocement sur un organisme en plein développement et encore immature comme le fœtus ou l'enfant dans ses premiers mois de vie, pourraient entraîner une « *programmation* » qui, des années plus tard, favoriserait l'apparition de certaines maladies chroniques de l'adulte. Parmi les expositions maternelles, avant conception puis pendant la grossesse, pouvant influencer la santé ultérieure de l'enfant, certaines ont particulièrement été étudiées comme le mauvais état nutritionnel (dénutrition ou obésité), l'existence de troubles métaboliques, l'inflammation, les infections et l'exposition aux polluants et à certains médicaments. En plus de favoriser la survenue de pathologies chroniques à l'âge adulte, comme les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'obésité, ces expositions peuvent conduire, dès la petite enfance, à des troubles de la croissance staturo-pondérale, des atteintes neurocognitives, respiratoires et du développement immunitaire. Dans les pays du Sud, ce phénomène est très peu décrit. Pourtant, ces pays connaissent les taux de mortalité maternelle et infantile les plus élevés au monde. De plus, ces pays connaissent actuellement une transition épidémiologique et nutritionnelle caractérisée par une augmentation des pathologies chroniques à l'âge adulte responsable d'un double fardeau associant l'augmentation des maladies chroniques sur fond de maladies transmissibles.

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier l'influence de facteurs maternels avant conception et en début de grossesse sur la santé et le développement de l'enfant au cours de ses premiers mois de vie au Bénin. Ce travail a reposé sur les données collectées lors de deux suivis de cohorte mère-enfant menés dans le sud du Bénin.

Dans un premier temps, les données recueillies auprès de 400 couples mère-enfant suivis depuis le 2^{ème} trimestre de la grossesse jusqu'à 12 mois de vie, ont permis de montrer que le retard de croissance intra-utérin, conséquence d'un mauvais état nutritionnel pendant la grossesse, était associé à une morbidité augmentée chez l'enfant, et plus particulièrement à un risque plus élevé d'infection palustre chez l'enfant entre 6 et 12 mois de vie. Ces résultats mettent en évidence les conséquences à moyen terme d'un environnement délétère pendant la grossesse.

Dans un second temps, nous avons utilisé les données issues d'une cohorte de 260 couples mère-enfant suivis depuis la période pré-conceptionnelle jusqu'à l'âge de 12 mois. Nous avons montré que le mauvais état nutritionnel de la mère avant conception et pendant la grossesse était associé à une croissance fœtale et post-natale (de la naissance à 12 mois de vie) altérée. En particulier, la maigreur maternelle avant conception était associée à un poids de naissance plus faible, à une croissance plus faible au cours de la première année de vie et à un risque plus élevé de retard de croissance (malnutrition chronique) à 12 mois de vie.

Nous avons également montré que le statut infectieux de la mère avant conception et en tout début de grossesse était associé à la morbidité de l'enfant au cours des 3 premiers mois de vie. En particulier, la survenue d'une infection palustre au 1^{er} trimestre de la grossesse était associée à un risque plus élevé d'infections fébriles chez l'enfant au cours de 3 premiers mois de vie. De même, le fait d'être infectée par la schistosomiase urinaire ou le paludisme avant conception était associé à une diminution importante du taux d'hémoglobine de l'enfant au cours des 3 premiers mois de vie.

Enfin, nous avons montré que la dénutrition maternelle avant conception était associée à un moins bon développement neurocognitif de l'enfant à 3 mois de vie.

Ces résultats sont concordants avec la littérature dans les pays du Nord et en faveur des hypothèses émises dans le cadre de la DOHaD. Ils contribuent ainsi à l'étude du concept de la DOHaD dans les pays du Sud, en fournissant des données originales sur la période pré-conceptionnelle et sur certaines expositions maternelles spécifiques de ces pays.

Mots-clés : DOHaD, cohorte pré-conceptionnelle mère-enfant, statut nutritionnel, infection péri-conceptionnelle, santé et développement de l'enfant, Bénin, Afrique.

Abstract

Title: Early maternal determinants of infant's health in the first months of life in Benin

The DOHaD concept ("Developmental Origins of Health and Disease") is based on the assumption that exposures occurring very early on a developing and immature organism such as the fetus or the child in its first months of life could lead to programming that, years later, would promote the onset of certain adulthood chronic diseases onset. Among maternal exposures, before conception or during pregnancy, which may influence the child's subsequent health, some have been particularly studied, such as poor nutritional status (undernutrition or obesity), the existence of metabolic disorders, inflammation, infections and exposure to pollutants and certain drugs. In addition to promoting the development of chronic diseases in adulthood, such as cardiovascular disease, diabetes and obesity, these exposures can lead, from early childhood, to disorders of growth, neurocognitive, respiratory and immune development. In developing countries, such a phenomenon has been rarely described. Yet these countries have the highest maternal and infant mortality rates in the world. In addition, they are currently undergoing an epidemiological and nutritional transition characterized by an increase in chronic diseases in adulthood, resulting in a double burden with an increase in chronic diseases along with the continuation of communicable diseases.

The objective of this thesis was to study the influence of maternal factors before conception and in early pregnancy on the health and development of infant during their first months of life in Benin. This work was based on data collected during two mother-child cohort follow-ups conducted in southern Benin.

Firstly, data collected from 400 mother-child pairs followed from the 2nd trimester of pregnancy until 12 months of life showed that intrauterine growth retardation, a consequence of poor nutritional status during pregnancy, was associated with increased morbidity in infant, particularly with a higher risk of malaria infection in infant between 6 and 12 months of life. These results highlight the medium-term consequences of a deleterious environment during pregnancy.

Secondly, we used data from a cohort of 260 mother-child pairs followed from the pre-conception period until 12 months of age. We have shown that poor nutritional status of the mother before conception and during pregnancy was associated with impaired fetal and postnatal growth (from birth to 12 months of life). In particular, maternal underweight before conception was associated with lower birthweight, lower growth in the first year of life and a higher risk of stunting at 12 months of life.

We also showed that the infectious status of the mother before conception and in early pregnancy was associated with the child's morbidity during the first 3 months of life. Indeed, the occurrence of malaria infection in the first trimester of pregnancy was associated with a higher risk of febrile infections in infant during the first 3 months of life. Similarly, being infected with urinary schistosomiasis or malaria before conception was associated with an important decrease in infant's hemoglobin concentration during the first 3 months of life.

Finally, we have shown that maternal underweight before conception was associated with poor neurocognitive development in infant at 3 months of life.

These results are consistent with the literature in northern countries and in support of the assumptions made in the DOHaD. They therefore contribute to the study of the concept of DOHaD in the countries of the South, by providing original data on the pre-conception period and on some specific maternal exposures in these countries.

Keywords: DOHaD, mother-child preconceptional cohort, nutritional status, periconceptional infection, child health and development, Benin, Africa.

Laboratoire d'accueil

MERIT UMR 261- Mère et enfant en milieu tropical : pathogènes, système de santé et transition
épidémiologique

Institut de Recherche pour le Développement

Université Paris Descartes

Faculté de pharmacie-laboratoire de parasitologie

4, avenue de l'observatoire

75006 Paris

Sommaire

| | | |
|-------------|---|-----------|
| I. | INTRODUCTION | 25 |
| II. | GENERALITES | 29 |
| 2.1. | Le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) : présentation générale | 30 |
| 2.1.1. | Définition et historique du concept de la DOHaD | 30 |
| 2.1.1.1. | Le concept de la DOHaD | 30 |
| 2.1.1.2. | Historique du concept de la DOHaD | 30 |
| 2.1.1.2.1. | Des observations épidémiologiques à l'hypothèse des origines fœtales | 31 |
| 2.1.1.2.2. | Des origines fœtales aux origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte. | 32 |
| 2.1.2. | Evidences épidémiologiques et mécanismes évoqués | 33 |
| 2.2. | DOHaD dans les pays du Sud et en Afrique sub-Saharienne | 36 |
| 2.3. | Expositions maternelles précoces en Afrique | 37 |
| 2.3.1. | État nutritionnel maternel dans la période péri-conceptionnelle | 37 |
| 2.3.2. | Infections parasitaires chez la femme enceinte | 39 |
| 2.4. | Indicateurs et évènements de santé chez l'enfant en Afrique | 41 |
| 2.4.1. | Croissance fœtale et post-natale de l'enfant | 41 |
| 2.4.1.1. | Croissance fœtale et retard de croissance intra-utérin (RCIU) | 41 |
| 2.4.1.2. | Croissance staturo-pondérale dans la période post-natale | 42 |
| 2.4.1.2.1. | Définition et situation nutritionnelle des enfants | 42 |
| 2.4.1.2.2. | Causes et conséquences de la malnutrition chez l'enfant | 46 |
| 2.4.2. | Développement psychomoteur de l'enfant | 47 |
| 2.4.2.1. | Définition et étapes du développement psychomoteur | 47 |
| 2.4.2.2. | Évaluation du développement psychomoteur de l'enfant | 48 |
| 2.4.2.3. | Épidémiologie des troubles du développement psychomoteur de l'enfant | 49 |
| 2.4.3. | Morbidité palustre chez les enfants de moins de cinq ans | 50 |
| 2.4.4. | Morbidité non palustre chez les enfants de moins de cinq ans | 52 |
| 2.4.4.1. | Anémie | 52 |
| 2.4.4.2. | Principales causes d'infections fébriles non palustres | 53 |
| 2.4.4.2.1. | Infections respiratoires aiguës (IRA) | 53 |
| 2.4.4.2.2. | Maladies diarrhéiques | 54 |
| III. | OBJECTIFS | 56 |
| IV. | METHODOLOGIE | 61 |

| | |
|---|------------|
| 4.1. Généralités sur le Bénin | 62 |
| 4.1.1. Indicateurs de santé maternelle..... | 62 |
| 4.1.2. Indicateurs de santé infantile | 64 |
| 4.2. La cohorte mère-enfant APEC..... | 65 |
| 4.3. La cohorte mère-enfant RECIPAL-SEPSIS | 66 |
| 4.3.1. Contexte de mise en place de la cohorte..... | 66 |
| 4.3.2. Zone d'étude..... | 69 |
| 4.3.3. Population d'étude..... | 70 |
| 4.3.4. Procédures de suivi et de collecte des données | 74 |
| 4.3.4.1. Suivi pré-conceptionnel..... | 74 |
| 4.3.4.2. Suivi pendant la grossesse | 75 |
| 4.3.4.3. Suivi des enfants..... | 75 |
| 4.3.4.4. Mesures anthropométriques..... | 77 |
| 4.3.5. Techniques de laboratoire..... | 79 |
| 4.3.5.1. Diagnostic microscopique de l'infection palustre | 79 |
| 4.3.5.2. Dépistage de la schistosomiase..... | 79 |
| 4.3.5.3. Dosage du taux d'hémoglobine | 80 |
| 4.3.5.4. Dosage des taux de CRP et d'AGP | 80 |
| 4.3.5.5. Dépistage de l'infection à VIH..... | 80 |
| 4.3.6. Gestion des événements morbides..... | 80 |
| 4.3.7. Organisation du travail | 82 |
| 4.3.7.1. Avant conception..... | 83 |
| 4.3.7.2. Pendant la grossesse | 84 |
| 4.3.7.3. De la naissance à 12 mois..... | 85 |
| 4.3.8. Difficultés et contraintes rencontrées pendant le suivi | 86 |
| 4.3.9. Gestion des données | 89 |
| 4.3.10. Aspects éthiques | 90 |
| 4.3.11. Mon implication dans l'étude..... | 90 |
| V. RESULTATS | 93 |
| 5.1. Effet du RCIU, défini par le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), sur les premières infections palustres au Bénin..... | 94 |
| 5.1.1. Problématique de l'article 1..... | 94 |
| 5.1.2. Résumé des résultats de l'article 1 | 95 |
| 5.1.3. Article 1. Agbota <i>et al.</i> , JID, 2018..... | 97 |
| 5.2. Effet du statut anthropométrique de la mère avant conception et pendant la grossesse sur la croissance staturo-pondérale de l'enfant au cours de la première année de vie au Bénin..... | 107 |
| 5.2.1. Problématique de l'article 2..... | 107 |

| | | |
|--------------|---|------------|
| 5.2.2. | Résumé des résultats de l'article 2 | 108 |
| 5.2.3. | Article 2. Agbota <i>et al.</i> , <i>Pediatric Obesity</i> 2019..... | 110 |
| 5.3. | Effets néfastes de la schistosomiase urinaire et du paludisme avant conception et pendant la grossesse sur le risque d'infection fébrile et sur le taux d'hémoglobine de l'enfant au cours des 3 premiers mois de vie..... | 122 |
| 5.3.1. | Problématique de l'article 3..... | 122 |
| 5.3.2. | Résumé des résultats de l'article 3 | 123 |
| 5.3.3. | Article 3. Agbota <i>et al.</i> , <i>PloS One</i> 2019 | 125 |
| 5.4. | Effets délétères de la dénutrition maternelle en période péri-conceptionnelle sur les fonctions cognitives de l'enfant à 3 mois de vie | 139 |
| 5.4.1. | Problématique de l'article 4..... | 139 |
| 5.4.2. | Résumé des résultats de l'article 4 | 139 |
| 5.4.3. | Article 4. Agbota <i>et al.</i> , <i>Pediatrics</i> 2019..... | 141 |
| VI. | DISCUSSION..... | 169 |
| 6.1. | Point synthétique des principaux résultats | 171 |
| 6.2. | Pertinence de l'étude de la DOHaD en Afrique et de l'adéquation de notre cohorte mère-enfant à la recherche sur la DOHaD en Afrique | 172 |
| 6.2.1. | Y a-t-il un modèle conceptuel universel de la DOHaD ? | 172 |
| 6.2.2. | Transition épidémiologique en Afrique..... | 173 |
| 6.2.3. | Transition nutritionnelle en Afrique | 174 |
| 6.2.4. | Expositions spécifiques en Afrique | 176 |
| 6.2.5. | Données disponibles et originalité de la cohorte RECIPAL-SEPSIS | 177 |
| 6.3. | Mise en perspective des résultats avec la littérature sur la DOHaD..... | 179 |
| 6.3.1. | Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PAG)..... | 179 |
| 6.3.2. | Statut anthropométrique de la femme avant conception et pendant la grossesse | 180 |
| 6.3.3. | Infections maternelles dans la période péri-conceptionnelle..... | 182 |
| 6.4. | Limites de l'étude | 183 |
| 6.5. | Forces de l'étude..... | 186 |
| 6.6. | Perspectives du travail mené et recommandations | 187 |
| VII. | CONCLUSION..... | 191 |
| VIII. | REFERENCES | 193 |
| IX. | ANNEXES | 216 |

Abréviations

| | | | |
|----------|---|---------|--|
| ADN | Acide désoxyribonucléique | IC | Intervalle de confiance |
| AGP | Alpha-1 glycoprotéine acide | IMC | Indice de masse corporelle |
| ANR | Agence Nationale de la Recherche | IOM | Institute of medicine |
| ARN | Acide ribonucléique | IRA | Infection respiratoire aigüe |
| ASS | Afrique sub-Saharienne | | Institut de Recherche pour le Développement |
| CHU-AS | Centre hospitalo-universitaire d'Abomey-Calavi Sô-Ava | ISBA | Institut des Sciences Biomédicales Appliquées |
| CHU-MEL | Centre hospitalo-universitaire mère et enfant lagune | LAZ | Length-for-Age Z-score |
| CNHU-HKM | Centre national hospitalo-universitaire Hubert Koutoukou Maga | MERIT | Mère et enfant en milieu tropical |
| CPN | Consultation prénatale | | Moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action |
| CRF | Cahier d'observation | MILD | Maladie non transmissible |
| CRP | C-Reactive Protein | MNT | Mullen scales of early learning |
| DDR | Date des dernières règles | MSEL | Organisation Mondiale de la Santé |
| DHA-PQ | Dihydroartémisinine-pipéraquline | OMS | Odd's ratio |
| DM | Développement moteur | OR | P-value |
| DOHaD | Developmental Origins of Health and Disease | p | |
| DS | Déviation standard | PAG | Petit poids pour l'âge gestationnel |
| EDSB-V | 5ème enquête démographique et de santé du Bénin | PG | Paludisme gestationnelle |
| EHESP | Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique | PTME | Prévention de la transmission mère-enfant |
| ELC | Early learning composite | RCIU | Retard de croissance intra-utérin |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | | Retard de croissance intra-utérin et paludisme |
| EPOPé | Obstetrical, Perinatal, and Paediatric Epidemiology Research Team | RECIPAL | 4ème Recensement général de la population et de l'habitation |
| | | RGPH-4 | |
| | | SA | Semaine d'aménorrhée |
| | | | Dysfonctionnements immunitaires associés au risque de sepsis chez des nouveau-nés prématurés ou nés de mères impaludées en zone d'endémie palustre |
| ET | Ecart-type | SEPSIS | Traitement préventif intermittent pendant la grossesse |
| FPN | Faible poids de naissance | TPIg | |
| | Fondation pour la Recherche Médicale | VAD | Visite à domicile |
| FRM | | VIH | Virus de l'immunodéficience acquise |
| GP | Gain pondéral gestationnel | WAZ | Weight-for-Age Z-score |
| Hb | Hémoglobine | WLZ | Weight-for-Length Z-score |
| Hb A | Hémoglobine adulte | | |
| Hb F | Hémoglobine fœtale | | |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1: Principaux indicateurs de santé maternelle au Bénin issus des données de l'annuaire des statistiques sanitaires de 2016 et de d'EDSB-V (2017-2018) | 63 |
| Tableau 2: Principaux indicateurs de santé infantile au Bénin issus des données de l'annuaire des statistiques sanitaires de 2016 et de d'EDSB-V (2017-2018) | 64 |
| Tableau 3: Comparaison des caractéristiques générales des enfants SEPSIS vs les enfants RECIPAL et non-SEPSIS | 73 |
| Tableau 4: Données recueillies entre la naissance et 3 mois de vie..... | 85 |

Liste des figures

| | |
|---|------------------------------------|
| Figure 1: Prévalence de la malnutrition chronique dans le monde en 2018 | 44 |
| Figure 2: Prévalence de la malnutrition aigüe dans le monde, 2018. | 45 |
| Figure 3: Pays ayant connu des cas autochtones de paludisme en 2000 et leur statut d'ici 2017 | 51 |
| Figure 4: Modèle conceptuel des déterminants maternels et événements de santé chez l'enfant dans le cadre de ce projet de thèse..... | 58 |
| Figure 5: Procédures de l'étude APEC..... | 66 |
| Figure 6: Présentation des projets RECIPAL et SEPSIS..... | 68 |
| Figure 7: Procédures de suivi et de collecte des données dans l'étude | 77 |
| Figure 8: Procédures visite à domicile avant conception | 84 |
| Figure 9: Procédure des visites entre la naissance et 3 mois de vie..... | 86 |
| Figure 10: Diagramme de flux de l'étude | Erreur ! Signet non défini. |
| Figure 11: Modèle conceptuel de la DOHaD | 173 |

Listes des articles publiés en relation avec la thèse

1. **Agbota G**, Polman K, Wieringa FT, Campos-Ponce M, Accrombessi M, Yovo E, Roucher C, Ezinmègnon S, Marcos JY, Vachot L, Tissières P, Massougbdji A, Fievet N, Cot M, Briand V. Maternal malaria but not schistosomiasis is associated with a higher risk of febrile infection in infant during the first 3 months of life: A mother-child cohort in Benin. *PLoS One*. 2019 Sep 19;14(9):e0222864.
2. **Agbota G**, Fievet N, Heude B, Accrombessi M, Ahouayito U, Yovo E, Dossa D, Dramane L, Gartner A, Ezinmègnon S, Yugueros Marcos J, Vachot L, Tissières P, Massougbdji A, Martin-Prével Y, Cot M, Briand V. Poor maternal anthropometric status before conception is associated with a deleterious infant growth during the first year of life: a longitudinal preconceptional cohort. *Pediatr Obes*. 2019 Aug 29.
3. **Agbota G**, Accrombessi M, Cottrell G, Martin-Prével Y, Milet J, Ouédraogo S, Courtin D, Massougbdji A, Garcia A, Cot M, Briand V. Increased risk of malaria during the first year of life in small-birth-weight-for-gestational age infants: a longitudinal study in Benin. *J Infect Dis*. 2018 Dec 7.
4. Accrombessi M, Yovo E, Fievet N, Cottrell G, **Agbota G**, Gartner A, Martin-Prevel Y, Vianou B, Sossou D, Fanou-Fogny N, Djossinou D, Massougbdji A, Cot M, Briand V. Effects of Malaria in the First Trimester of Pregnancy on Poor Maternal and Birth Outcomes in Benin. *Clin Infect Dis*. 2018 Dec 18.
5. Accrombessi M, Fievet N, Yovo E, Cottrell G, **Agbota G**, Massougbdji A, Cot M, Briand V. Prevalence and Associated Risk Factors of Malaria in the First Trimester of Pregnancy: A Preconceptional Cohort Study in Benin. *J Infect Dis*. 2018 Mar 28;217(8):1309-1317.
6. Accrombessi M, Yovo E, Cottrell G, **Agbota G**, Gartner A, Martin-Prevel Y, Fanou-Fogny N, Djossinou D, Zeitlin J, Tuikue-Ndam N, Bodeau-Livinec F, Houzé S, Jackson N, Ayemonna P,

Massougbodji A, Cot M, Fievet N, Briand V. Cohort profile: effect of malaria in early pregnancy on fetal growth in Benin (RECIPAL preconceptional cohort). *BMJ Open*. 2018 Jan 8;8(1):e019014.

Listes des articles en cours de préparation en relation avec la thèse

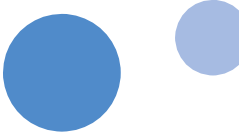
1. **Agbota G**, Accrombessi M, Fievet N, Ahouayito U, Yovo E, Dossa D, Dramane L, Zoumènou R, Pachot A, Vachot L, Tissieres P, Massougbdji A, Cot M, Briand V, Bodeau-Livinec F. Underweight before conception is associated with poor psychomotor development early in life. *Pediatrics (under review)*.
2. **Agbota G**, Wieringa F, Campos-Ponce M, Fievet N, Accrombessi M, Yovo E, Roucher C, Massougbdji A, Cot M, Briand V, Polman K. Schistosomiasis at delivery is associated with a higher risk of small-for-gestational age at birth and infant's weight during the first year of life in Benin (*in preparation*).

Listes des communications orales et poster en relation avec la thèse

1. **Agbota G**, Ezinmègnon S, Accrombessi M, Ahouayito U, Ladékpo R, Gbèdandé K, Massougbdji A, Chenal P, Vachot L, Yugueros Marcos J, Pachot A, Tissières P, Fievet N, Cot M, Briand V. Malaria in Pregnancy is associated with infant's non-malaria fever. 7th MIM conference. Dakar, Senegal, 2018 (oral communication)
2. **Agbota G**, Accrombessi M, Ouédraogo S, Massougbdji A, Garcia A, Cot M, Briand V. Small-for-gestational Age as a predictor for malaria during the first two years of life in a Beninese infant population. 7th MIM conference. Dakar, Senegal, 2018 (poster)
3. **Agbota G**, Ezinmègnon S, Accrombessi M, Ahouayito U, Ladékpo R, Gbèdandé K, Massougbdji A, Chenal P, Vachot L, Yugueros Marcos J, Pachot A, Tissières P, Fievet N, Cot M, Briand V. Early malaria in pregnancy is associated with infant's non-malaria fever. 67th Annual Congress of American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). New Orleans, USA, 2018 (oral communication)
4. **Agbota G**, Cot M, Briand V, Bodeau-Livinec F. Maternal nutritional status before pregnancy and child's early neurodevelopment. 11th European Public Health conference. Ljubljana, Slovenia, 2018 (oral communication)
5. **Agbota G**, Polman K, Wieringa F, Campos-Ponce M, Fievet N, Accrombessi M, Yovo E, Roucher C, Ezinmègnon S, Pachot A, Vachot L, Tissières P, Massougbdji A, Cot M, Briand V. Schistosomiasis and malaria before and during pregnancy and infant's health. DHU Risques et Grossesse, Paris, 2019 (oral communication)

I

INTRODUCTION



Dans les années 1980, l'hypothèse d'une origine fœtale des maladies à l'âge adulte a été évoquée pour la première fois par David Barker et ses collaborateurs ^{1,2}. Cette hypothèse a ensuite très rapidement évolué pour devenir le concept des « origines développementales de la santé et des maladies » (DOHaD). Le concept de la DOHaD est un champ multidisciplinaire qui modifie profondément notre compréhension des déterminants de la santé et cherche à déterminer et expliquer les relations pouvant exister entre un environnement défavorable en début de vie et la survenue ultérieure de maladies à l'âge adulte. Il est sous-entendu par hypothèse que les expositions précoces et néfastes sur un organisme en développement ou immature entraînent une adaptation de cet dernier, favorisant ainsi la survenue ultérieure de pathologies, notamment chroniques ¹.

Les maladies chroniques ou maladies non transmissibles (MNT) telles que l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires représentent aujourd'hui un problème de santé publique majeur aussi bien dans les pays du Nord que dans les pays du Sud. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ³, les MNT seraient responsables de 41 millions de décès, soit 71 % des décès chaque année dans le monde.

Parmi les expositions maternelles précoces pouvant influencer la santé de l'enfant, certaines ont particulièrement été étudiées comme le mauvais état nutritionnel (dénutrition ou obésité), l'existence de troubles métaboliques, l'inflammation, les infections et l'exposition aux polluants et à certains médicaments ⁴⁻⁷. Certaines de ces expositions ont été associées à des atteintes du développement dès la petite enfance, comme des troubles de la croissance staturo-pondérale, des atteintes neurocognitives, respiratoires et du développement immunitaire ⁸⁻¹⁰. La période pré-conceptionnelle, représentant une fenêtre de sensibilité élevée, a une importance majeure pour la santé future, mais a fait l'objet de peu d'études chez l'homme. La majorité des données disponibles proviennent de modèles animaux et montrent que la période allant de la péri-conception (de quelques semaines avant la conception à quelques semaines après) à la

petite enfance (0-2 ans), lorsque l'organogenèse et la croissance rapide se produisent, est cruciale pour la santé immédiate et future de l'enfant ¹¹ .

A ce jour, la majorité des données disponibles dans le domaine de la DOHaD proviennent d'études menées dans les pays du Nord. Toutefois, les hypothèses de la DOHaD pourraient être particulièrement pertinentes à explorer au sein des populations vivant dans les pays du Sud, notamment dans les pays d'Afrique sub-Saharienne (ASS). En effet, en plus du lourd fardeau des maladies infectieuses ou transmissibles^{12,13}, ces pays font face actuellement à une transition épidémiologique et nutritionnelle se traduisant par une augmentation importante de la prévalence des MNT ¹⁴. L'OMS estime que plus de 80 % des décès dus aux MNT se produisent dans les pays du Sud ¹⁵.

Si la mondialisation avec les changements qu'elle implique en termes de comportement et de mode de vie, l'urbanisation, les améliorations économiques et le vieillissement de la population concourent de façon directe à l'augmentation des MNT dans ces pays, l'influence de l'environnement auquel l'individu est soumis très tôt dans la vie, pourrait y contribuer également ^{16,17}.

Dans ce travail de thèse, nous avons évalué des associations décrites dans les pays du Nord et qui peuvent entrer dans le cadre de la DOHaD. Compte tenu des contraintes scientifiques, logistiques et financières de réalisation de cette thèse, notre étude a porté sur certains déterminants maternels et événements de santé chez l'enfant parmi les plus étudiés dans les pays du Nord et pertinents dans le contexte des populations des pays du Sud. Plus spécifiquement, ce travail de thèse traite de la problématique du mauvais état nutritionnel et de la survenue d'infections avant conception et pendant la grossesse sur la santé de l'enfant au cours des premiers mois de vie. Il vise à apporter davantage de connaissances sur l'influence de l'état nutritionnel maternel précoce sur la croissance staturo-pondérale et le développement neurocognitif de l'enfant au cours des premiers mois de vie, dans un contexte africain. Il évalue

également l'influence des infections dans la période péri-conceptionnelle sur la morbidité précoce de l'enfant.



GENERALITES

2.1. Le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) :

présentation générale

2.1.1. Définition et historique du concept de la DOHaD

2.1.1.1. Le concept de la DOHaD

Le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD pour « Developmental Origins of Health and Disease ») modifie notre compréhension traditionnelle de l'origine d'un bon ou d'un mauvais état de santé d'un individu. Ce concept repose sur le postulat que l'environnement pendant la période péri-conceptionnelle, la gestation et les premiers mois de vie en période post-natale influence de façon durable le développement des individus, entraînant une prédisposition aux maladies plus tard à l'âge adulte dans le cas d'un environnement délétère ¹.

La DOHaD est un champ multidisciplinaire, combinant la recherche expérimentale, clinique, épidémiologique, sociale et la santé publique. Son but est de comprendre comment les événements survenus au début de la vie façonnent le risque de morbidité ultérieure, en particulier les maladies chroniques non transmissibles. Étant donné que ces maladies deviennent la principale cause de morbidité et de mortalité dans le monde, y compris dans les pays du Sud, la recherche découlant de la DOHaD est susceptible de gagner en importance dans les domaines de la santé publique et du développement socioéconomique. Cependant, si les liens épidémiologiques dans le cadre de la DOHaD semblent solides, les mécanismes conduisant à cette susceptibilité élevée aux maladies à l'âge adulte sont encore mal connus.

2.1.1.2. Historique du concept de la DOHaD

C'est au cours des années 1980 que l'épidémiologiste britannique David Barker (1932-2013) avançait l'hypothèse d'une origine fœtale des maladies de l'adulte en montrant que le risque de

décès par maladie coronarienne à l'âge adulte, était corrélé au poids de naissance, et ce, beaucoup plus qu'à tous les autres facteurs de risque comportementaux connus ². Il s'agissait là du premier lien établi entre une exposition dès les premières phases de la vie et un cercle vicieux de propagation d'un risque à l'âge adulte. Ce concept a ensuite évolué vers celui des origines développementales de la santé et des maladies. Les progrès scientifiques (en épidémiologie, en neurosciences et en toxicologie) ont permis d'identifier les premières années de vie comme période critique pour la santé future. Enfin, l'épigénétique a apporté une certaine crédibilité biologique et physiopathologique au concept de la DOHaD.

2.1.1.2.1. Des observations épidémiologiques à l'hypothèse des origines fœtales

Dans les années 1980, suite à des travaux publiés rapportant une mortalité néonatale et infantile élevée (années 1920), de même qu'un taux important de mortalité d'origine cardiovasculaire (années 1970) dans les mêmes régions en Grande-Bretagne ^{18,19}, David Baker a cherché à confirmer au niveau individuel dans une région déterminée, les relations potentielles entre des événements survenant aux deux extrémités de la vie. Il a reconstitué plusieurs cohortes « historiques » à partir des archives (étude écologique). Ces cohortes ont démontré une relation inverse entre le poids de naissance et la mortalité mais aussi diverses maladies chroniques (cardiovasculaire, bronchopneumopathie chronique, diabète de type 2) à l'âge adulte ²⁰. L'hypothèse d'une origine fœtale des maladies de l'adulte a été avancée. Elle reposait sur le fait que la malnutrition maternelle ou fœtale (entraînant un défaut de développement placentaire par exemple) à certaines périodes clés de la grossesse entraînait chez le fœtus des adaptations pour lui permettre de survivre *in utero*. Ainsi, en réponse à une malnutrition maternelle, le fœtus développe un phénotype dit « d'épargne » qui assure la survie de l'organisme en épargnant les organes vitaux comme le cerveau, mais aux dépens d'autres organes comme le foie, le pancréas,

les reins et les muscles ²¹. Il résulterait de ces adaptations, un poids de naissance diminué et une susceptibilité plus élevée aux maladies chroniques à l'âge adulte.

Cette hypothèse, et les travaux épidémiologiques sur lesquels elle reposait, ont été beaucoup critiqués initialement ²² sur des arguments méthodologiques tels que le grand nombre de perdus de vue, le rôle confondant du statut socioéconomique qui pouvait expliquer l'association entre faible poids de naissance (FPN) et maladie cardiovasculaire. Cependant, de nombreuses autres études de cohorte ont confirmé ces relations entre FPN et marqueurs de risque cardiovasculaire et ont permis de répondre à toutes les critiques faites. Ces études ont montré que la relation persistait après prise en compte du niveau socioéconomique et de l'âge gestationnel ²³, et que la relation poids de naissance mortalité cardiovasculaire n'était pas expliquée par les facteurs de risque cardiovasculaire classiques à l'âge adulte ²⁴. De plus, le suivi de femmes ayant été enceintes, juste avant ou juste après, la famine hollandaise de 1944 a apporté des certitudes supplémentaires ²⁵.

2.1.1.2.2. Des origines fœtales aux origines développementales de la santé et des maladies de l'adulte

La période précoce de susceptibilité a été rapidement étendue de la période fœtale aux premiers mois de vie postnataux avec les travaux sur le développement neurocognitif. En effet, à la suite des premières études observationnelles montrant un développement cognitif meilleur chez les enfants allaités, des essais cliniques ont clairement démontré un bénéfice sur le développement cognitif, évalué à l'âge de 8 ans, des préparations enrichies en comparaison de préparations standards, tout particulièrement chez les garçons ²⁶. Ainsi, dans les conditions expérimentales de ces essais, l'administration d'une alimentation différente pendant quelques semaines après la naissance a démontré ses effets bénéfiques à long terme sur le développement de l'enfant : le terme de « programmation nutritionnelle précoce » a été employé pour la première fois pour

décrire ces résultats. Le concept des origines fœtales de la santé et des maladies s'est vite révélé trop limité et il a donc évolué vers celui des origines développementales. Les études portant sur le développement et l'évolution de plusieurs espèces vivantes, y compris l'homme, ont bien mis en évidence l'importante plasticité (capacité de modification ou de remodelage) du développement de nombreux organes et tissus au cours des premiers mois de vie (période précoce), en réponse à des variations de l'environnement ²⁷. Au cours des deux premières années de vie chez l'homme, la vitesse de croissance de l'organisme est encore très élevée, avant de ralentir par la suite : la période allant de la péri-conception au deux premières années de vie après la naissance représente donc une période de susceptibilité importante pour des effets de programmation à long terme. Cette notion a été popularisée par la terminologie des « 1 000 premiers jours ».

De plus, il a été démontré que l'état nutritionnel et/ou l'anthropométrie de l'enfant au cours de l'enfance ou de la petite enfance (phénotypes observés dans l'enfance) était un facteur prédictif de la croissance et de la survenue des maladies chroniques plus tard dans sa vie. En particulier, le surpoids/obésité, un gain de poids et une vitesse de croissance plus élevés chez les enfants ont été associés à un risque accru d'obésité à l'âge adulte ^{28,29}.

2.1.2. Evidences épidémiologiques et mécanismes évoqués

La majorité des données scientifiques sur lesquelles repose la science de la DOHaD proviennent de modèles animaux et de quelques études observationnelles chez l'homme. Elles montrent que la période allant de la période péri-conceptionnelle (de quelques semaines avant la conception à quelques semaines après) à la petite enfance (0-2 ans) –lorsque l'organogenèse et la croissance rapide se produisent– est cruciale pour la santé immédiate et future de l'enfant ¹¹. Des études portant sur la dénutrition survenant au début de cette période de la vie (en raison soit d'une dénutrition maternelle, soit d'une restriction protéino-calorique) ³⁰ ont montré qu'elle retardait

non seulement la croissance, mais induisait également des changements permanents des concentrations hormonales ^{31,32}. Par ailleurs, l'altération de la sensibilité de divers tissus à ces hormones fœtales et placentaires entraînait un développement anormal des organes ^{33,34} et des maladies comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales, l'obésité, l'hypertension, l'ostéoporose et le syndrome métabolique au cours de la vie ^{31,32}. Ces modifications irréversibles de la structure et de la physiologie des tissus, apportées pour survivre à l'environnement délétère rencontré *in utero*, dépendent de la nature et du moment de l'exposition à l'environnement délétère, puisque la maturation des tissus se fait à des rythmes et moments différents ^{33,35}. Cet effet différentiel est bien illustré par la dénutrition qui peut modifier le développement placentaire et entraîner un FPN ou une restriction de croissance fœtale à l'origine de phénotypes métaboliques distincts à l'âge adulte selon la période de survenue de l'exposition à la dénutrition (exposition trop précoce vs. exposition au milieu de grossesse) ³¹. L'exposition à d'autres facteurs, dont le stress maternel, les infections, l'hypertension, l'obésité, les tératogènes, l'alcool, les drogues, la fumée de cigarette, une suralimentation et une malnutrition du père, dans ces phases critiques de croissance et de développement, a également été associée à un risque accru de maladies à l'âge adulte ^{36,37}.

Ces études de cohortes rétrospectives, pour la plupart, et plus récemment prospectives, ont apporté des preuves substantielles sur les origines développementales des maladies de l'adulte, en particulier du diabète. Cependant, elles n'ont pas permis l'identification des mécanismes biologiques qui sous-tendent les processus physiopathologiques impliqués. Ainsi, de nombreux modèles animaux ont été développés pour tenter d'apporter des éléments de compréhension de ces processus. À l'heure actuelle, les espèces étudiées comprennent les rongeurs, les moutons et des primates non humains. Les mécanismes qui médient les effets de « programmation » des diverses expositions environnementales ou la manière dont cette mémoire est stockée demeurent peu clairs. Plusieurs mécanismes ont été évoqués :

- Les doses excessives de glucocorticoïdes : les glucocorticoïdes sont essentiels pour la maturation fœtale ³⁸. Chez des rongeurs, l'exposition du fœtus à des concentrations élevées de glucocorticoïdes due à une malnutrition maternelle a été associée à une augmentation du risque d'intolérance au glucose, et d'hypertension artérielle à l'âge adulte ^{38,39}.
- La dérégulation du développement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien : la régulation neuroendocrine exercée par cet axe assure le développement de plusieurs organes tels que les systèmes nerveux, cardiovasculaire et métabolique pendant la grossesse. Les facteurs tels que le stress maternel, les infections, la malnutrition et les traitements à base de corticoïdes ont été associés à la dérégulation de cet axe.
- La régulation de l'expression des gènes ou épigénétique ⁴⁰ : les marques épigénétiques comprennent la méthylation de l'ADN, les marques d'histone et les ARN non codants—important pour le développement normal et la différenciation—et entraînent ainsi une régulation de l'expression des gènes indépendamment de tout changement dans la séquence d'ADN ⁴¹. La méthylation de l'ADN, par exemple, est vitale pour la différenciation cellulaire, la carcinogenèse et la greffe génomique ⁴². Par exemple, l'exposition *in utero* à la famine pendant l'hiver néerlandais de 1944-1945 a montré que ces personnes à l'âge adulte ²⁵ avaient réduit la méthylation dans les régions régulatrices d'*insulin-like growth factor II*, une hormone essentielle à la croissance et au développement ⁴³. L'épigénétique est le principal mécanisme physiopathologique évoqué dans la DOHaD. C'est un domaine pour lequel l'intérêt de la communauté scientifique est de plus en plus fort.

2.2. DOHaD dans les pays du Sud et en Afrique sub-Saharienne

À ce jour, la majorité des données disponibles dans le domaine de la DOHaD proviennent d'études menées dans les pays du Nord. Cependant, le concept et les hypothèses émises dans le cadre de la DOHaD pourraient être particulièrement pertinents à étudier au sein des populations des pays du Sud. En effet, les pays du Sud font face à une augmentation importante de la prévalence des maladies chroniques liées à la nutrition, telles que le diabète et les maladies cardiovasculaires¹⁴. Toutefois, dans le même temps, la plupart de ces pays luttent encore pour réduire la dénutrition et les maladies infectieuses et doivent maintenant faire face à ce que l'on appelle le « double fardeau » des maladies⁴⁴. Dans une grande partie de l'ASS, l'insécurité alimentaire menace la vie de millions de personnes vulnérables, en particulier les femmes, les nourrissons et les jeunes enfants. Avec plus d'un tiers de la population de l'ASS vivant actuellement dans les villes, et avec cette proportion qui devrait augmenter, cette urbanisation rapide alourdira également le fardeau des MNT qui pèse déjà lourdement sur les services de santé dans ces contextes.

La mondialisation progressive, l'urbanisation et les améliorations économiques ont entraîné une série de changements rapides et massifs dans l'alimentation et l'activité physique qui ont permis la coexistence de la dénutrition et des MNT non seulement à l'échelle populationnelle, mais aussi au niveau des ménages et des individus⁴⁵. Il est maintenant prouvé que dans les pays du Sud comme le Mexique ou le Guatemala, près de 50 % des femmes sont en surpoids ou obèses, alors que le retard de croissance affecte encore une proportion importante des enfants⁴⁶. En outre, les données indiquent que des femmes en surpoids peuvent vivre dans le même ménage que des enfants souffrant de retard de croissance ou de sous-alimentation, ce qui montre que les problèmes de malnutrition sont désormais liés entre eux et probablement enracinés dans la pauvreté⁴⁷. De façon générale, il a été montré que la dénutrition pendant la grossesse et la petite enfance peut prédisposer à un risque accru d'obésité et de MNT comme le diabète, le syndrome

métabolique et les maladies cardiovasculaires plus tard dans la vie si les individus sont exposés à une mauvaise alimentation et à un faible niveau d'activité physique ⁴⁸⁻⁵¹.

Étant donné que plusieurs pays d'ASS connaissent actuellement une importante épidémie d'obésité maternelle, le potentiel de transmission transgénérationnelle du risque d'obésité est préoccupant car il préfigure une augmentation significative de l'obésité et des MNT dans ces pays dans un avenir proche ⁵². Il est donc possible de croire que le paradigme de la DOHaD s'applique davantage à la situation nutritionnelle des pays du Sud dans lesquels les comportements de la population changent rapidement qu'à celle des pays du Nord dans lesquels les changements se sont produits à un rythme plus lent.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous sommes limités à l'étude de certains déterminants maternels et évènements de santé chez l'enfant. En effet, deux principales expositions ont été étudiées : le statut nutritionnel et le statut infectieux de la femme avant conception et pendant la grossesse. La santé de l'enfant a été étudiée à travers trois principaux indicateurs : la croissance staturo-pondérale de la naissance à 12 mois de vie, le développement neurocognitif de la naissance à 3 mois de vie et la morbidité de la naissance à 3 mois de vie.

2.3. Expositions maternelles précoces en Afrique

2.3.1. État nutritionnel maternel dans la période péri-conceptionnelle

En ASS, les femmes enceintes sont particulièrement exposées au risque nutritionnel essentiellement en raison de la pauvreté, de l'insécurité alimentaire, des infections fréquentes et des grossesses fréquentes ^{53,54}. Les principaux problèmes nutritionnels affectant ces femmes comprennent la sous-alimentation (ou dénutrition) et la suralimentation maternelles, de même que les carences en micronutriments (surtout fer et acide folique) essentiels à la grossesse.

L'état nutritionnel de la femme peut être évalué avant et en début de grossesse à travers l'indice de masse corporelle (IMC). Toutefois, peu de données existent sur l'état nutritionnel de la femme dans la période pré-conceptionnelle, notamment en ASS.

La distribution de l'IMC chez les femmes en Afrique varie considérablement en fonction des morphologies corporelles d'une région à l'autre (Maghreb, Sahel, Centre, Est, Sud) ⁵⁵. Cependant, l'ASS, notamment l'Afrique Centrale, a la distribution la plus régulière en terme d'IMC avec une moyenne de $22,8 \pm 4,4$ kg/m². A la différence des pays du Nord, les valeurs élevées de l'IMC sont concentrées dans les groupes socioéconomiques les plus élevés, tandis que les valeurs les plus basses se retrouvent dans les groupes les plus pauvres ⁵⁵.

Il est aisé d'établir un lien entre une prise alimentaire excessive et un mode de vie trop sédentaire et l'épidémie mondiale d'obésité actuelle. Cependant, le fait que l'état nutritionnel et métabolique des parents avant conception, puis de la mère pendant la grossesse et l'allaitement puisse influencer la santé future de l'enfant en agissant dans un premier temps sur la croissance fœtale, puis secondairement en créant un terrain favorable à des troubles de la croissance dans la petite enfance et à la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte est un concept novateur ¹⁶.

L'influence de l'état nutritionnel pendant la période péri-conceptionnelle est désormais clairement établie, notamment grâce aux modèles animaux ^{9,10}. Chez la souris, on a mis en évidence au sein de la progéniture des mères obèses en période péri-conceptionnelle, un retard de croissance intra-utérin chez les fœtus, et des troubles de la croissance et métaboliques à type de surcharge pondérale, de modification précoce de la trajectoire de croissance, d'adiposité élevée et d'une intolérance au glucose après la naissance ⁵⁶. Chez les rongeurs ayant reçu une alimentation pauvre en protéines, en particulier pendant la période péri-conceptionnelle ou au cours des 3-4 jours précédant l'implantation de l'embryon, avec une alimentation normale à tout autre moment, une trajectoire de croissance précocement modifiée a été mise en évidence

chez la progéniture⁵⁷⁻⁵⁹. Des résultats similaires ont été rapportés chez les moutons. Des brebis nourries avec un régime de dénutrition pendant la période péri-conceptionnelle ont donné naissance à une progéniture présentant un risque accru de troubles cardiovasculaires, métaboliques et neurocognitifs⁶⁰⁻⁶³. Des mécanismes épigénétiques ont été évoqués pour expliquer le lien entre état nutritionnel maternel dans la période péri-conceptionnelle et la santé future de la progéniture^{64,65}.

Chez l'homme, il existe également quelques données probantes sur l'influence de l'état nutritionnel pendant la période péri-conceptionnelle. Les premières données proviennent des travaux sur la grande famine hollandaise de 1944. En effet, les personnes conçues pendant les cinq mois qu'a duré la famine ont présenté un risque accru de maladie coronarienne, d'hypertension, d'IMC élevé, d'intolérance au glucose, de schizophrénie, de dépression et de troubles cognitifs à l'âge adulte, comparativement à celles qui avaient été exposées à la famine plus tard pendant la grossesse⁴⁻⁶. De même, le profil nutritionnel maternel au moment de la conception chez les femmes en Gambie a été associé à la mortalité de leurs enfants tout au long de sa vie⁶⁶. Dans ces deux études menées chez l'homme, des modifications épigénétiques ont été identifiées chez les enfants, en lien avec l'état nutritionnel maternel dans la période péri-conceptionnelle^{43,67,68}.

2.3.2. Infections parasitaires chez la femme enceinte

En ASS, les femmes enceintes sont fréquemment exposées à des agents infectieux, notamment parasitaires, au cours de leur grossesse. Le paludisme et les infections helminthiques sont parmi les infections les plus fréquentes en ASS⁶⁹⁻⁷¹.

Le paludisme est dû à un parasite du genre *Plasmodium* transmis par la piqûre de moustiques infectés. Ces moustiques, « vecteurs » du paludisme, appartiennent tous au genre *Anopheles*.

Plasmodium falciparum est l'espèce la plus répandue en ASS, représentant 99,7% des cas estimés de paludisme en 2017 ⁷². Chaque année, plus de 32 millions de femmes enceintes sont exposées au paludisme pendant la grossesse en ASS ⁷³. En raison d'une immunité protectrice encore suffisamment efficace en dépit des modifications de la réponse immune occasionnées par la grossesse, l'impact du paludisme pendant la grossesse sur la santé de la mère se traduit essentiellement par la survenue d'une anémie ou l'aggravation d'une anémie existante. Ses conséquences chez l'enfant sont fréquentes et potentiellement graves, à type de réduction du poids de naissance liée à un retard de croissance intra-utérin ou à une prématurité, et plus rarement, se traduisent par la survenue d'une fausse couche ou d'une mort fœtale *in utero*. Le paludisme pendant la grossesse et plus précisément à l'accouchement a été associé à une susceptibilité accrue aux infections pendant la petite enfance ^{74,75}.

Les infections helminthiques ont peu de traduction clinique chez la femme enceinte, sauf en cas d'infestation massive. Par exemple, les infections par les ankylostomes ont été associées à la survenue d'une anémie, le plus souvent modérée ⁷⁶. Cependant, l'existence d'une infection helminthique chez la femme enceinte a été associée à une altération du développement immunitaire du fœtus et de l'enfant. Ces conséquences ont avant tout été démontrées dans le cadre des infections à Schistosome. Des études expérimentales ont montré que les enfants nés de mères atteintes de schistosomiase étaient protégés contre l'apparition d'une inflammation allergique des voies respiratoires ⁷⁷. En revanche, il a été également rapporté que les enfants exposés *in utero* à la schistosomiase pouvaient devenir plus sensibles aux infections pendant la petite enfance, comme on l'a observé avec le paludisme et la filariose, qui est une autre infection helminthique ^{8,78,79}. Une hypothèse est que l'exposition *in utero* à des antigènes solubles de *Plasmodium* ou de *Schistosoma* pourrait altérer le développement immunitaire fœtal et néonatal, ce qui entraînerait une plus grande susceptibilité aux infections plus tard dans la vie ^{78,80,81}.

2.4. Indicateurs et évènements de santé chez l'enfant en Afrique

2.4.1. Croissance fœtale et post-natale de l'enfant

2.4.1.1. Croissance fœtale et retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Le RCIU est le reflet d'une altération de la croissance fœtale ou d'une croissance insuffisante par rapport à une croissance normale ou génétiquement programmée^{82,83}. Il s'agit d'un des principaux déterminants de la santé ultérieure de l'enfant, notamment en Afrique. En effet, à court et moyen termes, les enfants présentant un RCIU ont une morbidité et une mortalité périnatales, néonatales et infantiles plus élevées⁸⁴⁻⁸⁶. À long terme, le RCIU a été associé au développement à l'âge adulte de maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'obésité et les pathologies neurocognitives⁸⁷⁻⁹⁰. Un RCIU peut être causé par une pathologie maternelle, placentaire ou fœtale⁹¹⁻⁹⁵. Dans les pays du Sud, notamment en ASS, les causes infectieuses telles que l'infection palustre et le VIH ainsi que les causes nutritionnelles sont prédominantes⁹⁶. Le RCIU peut survenir à n'importe quel trimestre de la grossesse, mais avec un risque maximal au 3^{ème} trimestre lorsque la croissance pondérale fœtale est maximale⁹⁷⁻⁹⁹.

Le RCIU peut être objectivé à partir d'une courbe de référence. Il correspond alors à une diminution significative de la vitesse de croissance observée par rapport à celle attendue, et nécessite donc de disposer d'au moins deux mesures échographiques pendant la grossesse¹⁰⁰. Dans les pays du Sud, ce terme est souvent utilisé de façon abusive en période anténatale, le diagnostic de RCIU étant le plus souvent posé sur la base d'une mesure unique à la naissance. Cela rend également difficile l'évaluation de son caractère pathologique, ou non, un enfant pouvant naître « petit » avec une croissance homogène (non pathologique) tout au long de la grossesse. Le FPN, défini par un poids de naissance inférieur à 2500 g, est souvent utilisé comme proxy du RCIU dans les pays du Sud. Il est le reflet de la durée de la grossesse et de la

plus ou moins bonne croissance fœtale pendant celle-ci. Cependant, le FPN pouvant être lié à une prématurité, ou être constitutionnel, il est moins informatif et moins spécifique de la santé future de l'enfant comparé au RCIU.

Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PAG) ou en anglais *small-for-gestational age (SGA)* est également utilisé comme proxy du RCIU ¹⁰¹, y compris dans les pays du Sud. Le PAG a une définition statistique et correspond à un poids du nouveau-né à la naissance inférieur à une norme définie pour un âge gestationnel donné ¹⁰². Il est le plus souvent défini comme un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel par rapport à une courbe de référence. Récemment, de nouvelles courbes de référence de croissance fœtale internationales ont été développées par l'OMS et le projet INTERGROWTH-21st à partir de données d'études de cohorte multicentriques et multiethniques ^{103,104} et viennent combler un vide dans les pays du Sud. Cependant, l'utilisation de ces courbes est sujet à débat et il n'y a pas de consensus. En effet, le projet INERGROWTH-21st recommande l'utilisation de ses courbes dans tous les pays, tandis que l'OMS recommande plutôt des ajustements selon le pays. Dans les pays du Sud, se pose également la question de la précision de la datation de la grossesse, qui repose le plus souvent sur la mesure de la hauteur utérine, et rarement sur la date des dernières règles ou sur des mesures échographiques.

2.4.1.2. Croissance staturo-pondérale dans la période post-natale

2.4.1.2.1. Définition et situation nutritionnelle des enfants

La croissance staturo-pondérale désigne un processus biologique et quantitatif se manifestant par une maturation des tissus ou des organes et par des modifications corporelles au cours du temps ¹⁰⁵. De la naissance à 2 ans de vie, elle est principalement évaluée par la mesure régulière du poids, de la taille et du périmètre crânien. Après 2 ans de vie, la croissance se mesure

essentiellement au moyen du poids et de la taille. D'autres mesures anthropométriques moins usuelles existent chez l'enfant. Il s'agit du périmètre brachial, du périmètre thoracique et des plis cutanés sous-scapulaire et tricipital. L'OMS a établi en 2006 de nouvelles normes universelles et courbes de croissance de référence permettant d'apprécier la normalité du processus de croissance, quelle que soit l'origine géographique de l'enfant ¹⁰⁶. Pour être considérés comme normaux, la taille et le poids d'un enfant doivent évoluer dans le couloir déterminé par les courbes de références spécifiques de son sexe, entre -2 (ou 3^{ème} percentile) et +2 (ou 97^{ème} percentile) déviations standard (ou écarts types) ¹⁰⁶. Mais plus que la position relative sur la courbe de référence, c'est l'évolution au cours du temps qui doit être prise en compte. Il est donc nécessaire de faire attention aux ruptures qui évoquent un processus pathologique. La croissance post-natale suit une cinétique particulière avec une phase de croissance rapide entre la naissance et 4 ans de vie. Au cours de cette phase, bien que la vitesse soit inférieure à celle de la croissance prénatale, la taille de l'enfant va doubler tandis que son poids va plus que quadrupler. La croissance de l'enfant est reconnue à l'échelle internationale comme un indicateur important de l'état nutritionnel et de la santé des populations ¹⁰⁷.

L'état nutritionnel de l'enfant est évalué par les indicateurs ou indices anthropométriques, mais également à travers des marqueurs biochimiques et cliniques ¹⁰⁸. Parmi les indicateurs anthropométriques permettant d'apprécier l'état nutritionnel, les plus usuels sont les rapports taille-pour-âge (*length-for-age z-score* en anglais "LAZ"), poids-pour-taille (*weight-for-length z-score* en anglais "WLZ") et poids-pour-âge (*weight-for-age z-score* en anglais "WAZ") ¹⁰⁶.

Le LAZ évalue la taille de l'enfant par rapport à la taille attendue pour son âge. Il permet de dépister les effets cumulatifs d'une sous-nutrition et/ou d'infections répétées aboutissant à un retard de croissance (malnutrition chronique ou *stunting*). Selon l'OMS, le retard de croissance se définit par un LAZ < -2 déviations standard (DS) par rapport à la médiane de la courbe de référence âge et sexe-spécifique de l'OMS ¹⁰⁶. Dans le monde, en 2018, on estimait à 22% le

pourcentage d'enfants de moins de cinq ans atteints de retard de croissance, représentant 149 millions d'enfants (Figure 1) ¹⁰⁹. L'Afrique est la seule région du monde où le nombre des enfants de moins de cinq ans affecté a augmenté entre 2000 et 2018, passant de 50 à 58,8 millions ¹⁰⁹.

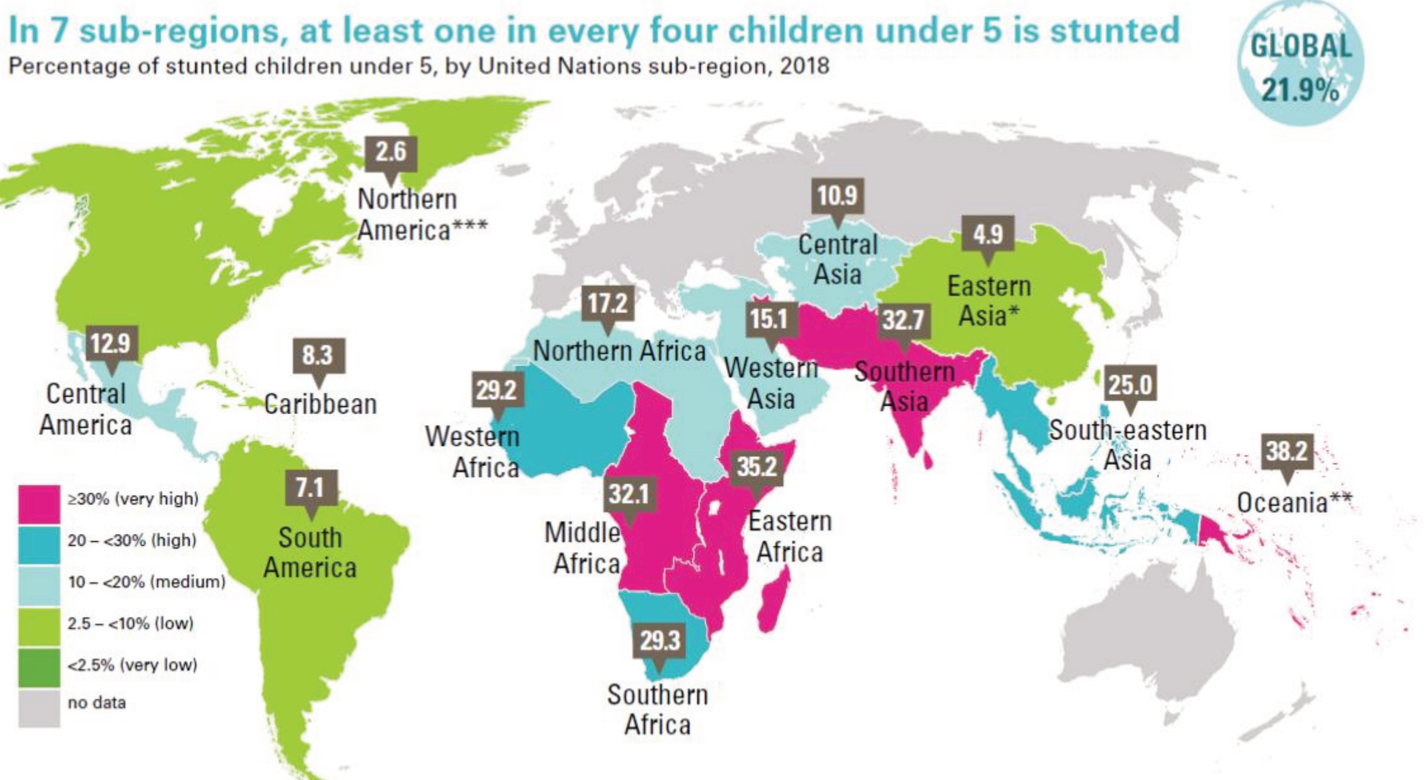


Figure 1: Prévalence de la malnutrition chronique dans le monde en 2018
 Source : UNICEF, WHO, World Bank Group joint malnutrition estimates, édition 2019

Le WLZ évalue le poids attendu pour une taille donnée. Il décrit l'état nutritionnel actuel ou une perte de poids aigüe ou récente et permet d'identifier les enfants souffrant de malnutrition aigüe (émaciation ou *wasting*). Selon l'OMS, la malnutrition aigüe et la malnutrition aigüe sévère se définissent par un WLZ < -2 DS et < -3 DS par rapport à la médiane de la courbe de référence âge et sexe-spécifique de l'OMS ¹⁰⁶, respectivement. Dans le monde, en 2018, on estimait à 7,3 % le pourcentage d'enfants de moins de cinq ans atteints de malnutrition aigüe,

représentant 49 millions d'enfants, dont 17 millions d'enfants atteints de forme sévère (Figure 2) ¹⁰⁹. En Afrique, 4 millions des enfants de moins de cinq ans souffraient de malnutrition aigüe sévère en 2018 ¹⁰⁹.

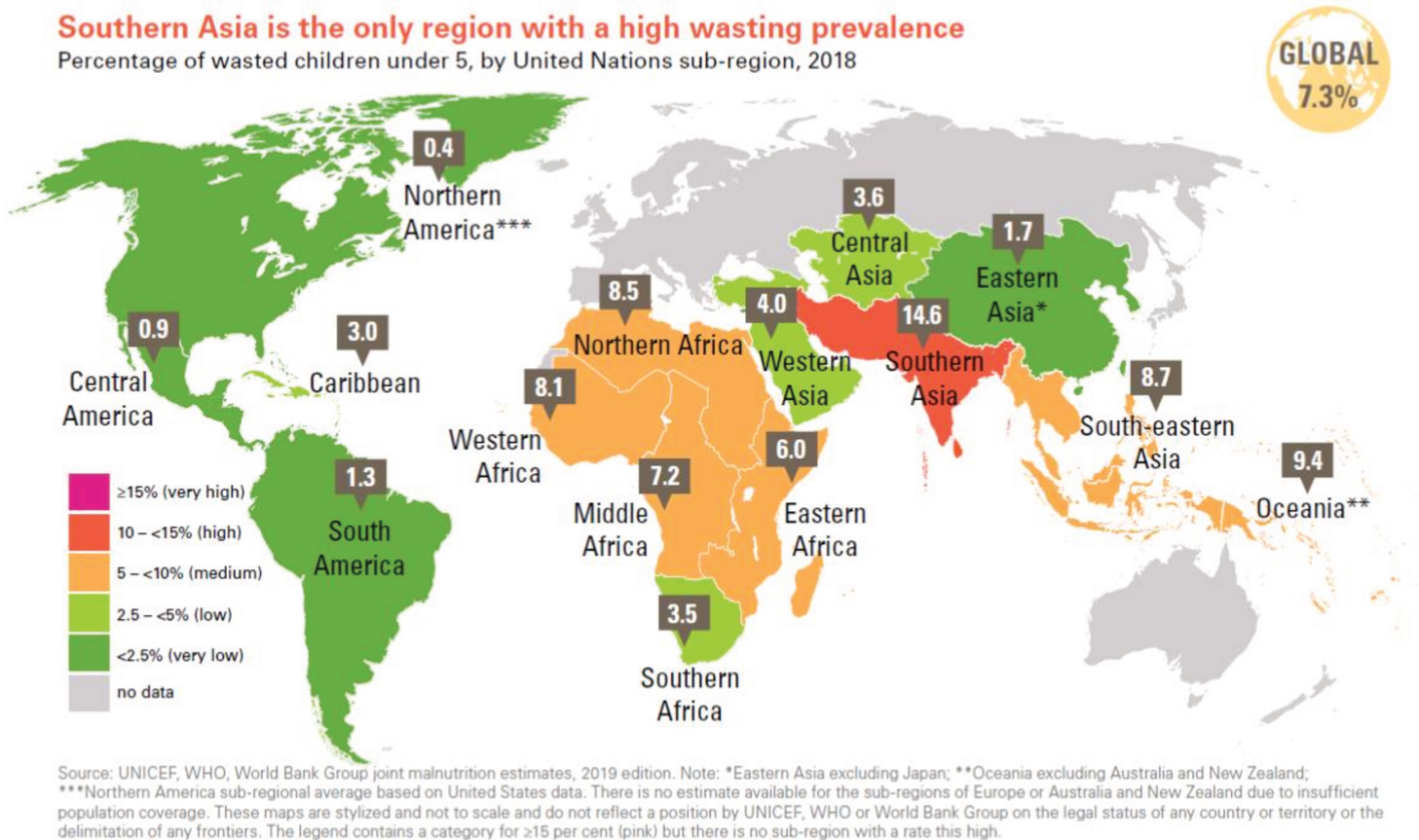


Figure 2: Prévalence de la malnutrition aigüe dans le monde, 2018.
 Source : UNICEF, WHO, World Bank Group joint malnutrition estimates, édition 2019

Enfin, le WAZ évalue le poids de l'enfant par rapport au poids attendu pour son âge. Il apporte des arguments en faveur d'une insuffisance pondérale (ou *underweight*) ou d'une surcharge pondérale (ou *overweight*) ou obésité (WAZ < -2 DS ou > + 2 DS par rapport à la médiane des normes de croissance OMS ¹⁰⁶, respectivement). C'est un indicateur composite d'interprétation difficile car pouvant refléter à la fois la malnutrition aigüe et la malnutrition chronique sans pouvoir les distinguer. En 2013, on estimait à 99 millions le nombre d'enfants de moins de cinq

ans souffrant d'insuffisance pondérale dans le monde, dont un tiers en Afrique, tandis que 42 millions étaient en surpoids/obésité, dont 11 millions en Afrique ¹¹⁰.

2.4.1.2.2. Causes et conséquences de la malnutrition chez l'enfant

De récentes revues de la littérature ont fait état des principaux facteurs de risque de la malnutrition chez l'enfant, incluant le retard de croissance (*stunting*), la malnutrition aigüe (*wasting*) et l'insuffisance pondérale (*underweight*), dans les pays du Sud ^{111,112} et en ASS plus particulièrement ¹¹³. Les facteurs les plus constamment associés au retard de croissance, à la malnutrition aigüe et à l'insuffisance pondérale étaient ¹¹⁴⁻¹²⁴ :

- Environnementaux : manque d'eau potable, d'hygiène et d'assainissement ;
- Sociodémographiques et économiques : résidence en milieu rural, faible niveau d'éducation de la mère ou du père, taille élevée du ménage (5-8 personnes), bas niveau économique ;
- Maternels : jeune âge (< 20 ans), maigreur (IMC < 18,5 kg/m²), petite taille, intervalle inter-général court, rang gestationnel élevé (>5) ;
- Gestationnels : FPN, retard de croissance intra-utérin ou petit poids pour l'âge gestationnel ;
- Infantiles : sexe de l'enfant (masculin), faible poids de naissance (FPN), maladies (épisodes diarrhéiques et fébriles), absence de vaccination ;
- Nutritionnels : allaitement maternel de plus de 12 mois, mauvaise diversification alimentaire, déficits en macro et micronutriments ;

Selon l'OMS, environ 45% des décès des enfants de moins de cinq ans étaient liés à la malnutrition en 2018 ¹⁰⁹. En dehors d'un risque accru de morbi-mortalité ¹²⁵, la malnutrition chez les enfants de moins de cinq ans, et en particulier le retard de croissance, a été également associée avec la petite taille à l'âge adulte, un développement neurocognitif sous-optimal

entraînant une baisse du rendement scolaire et de la productivité économique à l'âge adulte ¹²⁶⁻
¹²⁸. Par ailleurs, la surcharge pondérale, l'obésité ou le gain pondéral rapide au cours de
l'enfance ont été associés à un risque plus élevé de diabète, d'hypertension artérielle et de
maladies cardiovasculaires à l'âge adulte ^{129,130}.

2.4.2. Développement psychomoteur de l'enfant

2.4.2.1. Définition et étapes du développement psychomoteur

Le développement psychomoteur désigne l'acquisition, de la naissance à l'âge adulte, des
compétences motrices (acquisition des mouvements, de la coordination) et cognitives
(développement sensoriel, intellectuel, socioaffectif et psychique) et, témoigne de la maturation
progressive du système nerveux ¹³¹. La période la plus critique du développement
psychomoteur survient au début de la vie, soit au cours des 1 000 premiers jours de la vie (de
la conception à la deuxième année post-natale) avec une vitesse de croissance très rapide du
cerveau ¹³².

Le développement psychomoteur de l'enfant se fait en plusieurs étapes ¹³³⁻¹³⁵. En effet, à la
naissance, les premiers reflets du bon fonctionnement cérébral sont les réflexes archaïques. Il
s'agit de réflexes involontaires (ou primaires) tels que :

- Le réflexe de succion : permet au nouveau-né de téter ;
- Le réflexe des points cardinaux : le nouveau-né tourne aussitôt la tête vers la main qui
lui effleure la joue et ses lèvres cherchent alors quelque chose à sucer ;
- Le réflexe de la marche automatique : le nouveau-né est capable d'effectuer une
succession de pas lorsqu'on le tient en position verticale et légèrement penché en avant ;
- Le réflexe de Moro (ou de défense) : le nouveau-né effectue un mouvement de sursaut
avec les bras écartés lorsqu'on le laisse retomber brusquement sur un plan d'examen.

Ce réflexe en réponse à une stimulation désagréable peut également s'accompagner de pleurs et de cris ;

- Le réflexe d'agrippement (ou de grasping) : la stimulation de la paume du nouveau-né entraîne une forte flexion des doigts ;
- Le réflexe d'allongement croisé : le chatouillement d'un pied entraîne l'allongement de l'autre membre inférieur ;
- Le réflexe tonique du cou : le nouveau-né redresse légèrement son cou et son dos au cours d'un examen médical.

On note une hypertonie des membres et une hypotonie de la tête et du tronc à la naissance. A deux mois de vie, les réflexes archaïques tendent à disparaître, les mouvements d'ensemble avec les bras et les jambes deviennent plus souples. L'enfant est capable d'émettre des vocalises (les e, eu, a...) et de réaliser le sourire social. A trois mois de vie, les réflexes archaïques ont disparu, l'enfant est capable de préhension et de tenir sa tête. Il pousse des cris de plaisir et s'intéresse à son corps. C'est l'âge du « regard de la main ». A six mois, l'enfant est capable de tenir la position assise, de se redresser sur ses mains, de tenir des objets dans ses deux mains. Sur le plan du langage, c'est l'âge des « lallations ». A 12 mois, l'enfant fait ses premiers pas debout, pointe son index vers les objets et est capable de « mots-phrases » du type « maman gâteau ».

2.4.2.2. Évaluation du développement psychomoteur de l'enfant

L'échelle de Mullen ou « *Mullen Scales of Early Learning* » est un des outils validés permettant d'évaluer le développement psychomoteur de l'enfant au cours des premiers mois de vie ¹³⁶. En effet, l'échelle de Mullen est une méthode largement utilisée dans les pays du Nord pour apprécier le développement moteur et cognitif de l'enfant de la naissance à 68 mois. Récemment, les preuves de la validité et de l'adéquation de l'échelle de Mullen dans

l'appréciation du développement psychomoteur des enfants dans les pays du Sud et au Bénin en particulier ont été rapportées ¹³⁷. L'échelle de Mullen est composée de cinq sous-échelles permettant d'apprécier :

- La motricité globale ;
- La perception visuelle ;
- La motricité fine ;
- L'expression verbale ;
- La compréhension verbale.

Les quatre dernières échelles sont appelées « échelles cognitives » et sont combinées pour produire le quotient « *Early Learning Composite* » qui représente l'intelligence générale dans cet outil ¹³⁶.

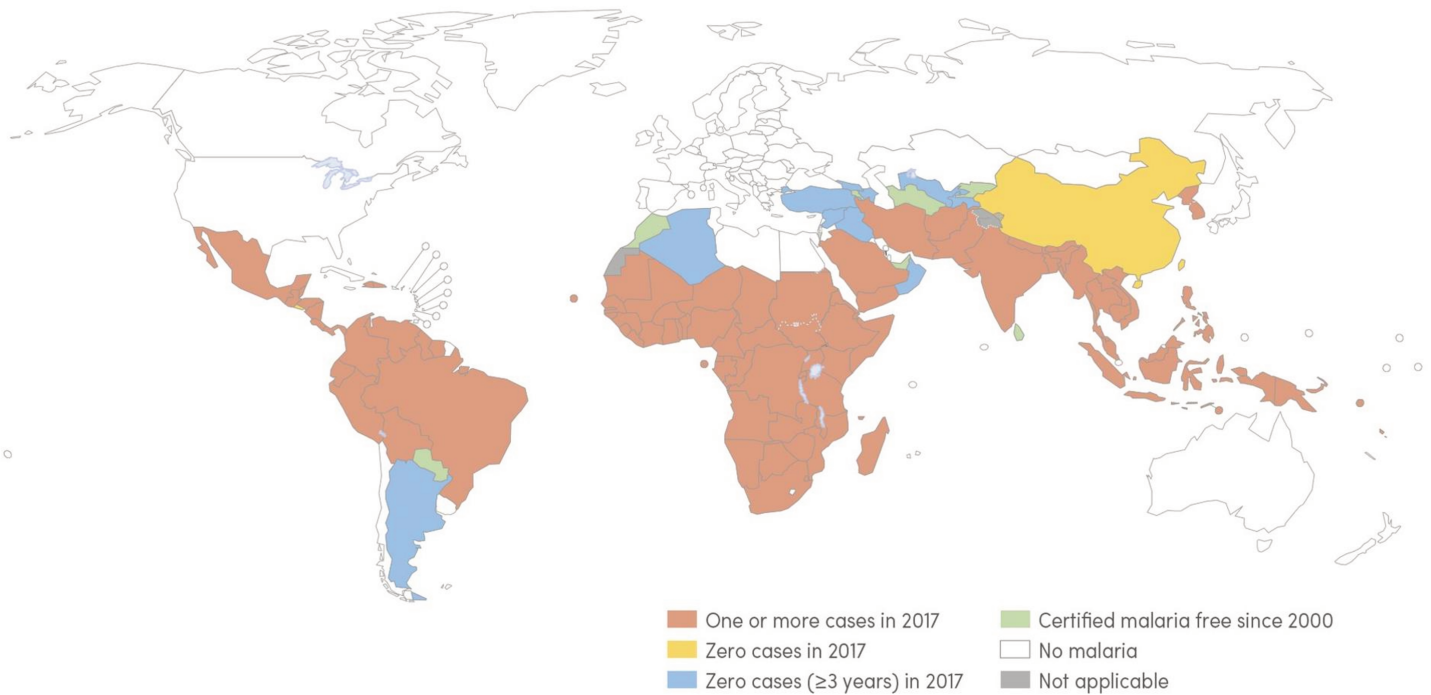
2.4.2.3. Épidémiologie des troubles du développement psychomoteur de l'enfant

Il n'existe aucune estimation fiable et représentative du nombre d'enfants présentant des troubles du développement psychomoteur ^{131,138}. Les estimations actuelles de la prévalence des troubles du développement psychomoteur varient considérablement en raison des différences dans les définitions utilisées et du large éventail de méthodes et d'instruments de mesure adoptés ^{131,139}. De plus, l'absence de registre des troubles du développement psychomoteur dans les pays du Sud ne permet pas un recensement adéquat de ces troubles ¹³⁹. En conséquence, il en résulte une sous-estimation de la prévalence des enfants présentant des troubles du développement psychomoteur, en particulier dans les pays du Sud ¹³¹. Dans les pays du Nord, des troubles du développement psychomoteur ont été rapportés chez 2 à 5 enfants pour 1000, tandis qu'une prévalence globale de 2,9 à 22 enfants pour 1000 a été rapportée dans les pays du Sud ^{140,141}.

Les fonctions cognitives au cours de l'enfance et à l'adolescence ont été associées à l'état nutritionnel de la mère pendant la grossesse, aux inflammations intra-utérines, au poids de naissance, à l'âge gestationnel à la naissance, à l'alimentation de l'enfant au cours des premiers mois de vie, à des facteurs environnementaux tels qu'un bas niveau socioéconomique et un environnement psychosocial et affectif défavorable ¹⁴²⁻¹⁴⁶.

2.4.3. Morbidité palustre chez les enfants de moins de cinq ans

Malgré des progrès importants réalisés ces dernières années, le paludisme demeure la première endémie parasitaire en milieu tropical. En 2017, l'OMS estimait à 219 millions le nombre de cas de paludisme dans le monde, dont 435 000 cas de décès (Figure 3) ⁷². La majorité de ces cas (92%) et de ces décès (93%) sont survenus en ASS. Les populations les plus vulnérables au paludisme, en raison de leur susceptibilité à l'infection ou de la gravité de l'infection sont les femmes enceintes, les enfants de moins de 5 ans et, les personnes âgées et immunodéprimées. La mortalité palustre est plus élevée chez les enfants de moins de cinq ans avec 266 000 décès en 2017, soit 61% de l'ensemble des décès dus au paludisme ⁷².



WHO: World Health Organization.

Figure 3: Pays ayant connu des cas autochtones de paludisme en 2000 et leur statut d'ici 2017
 Source : WHO. World malaria report 2018

La fréquence élevée des infections chez les enfants de moins cinq ans est liée à une exposition plus importante au vecteur et à l'absence (ou seulement partielle) d'immunité protectrice. Cependant, la susceptibilité au paludisme est réduite chez l'enfant au cours des premiers mois de vie. En effet, entre la naissance et six mois de vie, l'infection palustre est modulée par la présence d'anticorps maternels protecteurs¹⁴⁷ et d'hémoglobine fœtale qui n'est pas favorable au développement du *Plasmodium*¹⁴⁸. Des études ont montré que le paludisme pendant la grossesse, en particulier, le paludisme au troisième trimestre et le paludisme placentaire étaient associés à un risque élevé de paludisme chez l'enfant au cours des premiers mois de vie^{74,149–154}. Une des hypothèses serait que l'exposition *in utero* à des antigènes solubles du *Plasmodium* pourrait altérer le développement immunitaire fœtal et néonatal, entraînant une plus grande susceptibilité au paludisme plus tard dans la vie^{80,155}.

2.4.4. Morbidité non palustre chez les enfants de moins de cinq ans

2.4.4.1. Anémie

L'anémie, définie par une concentration sanguine de l'hémoglobine (Hb) au-dessous d'un seuil donné, demeure un problème de santé publique touchant particulièrement les pays du Sud ^{156,157}. En effet, selon l'OMS, l'anémie touchait environ 800 millions d'enfants et de femmes dans le monde en 2011 ¹⁵⁷. En 2011, le groupe d'âge le plus touché par l'anémie était les enfants de moins de cinq, avec une prévalence mondiale de 42,6 % (IC 95% : 37,7-47,4) ¹⁵⁷. L'ASS avait la plus forte prévalence, soit 62,3 % (IC 95% : 59,6-64,8) ¹⁵⁷. L'anémie chez l'enfant a été associée à une mortalité plus élevée en cas d'anémie sévère, à des troubles du développement neurocognitif et à une baisse des performances académiques ^{156,158}.

De la naissance à 6 mois de vie, la composition, la dynamique et l'évolution particulière du taux d'hémoglobine rendent difficile et complexe la détermination d'un seuil de détection de l'anémie ¹⁵⁹. En effet, la concentration d'Hb fluctue considérablement au cours des semaines et des mois suivant la naissance en raison de changements physiologiques et divers facteurs (site de prélèvement, âge gestationnel, intervalle de temps entre l'accouchement et le clampage du cordon ombilical) doivent être pris en compte dans l'analyse des valeurs hématologiques pédiatriques ^{160,161}. Le taux moyen d'Hb du nouveau-né à terme à la naissance est de 18,5 g/dL ; des taux inférieurs à 14 g/dL sont considérés anormaux. De la naissance à 6 mois de vie, le taux d'Hb diminue progressivement de façon physiologique pour se stabiliser autour de 6 mois de vie. Pour une population vivant à une altitude qui est celle du niveau de la mer, l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dL chez les enfants entre 6 et 59 mois de vie ^{160,161}.

Dans les pays du Sud, on estime que plus de 50 % des cas d'anémie sont dus à une carence en fer ^{156,158}. Une étude réalisée en Côte d'Ivoire avait montré que parmi les enfants anémiés, 80 % des enfants de moins de cinq ans et 50 % des enfants d'âge scolaire avaient une carence en

fer ¹⁶². Les maladies infectieuses, en particulier le paludisme, les helminthiases (ankylostomiase et schistosomiase), la tuberculose et l'infection à VIH/SIDA étaient également associés à un risque élevé d'anémie chez l'enfant ¹⁶³⁻¹⁶⁷. D'autres facteurs comme l'altitude, la maladie drépanocytaire, les syndromes inflammatoires et d'autres carences nutritionnelles (en acide folique, en vitamine B12 et en vitamine A) contribuent à l'anémie chez l'enfant.

2.4.4.2. Principales causes d'infections fébriles non palustres

2.4.4.2.1. Infections respiratoires aiguës (IRA)

Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont un groupe hétérogène d'infections touchant les voies respiratoires ¹⁶⁸. Selon la localisation anatomique, les IRA se subdivisent en deux grands groupes, les infections respiratoires hautes (ou supérieures) et les infections respiratoires basses (ou inférieures) ¹⁶⁸. Les voies respiratoires hautes comprennent le nez, les fosses nasales (les sinus), la bouche, le pharynx (carrefour aérodigestif) et le larynx (y compris les cordes vocales) dans la gorge ¹⁶⁸. Les voies respiratoires basses se composent de la trachée, des poumons, des bronches, des bronchioles et des alvéoles pulmonaires ¹⁶⁸.

Les IRA représentent une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde et surtout dans les pays du Sud chez les enfants de moins de cinq ans ^{12,169}. Chaque année, environ 1,3 million d'enfants de moins de cinq ans meurent d'IRA dans le monde, dont plus de 95% se produisent dans les pays du Sud ^{12,169,170}. Parmi les IRA, la pneumonie demeure la principale cause infectieuse de décès et d'hospitalisation chez les enfants de moins de cinq ans ¹⁷¹. La pneumonie est responsable d'environ 16 % des décès d'enfants de moins de cinq ans avec 920 136 enfants décédés en 2015 ¹⁷². La plupart de ces enfants avaient moins de 2 ans et près de la moitié (49%) résidait en Inde, au Nigéria, au Pakistan, en République Démocratique du Congo et en Éthiopie ¹⁷². Chez l'enfant, trois principaux agents pathogènes sont responsables

des pneumonies. Il s'agit de deux bactéries, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* et du virus syncytial respiratoire ¹⁷³.

Les facteurs influençant la morbidité et la mortalité des IRA, en particulier les IRA basses dans les pays du Sud sont ¹⁷⁴⁻¹⁸⁰ :

- Les facteurs environnementaux : saisons, climats et pollution de l'air intérieur par les combustibles solides ;
- Les facteurs démographiques et socioéconomiques : jeune âge maternel, bas niveau d'éducation et socioéconomique maternel ;
- Les facteurs infantiles : prématurité, sexe masculin, âge inférieur à deux mois de vie, VIH/SIDA et les maladies chroniques, absence de vaccination ;
- Les facteurs nutritionnels chez l'enfant : absence d'allaitement maternel ou allaitement maternel inadéquat, malnutrition.

La survenue des IRA, et de la pneumonie en particulier, au cours de l'enfance a été associée à des conséquences à moyen et long termes telles que les bronchites chroniques, l'asthme et les bronchopneumopathies obstructives ^{181,182}.

Le principal moyen de prévention est la vaccination antipneumococcique et anti *Haemophilus influenzae type B* ayant montré une réduction plus de 30 % des formes graves de pneumonie ¹⁸³⁻¹⁸⁵.

2.4.4.2.2. Maladies diarrhéiques

Selon l'OMS, la maladie diarrhéique est l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour l'individu ¹⁸⁶. Les maladies diarrhéiques représentent la 2^{ème} cause de mortalité chez les enfants de moins de cinq ans dans les pays du

Sud après la pneumonie ^{12,170}. Chaque année, 525 000 décès des enfants de moins de cinq ans sont dus aux maladies diarrhéiques ^{12,170}.

Elle est généralement la traduction d'une infection gastro-intestinale, qui peut être due à diverses bactéries, virus ou parasites ^{186,187}. Les principaux facteurs de risque de la maladie diarrhéique chez les enfants de moins de cinq ans sont le jeune âge de l'enfant, la malnutrition sévère, l'absence d'allaitement maternel et le manque d'hygiène et d'assainissement de base (eau non potable, non lavage des mains, évacuation non améliorée des excréta) ^{188,189}.

La prévention des maladies diarrhéiques de l'enfant passe par des mesures à visée ^{170,190} :

- Protectrice telles que la promotion de l'allaitement maternel exclusif entre la naissance et 6 mois de vie, puis d'une bonne alimentation complémentaire entre 6 et 24 mois de vie tout en continuant l'allaitement maternel et la supplémentation en vitamine A pour le renforcement du système immunitaire ;
- Préventive telles que la promotion de la vaccination contre les principales infections de l'enfant dans le cadre du programme élargi de vaccination, et des mesures d'hygiène, d'assainissement et d'adduction d'eau potable.



OBJECTIFS

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier l'influence des facteurs maternels avant conception et en début de grossesse sur la santé et le développement de l'enfant au cours de ses premiers mois de vie en Afrique. Plus spécifiquement, il s'agissait de :

- Déterminer l'influence du retard de croissance intra-utérin (RCIU) sur la santé ultérieure de l'enfant au cours des premiers mois de vie au Bénin ;
- Déterminer l'influence de l'état nutritionnel maternel avant conception et pendant la grossesse sur le développement physique (croissance staturo-pondérale) et psychomoteur de l'enfant au cours des premiers mois de vie au Bénin ;
- Déterminer l'influence de l'état infectieux maternel avant conception et pendant la grossesse sur la santé de l'enfant au cours des premiers mois de vie au Bénin.

Cette thèse s'est déroulée dans le cadre de deux projets de recherche complémentaires coordonnés par l'UMR261 de l'IRD et menés au Bénin entre 2014 et 2018.

Le projet RECIPAL "REtard de Croissance Intra-utérin et PALudisme" a permis le suivi de femmes recrutées dès la période pré-conceptionnelle, puis pendant toute la grossesse jusqu'à l'accouchement. RECIPAL a reçu un financement de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-13-JSV1-0004, financement 2013-2018) et de la fondation Simone Beer sous l'égide de la Fondation de France (00074147, financement 2017).

Le projet SEPSIS "Dysfonctionnements immunitaires associés au risque de sepsis chez des nouveau-nés prématurés ou nés de mères impaludées en zone d'endémie palustre" a permis le suivi des enfants nés des mères RECIPAL au cours des premiers mois de vie. SEPSIS a reçu un financement de bioMérieux.

La figure 4 présente le modèle conceptuel adopté dans le cadre de ce projet de thèse, incluant les déterminants maternels et événements de santé chez l'enfant étudiés. Deux principaux facteurs de stress ont été évalués avant conception et pendant la grossesse. Il s'agit d'une part

du statut nutritionnel de la mère à travers l'indice de masse corporelle (IMC) avant conception, le gain pondéral gestationnel et l'anémie avant et pendant la grossesse et, d'autre part, du statut infectieux (paludisme et schistosomiase urinaire) de la mère avant et pendant la grossesse. Les principaux événements étudiés chez l'enfant ont été la croissance statur pondérale, le développement neurocognitif, le taux d'hémoglobine et le risque d'infection au cours des premiers mois de vie.

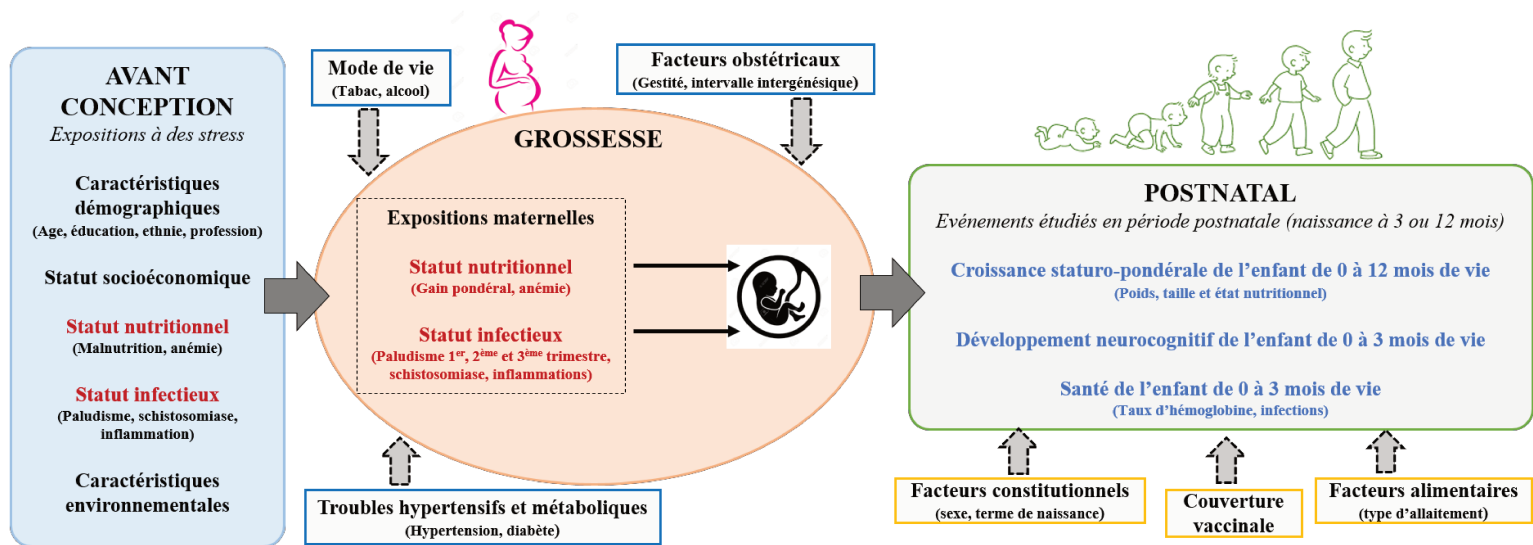


Figure 4: Modèle conceptuel des déterminants maternels et événements de santé chez l'enfant dans le cadre de ce projet de thèse

En rouge les principales expositions maternelles étudiées et en bleu les principaux événements étudiés chez l'enfant

Dans un premier article publié dans « The Journal of Infectious Disease » en 2018, nous avons évalué l'effet du retard de croissance intra-utérin sur la survenue des infections palustres chez l'enfant au cours des 12 premiers mois de vie. Nous avons ici examiné les effets à court et moyen termes d'un environnement délétère pendant la grossesse –aboutissant à une pathologie périnatale, le retard de croissance intra-utérin– sur la santé ultérieure de l'enfant. Ce premier travail a porté sur une première cohorte mère-enfant menée à Allada, au Sud du Bénin.

Dans un deuxième article publié dans « Pediatric Obesity » en 2019, nous avons évalué l'effet du statut nutritionnel de la mère avant conception et pendant la grossesse sur la croissance

foetale et post-natale de l'enfant. Nous avons ainsi déterminé l'effet de facteurs maternels avant conception sur le développement physique de l'enfant.

Dans un troisième article publié dans « PLOS ONE » en 2019, nous avons évalué l'effet de la schistosomiase urinaire et du paludisme avant conception et pendant la grossesse sur la survenue d'infections chez l'enfant et sur le taux d'hémoglobine de l'enfant au cours des premiers mois de vie. Nous avons ainsi déterminé l'influence des infections maternelles dans la période péri-conceptionnelle (allant de quelques semaines avant la conception au 1^{er} trimestre de la grossesse) sur la santé de l'enfant dans la période post-natale immédiate.

Dans un quatrième article soumis à « Pediatrics », nous avons évalué l'effet du statut nutritionnel maternel dans la période péri-conceptionnelle sur le développement neurocognitif de l'enfant au cours des premiers mois de vie.

Les trois dernières études (articles soumis à *Pediatric Obesity*, *PLOS ONE* et *Pediatrics*) ont été menées à partir de données collectées dans le cadre d'une autre cohorte mère-enfant, RECIPAL-SEPSIS. C'est cette cohorte qui est au cœur de ce travail de thèse et qui sera détaillée dans la suite.

Pour répondre à ces différents objectifs, nous avons travaillé et collaboré avec des chercheurs et des spécialistes de chacune des disciplines et questions posées. Il s'agit notamment de Yves Martin-Prével (chercheur et spécialiste en nutrition, unité Nutripass, IRD), de Barbara Heude (chercheur et spécialiste de la DOHaD en France, cohorte EDEN, INSERM), de Katja Polman (chercheur et spécialiste des maladies helminthiques, unité d'helminthologie médicale, Institut de Médecine Tropicale d'Anvers), de Maiza Campos-Ponce (chercheur et spécialiste en nutrition et maladies helminthiques, université Vrije d'Amsterdam), de Frank Wieringa (chercheur et spécialiste des maladies inflammatoires et de l'anémie, unité Nutripass, IRD) et

de Florence Bodeau-Livinec (chercheur et spécialiste du développement neurocognitif, équipe EPOPé, EHESP).

IV

METHODOLOGIE

4.1. Généralités sur le Bénin

Le Bénin est un pays situé dans la sous-région ouest africaine et qui se trouve entièrement dans la zone intertropicale entre l'Équateur et le Tropique du Cancer. Le Bénin s'étend sur une longueur de 700 km, a une superficie de 114 763 km² et compte 10 008 749 habitants dont plus de 47% sont âgés de moins de 15 ans selon le rapport du dernier recensement général de la population et de l'habitat en 2013 (RGPH-4). Les femmes représentent 51,2 % de la population totale. Les enfants de moins de cinq ans représentent 18 % de la population du pays, et les femmes en âge de procréer 23,8 %. La grande majorité de la population vit en zone rurale.

Selon la dernière Enquête Démographique et de Santé du Bénin 2017-2018 (EDSB-V), le taux brut de natalité et le taux global de fécondité chez les femmes de 15-44 ans étaient respectivement de 40,5‰ et 197‰. Ces cinq dernières années, le profil épidémiologique du Bénin se caractérisait par une prédominance des maladies transmissibles qui sévissent sous forme endémo-épidémique, avec en tête le paludisme (39,7 %), suivi par les infections respiratoires aiguës (12,4 %), les affections gastro-intestinales (6,4 %) et les diarrhées (3,0 %), selon les données de l'annuaire des statistiques sanitaires de 2016. On observe cependant une transition épidémiologique marquée par l'émergence des maladies non transmissibles liées à l'urbanisation, à la sédentarité et aux changements dans le mode d'alimentation. En 2015, une enquête STEPS a montré que 27,9 % (IC95% : 22,5-29,3) des Béninois étaient hypertendus ; 23,2 % (IC95% : 18,9-26,5) ; étaient atteints de surcharge pondérale ou d'obésité, dont 27,2 % chez les femmes ; 12,4 % (IC95% : 9,5-15,4) étaient diabétiques ; et que la prévalence du tabagisme s'établissait à 5,0 % (IC95% : 4,1-5,9).

4.1.1. Indicateurs de santé maternelle

Le tableau 1 présente les principaux indicateurs de santé maternelle disponibles pour le Bénin et, plus spécifiquement pour le département de l'Atlantique et sa zone sanitaire Abomey-Calavi

/ Sô-Ava dans lesquels notre étude a été menée. Ces données sont issues de l'annuaire des statistiques sanitaires de 2016 et de d'EDSB-V (2017-2018).

Tableau 1: Principaux indicateurs de santé maternelle au Bénin issus des données de l'annuaire des statistiques sanitaires de 2016 et de d'EDSB-V (2017-2018)

| | Bénin | Département de l'Atlantique | Zone sanitaire Abomey-Calavi / Sô-Ava |
|---|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| État nutritionnel (15-49 ans)* | | | |
| IMC moyen (kg/m ²) | 23,1 | 23,8 | nd |
| Maigreur (IMC < 18,5 kg/m ²) | 11,1 % | 9,8 % | nd |
| Normal (IMC 18,5-24,9 kg/m ²) | 63,1 % | 58,8 % | nd |
| Surpoids (IMC 25,0-29,9 kg/m ²) | 16,4 % | 16,7% | nd |
| Obésité (IMC ≥ 30 kg/m ²) | 9,4 % | 14,7 % | nd |
| Anémie chez la femme non-enceinte (Hb < 12 g/dL) | 57,7 % | 60,2 % | nd |
| Anémie pendant la grossesse (Hb < 11 g/dL) | 68,4 % | nd | nd |
| Suivi prénatal | | | |
| ≥ 1 CPN | 83,2 % | 93,2 % | nd |
| ≥ 4 CPN | 52,1 % | 71,0 % | nd |
| Accouchement | | | |
| Accouchement en centre de santé | 80,5 % | 77,6 % | 77,5 % |
| Accouchement par césarienne | 9,3 % | 6,3 % | 10,3 % |
| Mort-nés | 2,1 % | 1,9 % | 1,6 % |
| Mortalité | | | |
| Décès maternel intra-hospitalier | 200,7 / 10 ⁵ NV | 76,1 / 10 ⁵ NV | 90,4 / 10 ⁵ NV |
| Morbidité | | | |
| Prévalence de l'infection par VIH en population générale | 1,09 % | 0,63 % | nd |
| Nombre de femmes enceintes dépistées séropositives au VIH | 4008 | 718 | nd |
| Nombre de cas confirmés de paludisme gestationnel* | 92164 | 10614 | 4576 |
| Nombre de cas cliniques de paludisme gestationnel** | 64645 | 12478 | 5908 |

Hb : taux d'hémoglobine ; nd : non disponible ; CPN : consultation prénatale ; NV : naissances vivantes ; VIH : virus de l'immunodéficience acquise ; * : confirmé par une goutte épaisse positive ou un TDR positif ; ** : goutte épaisse ou TDR positive associée à une fièvre (température ≥ 37,5°C)

4.1.2. Indicateurs de santé infantile

Le tableau 2 présente les principaux indicateurs de santé infantile au Bénin, dans le département de l'Atlantique et dans la zone sanitaire Abomey-Calavi / Sô-Ava. Ces données sont issues de l'annuaire des statistiques sanitaires de 2016 et de d'EDSB-V (2017-2018).

Tableau 2: Principaux indicateurs de santé infantile au Bénin issus des données de l'annuaire des statistiques sanitaires de 2016 et de d'EDSB-V (2017-2018)

| | Bénin | Département de l'Atlantique | Zone sanitaire Abomey-Calavi / Sô-Ava |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Mortalité | | | |
| Taux de mortalité périnatale | 25 / 10 ³ NV [†] | 24 / 10 ³ NV | 19 / 10 ³ NV |
| Mortalité néonatale | 30 / 10 ³ NV [†] | 43 / 10 ³ NV | nd |
| Taux de mortalité infantile | 68 / 10 ³ NV [†] | 66 / 10 ³ NV | nd |
| Taux de mortalité infanto-juvénile | 96 / 10 ³ NV [†] | 108 / 10 ³ NV | nd |
| Naissance | | | |
| Faible poids de naissance (< 2500 g) | 9,4 % | 9,2 % | 9,9 % |
| Etat nutritionnel enfants < 5 ans[‡] | | | |
| Retard de croissance (< - 2 DS) | 32,2 % | 30,1 % | nd |
| Insuffisance pondérale (< - 2 DS) | 16,8 % | 16,8 % | nd |
| Emaciation ou maigreur (< - 2 DS) | 5,0 % | 4,1 % | nd |
| Obésité (> + 2 DS) | 1,7 % | nd | nd |
| Anémie (6 -59 mois) (Hb < 11 g/dL) | 71,5 % | 67,5 % | nd |
| Allaitement maternel exclusif (0 - 5 mois) | 41,6 % | nd | nd |
| Développement psychomoteur | | | |
| Indice de développement de la petite enfance* | 61,4 % | nd | nd |
| Couverture vaccinale entre 12-23 mois | | | |
| Aucun vaccin reçu | 10,9 % | nd | nd |
| Tous les vaccins de base reçus** | 56,6 % | 59,9 % | nd |
| Morbidité < 5 ans | | | |
| Fièvre | 19,4 % | 27,4 % | nd |
| Paludisme confirmé par GE (6-59 mois) | 39,1 % | 34,2 % | nd |
| Infections respiratoires aiguës | 46,1 % | 41,6 % | nd |
| Diarrhées | 10,4 % | 9,2 % | nd |

Hb : taux d'hémoglobine ; nd : non disponible ; NV : naissances vivantes ; CPN : consultation prénatale ; VIH : virus de l'immunodéficience acquise ; † : moyenne sur tout le territoire béninois ; * : pourcentage d'enfants de 36-59 mois qui sont sur la bonne voie de développement dans au moins 3 des 4 domaines suivants : lecture-calcul, physique, socio-affectif, apprentissage ; ‡ Chaque indice est exprimé en termes de z-score par rapport à la médiane des normes OMS de la croissance de l'enfant ; Retard de croissance : z-score du rapport taille-pour-âge ; Insuffisance pondérale : z-score du rapport poids-pour-âge ; Emaciation : z-score du rapport poids-pour-taille ; DS : déviation standard ; GE : goutte épaisse ; ** : BCG, trois doses de DTC-HepB-Hib, trois doses du vaccin oral de la polio (non compris le vaccin contre la polio donné à la naissance), et une dose de vaccin contre la rougeole.

4.2.La cohorte mère-enfant APEC

De 2010 à 2014, un essai clinique et des études ancillaires sur le paludisme associé à la mère et à l'enfant ont été menés au Sud du Bénin.

Il s'agit d'un essai clinique multicentrique de prévention du paludisme pendant la grossesse comparant la sulfadoxine-pyriméthamine à la méfloquine. Cet essai clinique nommé MiPPAD (Malaria in Pregnancy Preventive Alternative Drug) a été financé par l'Union Européenne dans le cadre de son programme EDCTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership). Il s'est déroulé dans cinq pays d'Afrique dont le Bénin, le Gabon, la Tanzanie, le Kenya et le Mozambique. Au Bénin l'essai s'est déroulé auprès de 1183 femmes (VIH négatives) suivies prospectivement pendant toute la grossesse.

Deux études ancillaires à cet essai clinique ont été menées, dont l'étude APEC (Anemia in Pregnancy : Etiologies and Consequencies). L'étude APEC est une étude de cohorte d'enfants nés des femmes de l'essai et suivis de la naissance à 12 mois de vie, avec pour objectif d'étudier la relation entre anémie maternelle et anémie de l'enfant. Cette étude a porté sur 400 enfants sélectionnés parmi l'ensemble des enfants MiPPAD en fonction de l'existence, ou non, d'une anémie maternelle à l'accouchement. Elle a été financée par la Fondation Bill et Melinda Gates. La coordination des études MiPPAD et APEC a été réalisée au sein de MERIT-UMR261/IRD par Dr Smaïla Ouédraogo et Dr Michel Cot. La figure 5 présente les procédures de l'étude.

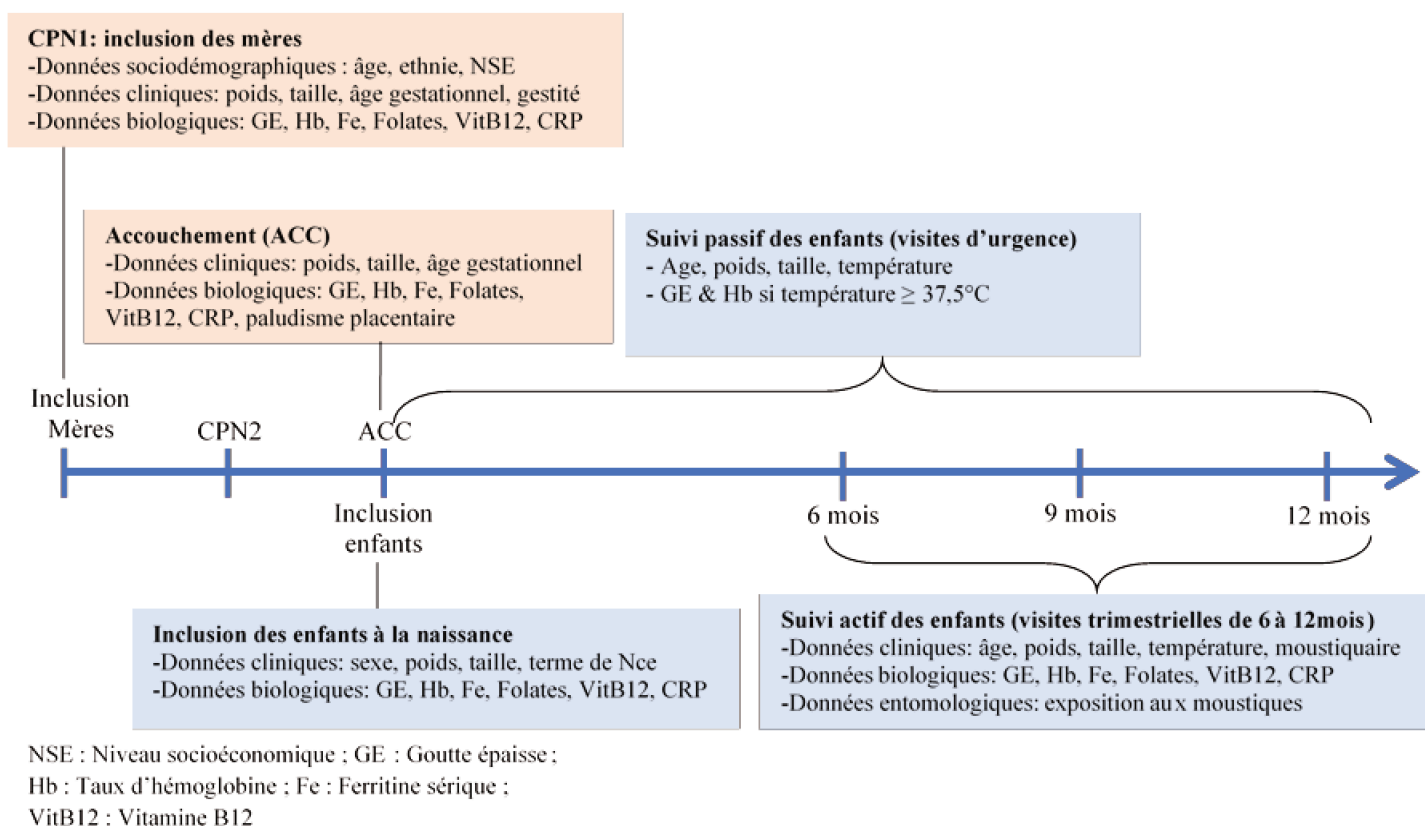


Figure 5: Procédures de l'étude APEC

4.3.La cohorte mère-enfant RECIPAL-SEPSIS

4.3.1. Contexte de mise en place de la cohorte

Notre projet de thèse repose sur une cohorte mère-enfant qui a été mise en place au Bénin dans le cadre de deux projets de recherche RECIPAL et SEPSIS. La figure 6 présente l'interaction entre les deux projets de recherche. Il s'agit en effet de deux projets intimement liés avec des équipes de coordination et de terrain communes.

RECIPAL « REtard de Croissance Intra-utérin et PALudisme » correspond au suivi d'une cohorte de femmes enceintes recrutées dès la période pré-conceptionnelle et suivies jusqu'à l'accouchement. L'objectif principal du projet RECIPAL était d'évaluer les conséquences du paludisme précoce au cours de la grossesse sur la santé de la mère et de l'enfant. Plus spécifiquement, il s'agissait : (i) d'évaluer l'effet des infections palustres microscopiques et

submicroscopiques au cours des 3 premiers mois de grossesse sur la croissance fœtale, la durée de la grossesse et l'anémie maternelle ; et (ii) de déterminer si l'effet du paludisme sur le fœtus était modifié par le statut nutritionnel de la femme, qui constitue un autre déterminant important de la croissance fœtale.

SEPSIS « Dysfonctionnements immunitaires associés au risque de sepsis chez des nouveau-nés prématurés ou nés de mères impaludées en zone d'endémie palustre » est un suivi d'enfants de la naissance à 3 mois de vie constitué de deux bras permettant de répondre aux objectifs visés. Le premier bras dit « bras-RECIPAL » correspond au suivi de la naissance à 3 mois de vie d'un sous-échantillon des enfants nés des mères RECIPAL, le second bras dit « bras-HOSPI » correspond au suivi de la naissance à 3 mois de vie d'enfants nés en milieu hospitalier de mères non suivies précédemment et présentant au moins un facteur de risque infectieux à l'accouchement. L'objectif principal du projet SEPSIS était d'identifier des biomarqueurs et/ou des mécanismes immunitaires expliquant la propension des nouveau-nés prématurés ou nés de mères impaludées pendant la grossesse à développer des infections. Plus spécifiquement, il s'agissait : (i) d'identifier ou de valider des biomarqueurs—notamment la procalcitonine (PCT)—associés aux premières infections du nouveau-né et à leur gravité ; (ii) d'identifier les mécanismes impliqués dans les réponses immunitaires innées et régulatrices au cours des premières infections de l'enfant ; et (iii) d'étudier les altérations de la maturation du microbiote de l'enfant au cours des trois premiers mois de vie.

Dans le cadre de nos travaux de thèse, seules les données cliniques et épidémiologiques du « bras-RECIPAL » du projet SEPSIS ont été exploitées, de manière à disposer des données maternelles collectées dans le cadre du projet RECIPAL. En effet, le suivi des enfants a été mis en place dès le départ pour permettre de répondre aux questions traitées dans le cadre de cette thèse avec une forte implication de Valérie Briand (co-directrice de cette thèse) et l'accord des co-investigateurs de SEPSIS. La collecte de données anthropométriques, cliniques, alimentaires

et biologiques chez les enfants a donc été spécifiquement pensée pour répondre à nos objectifs de thèse. En résumé, la cohorte mère-enfant RECIPAL-SEPSIS sur laquelle repose ce travail de thèse correspond : aux femmes enceintes recrutées et suivies depuis la période pré-conceptionnelle jusqu'à l'accouchement dans le cadre de la cohorte RECIPAL ; à un sous-échantillon des enfants nés de ces femmes (enfants nés à partir d'avril 2016) inclus à la naissance et suivis jusqu'à l'âge de 3 mois pour un ensemble d'indicateurs liés à leur santé et à leur développement (suivi SEPSIS). En raison des contraintes financières, le suivi complet (clinique, anthropométrique, biologique) des enfants ne pouvait aller au-delà de 3 mois de vie. Cependant, le suivi anthropométrique de ces enfants a pu être prolongé jusqu'à l'âge de 12 mois ; un suivi anthropométrique comparable a été mis en place pour certains enfants RECIPAL nés avant avril 2016 et non inclus initialement dans l'étude SEPSIS.

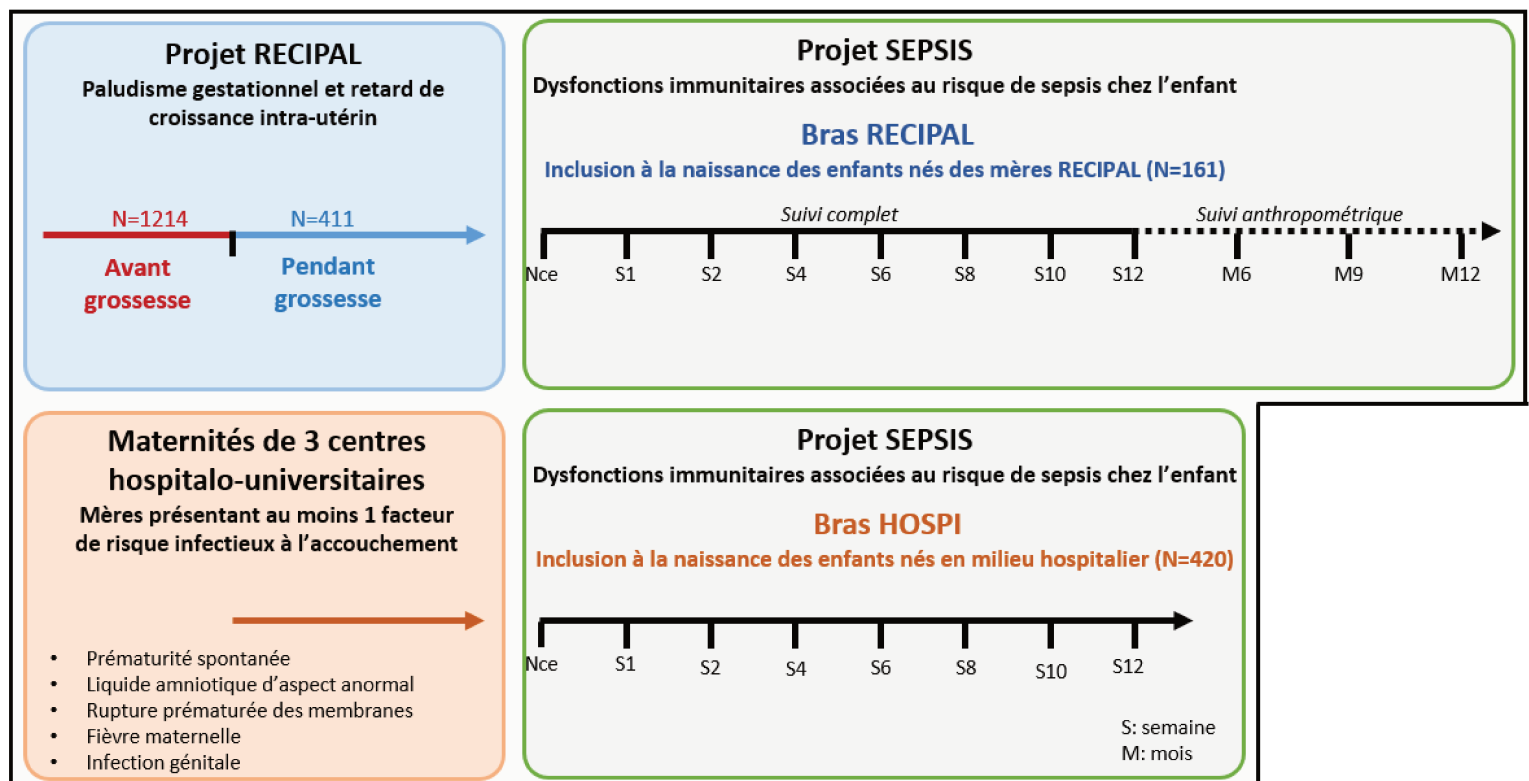


Figure 6: Présentation des projets RECIPAL et SEPSIS

L'unité mixte de recherche “Mère et enfant en milieu tropical : pathogènes, système de santé et transition épidémiologique” (MERIT, UMR261) de l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) / Université Paris Descartes a été le promoteur des études RECIPAL et SEPSIS. Les Drs Valérie Briand et Nadine Fievet étaient respectivement les investigatrices principales des deux études RECIPAL et SEPSIS. De plus, bioMérieux et Pierre Tissières de l'unité ESA-MIIR/I2BC-UMR9198 de l'Université d'Orsay étaient co-investigateurs de l'étude SEPSIS. La cohorte RECIPAL-SEPSIS a été le fruit d'une collaboration entre l'unité MERIT, l'unité Nutripass (UMR204) de l'IRD/Université de Montpellier/SupAgro Montpellier, l'équipe EPOPé (Obstetrical, Perinatal, and Paediatric Epidemiology Research Team) de l'U1153 de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), l'École des Hautes Études en Santé Publique (EHESP), le département « Medical Diagnostic Discovery » de bioMérieux, l'unité ESA-MIIR/I2BC-UMR9198 de l'Université d'Orsay, deux institutions béninoises de l'Université d'Abomey-Calavi, la Faculté des Sciences de la Santé et la Faculté des Sciences Agronomiques et trois centres hospitaliers et universitaires du Bénin, le centre national hospitalo-universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM), le centre hospitalo-universitaire mère et enfant lagune (CHU-MEL) et le centre hospitalo-universitaire d'Abomey-Calavi Sô-Ava (CHU-AS).

4.3.2. Zone d'étude

Notre étude s'est déroulée dans les communes contiguës de Sô-Ava et d'Abomey-Calavi, situées au Sud du Bénin, à 25 km de Cotonou, la capitale économique. La commune de Sô-Ava est une zone rurale et lacustre, tandis que celle de Abomey-Calavi est semi-rurale. La pêche constitue la principale activité rémunératrice à Sô-Ava comparée à l'agriculture dans la commune d'Abomey-Calavi. Le climat de la zone d'étude est subéquatorial avec deux saisons des pluies d'avril à juillet et de septembre à novembre, et une pluviométrie annuelle moyenne

d'environ 1200 mm. La commune de Sô-Ava, cité lacustre située au niveau du lac Nokoué, connaît chaque année une période de crue qui s'étend généralement d'août à novembre. Plusieurs maladies parasitaires sont endémiques dans notre zone d'étude. Il s'agit entre autres du paludisme et de la schistosomiase. Le paludisme y est pérenne et sévit de façon hyper endémique. *Plasmodium falciparum* est l'espèce parasitaire prédominante ¹⁹¹ et le taux d'inoculation entomologique moyen est de 2,1 piqûres infestantes d'anophèles/personne/100 nuits ¹⁹². La schistosomiase est une parasitose par accumulation qui sévit par foyers et dont la périodicité de transmission, moins marquée, est peut-être davantage liée au régime des crues. La prévalence de la schistosomiase à Sô-Ava chez les enfants d'âge scolaire était de 59,6% en 2018 et l'espèce prédominante est *Schistosoma haematobium* ¹⁹³.

Quatre arrondissements (Sô-Ava, Vekky et Houédo dans la commune de Sô-Ava et Akassato dans la commune d'Abomey-Calavi) ont été sélectionnés pour l'étude en fonction de la densité de population dans les arrondissements et du nombre moyen de consultations prénatales et d'accouchements par mois dans les principales maternités publiques de ces arrondissements.

4.3.3. Population d'étude

La population d'étude est constituée des couples mère-enfant dont les mères ont été suivies depuis la période pré-conceptionnelle jusqu'à l'accouchement dans l'étude RECIPAL et dont les enfants ont été suivis dans l'étude SEPSIS. Le suivi des enfants nés des mères RECIPAL a été mis en place en avril 2016, soit un peu plus d'un an après la naissance du premier enfant né d'une mère RECIPAL (en février 2015). Les critères d'inclusion des femmes dans RECIPAL étaient les suivants :

- Avoir un test de grossesse urinaire négatif le jour du recrutement ;
- Être âgée entre 18 et 45 ans ;

- N'avoir aucune contraception durant la période de suivi ;
- N'avoir aucun problème connu de fertilité (aménorrhée primaire ou secondaire, incapacité à concevoir depuis 10 ans ou plus, maladie abortive) ;
- Avoir un désir de maternité ;
- N'avoir aucun voyage prévu pendant plus de 2 mois au cours des 18 mois suivant l'inclusion ;
- Accepter le protocole de l'étude RECIPAL et donner son consentement éclairé écrit.

Les critères d'inclusion des enfants dans le bras-RECIPAL de l'étude SEPSIS étaient les suivants :

- Enfants nés de mères précédemment suivies dans l'étude RECIPAL ;
- Parents ne prévoyant aucun voyage hors de la zone d'étude au cours des 3 prochains mois ;
- Parents acceptant le protocole de l'étude SEPSIS et donnant leur consentement éclairé écrit.

Dans le cadre des deux projets, une communication orale et écrite a été utilisée pour fournir des informations complètes à la femme et à son conjoint. Les formulaires de consentement ont été traduits en langue locale pour les couples.

Le recrutement des femmes en âge de procréer dans l'étude RECIPAL a débuté en juin 2014 et le suivi des femmes enceintes s'est terminé en septembre 2017. Le suivi des enfants nés de ces femmes a débuté en avril 2016 et s'est achevé en août 2018.

Entre juin 2014 et août 2018, 1214 femmes en âge de procréer ont été recrutées et suivies mensuellement à domicile. Parmi elles, 411 sont devenues enceintes et 273 ont accouché dans les maternités de l'étude d'un enfant né vivant. Un sous-échantillon de 161 nouveau-nés (enfants nés à partir d'avril 2016) a été inclus à la naissance dans l'étude SEPSIS, 158 d'entre

eux ont été suivis jusqu'à l'âge de 3 mois. Sur le plan anthropométrique, 139, 135 et 132 enfants ont été mesurés (poids, taille et périmètre brachial) à 6, 9 et 12 mois respectivement. De plus, 23 enfants nés avant avril 2016 et non initialement inclus dans SEPSIS ont été mesurés à 12 mois de vie.

Le tableau 3 présente la comparaison des caractéristiques générales : des enfants SEPSIS vs. les enfants RECIPAL non inclus dans SEPSIS d'une part et, d'autre part, des enfants SEPSIS suivis jusqu'à 12 mois vs. les enfants RECIPAL non inclus dans SEPSIS mesurés à 12 mois.

Les différences observées en termes d'ethnie, de niveau socioéconomique et de survenue d'un paludisme gestationnel entre les enfants inclus dans SEPSIS et ceux non inclus dans SEPSIS sont probablement en lien avec les procédures de recrutement des femmes dans l'étude RECIPAL. En effet, les enfants inclus dans SEPSIS sont ceux nés à partir d'avril 2016 et correspondrait à des femmes recrutées après l'introduction d'un nouveau site de recrutement des femmes en âge de procréer dans RECIPAL (site de Houédo), dont les caractéristiques, notamment en termes d'ethnie, et de conditions de vie étaient différentes des deux autres sites participants.

Tableau 3: Comparaison des caractéristiques générales des enfants SEPSIS vs les enfants RECIPAL et non-SEPSIS

| Caractéristiques | Catégories | Enfants inclus dans SEPSIS à la naissance | | | Enfants mesurés à 12 mois de vie | | |
|---|---------------------|---|----------------|---------|----------------------------------|---------------------------|---------|
| | | Oui (n=161) | Non (n=126) | p-value | Enfants SEPSIS (n=132) | Enfants RECIPAL (n=23) | p-value |
| Caractéristiques maternelles | | | | | | | |
| Age maternel (années), moy (ET) | | 27,0 (0,4) | 26,5 (0,4) | 0,40 | 26,9 (0,4) | 25,5 (1,0) | 0,21 |
| Ethnie, % | <i>Toffin</i> | 59,9 | 94,0 | <0,01 | 61,1 | 100 | <0,01 |
| Niveau d'éducation, % | <i>Illettré</i> | 68,1 | 75,9 | 0,16 | 68,7 | 80,0 | 0,30 |
| Niveau socioéconomique, % | <i>Bas</i> | 28,8 | 43,0 | 0,04 | 27,1 | 42,9 | 0,05 |
| Gestité, % | ≥ 3 | 81,5 | 75,0 | 0,19 | 81,7 | 80,0 | 0,86 |
| IMC avant conception (kg/m ²), moy (ET) | | 22,6 | 23,4 | 0,16 | 22,8 | 23,8 | 0,31 |
| Anémie avant conception, % | <i>Oui</i> | 53,9 | 61,2 | 0,23 | 50,8 | 55,0 | 0,73 |
| Anémie gestationnelle, % | ≥ 1 épisode(s) | 66,2 | 74,1 | 0,16 | 66,4 | 70,0 | 0,75 |
| Paludisme gestationnel, % | ≥ 1 épisode(s) | 35,7 | 53,5 | <0,01 | 33,6 | 45,0 | 0,32 |
| Gain pondéral gestationnel (kg), moy (ET) | | 9,0 (0,4) | 9,8 (0,4) | 0,15 | 8,9 (0,4) | 9,7 (0,9) | 0,34 |
| Caractéristiques infantiles | | | | | | | |
| Sexe, % | <i>Féminin</i> | 50,9 | 44,4 | 0,27 | 53,4 | 28,6 | 0,04 |
| Terme de naissance (SA), moy (ET) | | 39,5 (0,1) | 38,4 (0,3) | 0,03 | 39,5 (0,1) | 39,3 (0,3) | 0,67 |
| Poids de naissance (g), moy (ET) | | 2999 (32) | 2865 (58) | 0,09 | 2994 (32) | 2969 (114) | 0,78 |
| Taille de naissance (cm), moy (ET) | | 48,5 (0,1) | 48,1 (0,2) | 0,10 | 48,5 (0,2) | 48,7 (0,5) | 0,70 |

n : effectif ; moy : moyenne ; ET : écart-type ; % : proportion ; IMC : indice de masse corporelle ; SA : semaine d'aménorrhée. Comparaison à l'aide de tests de Student et de tests de Chi2

4.3.4. Procédures de suivi et de collecte des données

La figure 7 présente les procédures de suivi et de collecte des données dans le cadre de notre étude.

4.3.4.1. Suivi pré-conceptionnel

A l'inclusion dans l'étude RECIPAL, des données sociodémographiques (âge, statut marital, lieu de résidence, ethnie, niveau de scolarisation, statut professionnel de la femme et du conjoint), économiques (biens possédés tels que les moyens de déplacement (moto, pirogue), de communication (radio, télévision, téléphone), les champs et animaux) et les caractéristiques de l'habitat (raccordement à l'eau, à l'électricité, composition des murs et du sol, type de toilettes) étaient collectées chez les femmes en âge de procréer. A cette occasion, un dépistage pour le paludisme, la schistosomiase urinaire, et l'infection à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae* était réalisé. Le taux d'hémoglobine (Hb) ainsi que des marqueurs de l'inflammation (c-reactive protein (CRP) et alpha-1 glycoprotein acid (AGP)) étaient dosés.

Après leur inclusion, les femmes étaient visitées à domicile mensuellement par des enquêteurs formés (infirmiers et/ou sages-femmes), assistés par des relais communautaires, qui collectaient des informations sur la date des dernières règles (DDR) et réalisaient un test urinaire de grossesse (One-Step; International Holding, Germany). Les données anthropométriques maternelles (poids, taille, périmètre brachial, plis cutanés) étaient collectées à l'inclusion, puis tous les 3 mois. La composition corporelle (mesurée à l'aide d'un impédancemètre) et les apports alimentaires (rappel quantitatif des 24 heures) étaient évalués deux fois au cours du suivi pré-conceptionnel.

4.3.4.2.Suivi pendant la grossesse

Une fois enceintes, les femmes étaient suivies à la maternité en consultation prénatale (CPN) tous les mois jusqu'à l'accouchement.

Un dépistage VIH était effectué à la première CPN. Des données cliniques, anthropométriques (poids, périmètre brachial, plis cutanés), obstétricales et liées aux mesures de prévention (utilisation d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action (MIILD), administration du traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPIg), supplémentation en micronutriments, fer, acide folique) étaient collectées à chaque CPN. Par ailleurs, un dépistage du paludisme par une goutte épaisse ainsi que la recherche d'une protéinurie, d'une glycosurie et d'une infection urinaire par l'utilisation d'une bandelette urinaire (Combi-screen Analyticon, Germany) étaient systématiquement réalisés à chaque visite mensuelle. Les apports alimentaires étaient évalués une fois par trimestre. Au moins cinq échographies-doppler étaient réalisées pour chaque femme enceinte, la première échographie étant réalisée avant 15 semaines d'aménorrhées permettant ainsi de dater la grossesse avec précision. Un échantillon de sang veineux était prélevé au 1er et au 3ème trimestre de grossesse afin de doser les marqueurs de l'inflammation (CRP, AGP) et le taux d'Hb. Le jour de l'accouchement, un dépistage de la schistosomiase urinaire et du paludisme (notamment placentaire) était réalisé. De plus, tout au long de la grossesse, les femmes étaient encouragées à venir spontanément à la maternité pour des consultations d'urgence, en cas de symptômes, quels qu'ils soient. Le staff de la maternité et les enquêteurs recrutés spécifiquement pour l'étude suivaient les femmes de façon coordonnée.

4.3.4.3.Suivi des enfants

A la naissance, les nouveau-nés étaient pesés dans l'heure suivant la naissance. La taille, les périmètres crânien, brachial et thoracique étaient mesurés.

A 1 (4^{ème} semaine de vie), 2 (8^{ème} semaine de vie) et 3 mois (12^{ème} semaine de vie), les enfants étaient dans les centres de santé de l'étude par les enquêteurs pour le recueil de données. De plus, des visites à domicile étaient également effectuées à la 2^{ème}, 6^{ème}, et 10^{ème} semaine de vie par les enquêteurs. De la naissance à 3 mois de vie, des données anthropométriques (les mêmes qu'à la naissance plus les plis cutanés tricipital et sous-scapulaire) et biologiques (dépistage de l'infection palustre et dosage du taux d'Hb) étaient collectés chaque mois. Des données cliniques (température, symptômes cliniques, fréquences cardiaque et respiratoire, couverture vaccinale, mode et type d'allaitement) étaient recueillies deux fois par mois. En plus, une évaluation du développement psychomoteur de l'enfant était réalisée à 1 et 3 mois de vie par des enquêteurs spécifiquement formés, en utilisant le « Mullen Scales of Early Learning », un test permettant d'apprécier le développement moteur et cognitif de l'enfant au cours des premiers mois de vie. Les parents étaient encouragés à consulter spontanément en urgence au dispensaire en cas de symptômes de l'enfant, quels qu'ils soient. Le staff du dispensaire et les enquêteurs de l'étude suivaient les enfants de façon coordonnée.

Le suivi anthropométrique des enfants a été prolongé jusqu'à 12 mois de vie. De 3 à 12 mois, les enfants étaient suivis chaque trimestre (à 6, 9 et 12 mois) à domicile. Lors de ces visites, le statut vital de l'enfant était recueilli, de même que la notion de maladies ou d'hospitalisation dans les semaines précédentes et sa couverture vaccinale. Des mesures anthropométriques (poids, taille, périmètre brachial) étaient réalisées.

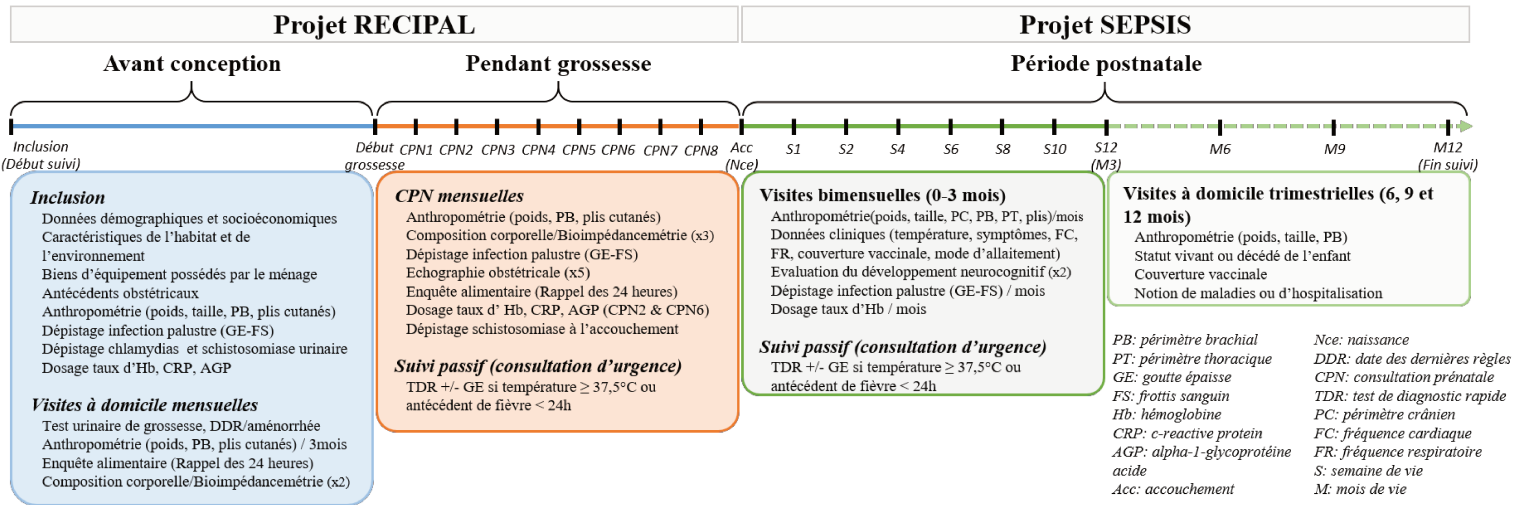


Figure 7: Procédures de suivi et de collecte des données dans l'étude

4.3.4.4. Mesures anthropométriques

Chez les femmes

Le poids, la taille, le périmètre brachial et les plis cutanés bicipital et tricipital, de même que la composition corporelle étaient mesurés à l'inclusion avant conception, tous les trois mois avant conception (sauf la taille) et chaque mois pendant la grossesse (sauf la taille). Le poids a été mesuré à l'aide d'une balance électronique avec une précision de 200 g (Tefal, France) avant conception, puis à l'aide d'un dispositif de mesure de la composition corporelle (Tanita MC-780, Tokyo, Japan) pendant la grossesse. La taille a été mesurée à l'aide d'un gabarit de type SECA 206 (Hambourg, Allemagne) précise au millimètre près, tandis que le périmètre brachial (bras gauche) a été mesuré à l'aide d'un ruban métrique ergonomique SECA 201 (Hambourg, Allemagne). La mesure des plis cutanés a été effectuée au niveau du triceps et du biceps à l'aide d'une pince à plis Holtain (Crymyeh, UK). La composition corporelle, basée sur la méthode d'analyse de l'impédance bioélectrique, a été évaluée à l'aide d'un analyseur de la composition

corporelle multifréquence, Tanita MC-780, avec un dispositif de quatre électrodes couplées sur les mains et les pieds.

Chez les enfants

De la naissance à 3 mois de vie, les enfants ont été pesés à l'aide d'une balance électronique numérique précise à 2 g près (SECA 757; SECA, Germany). La taille a été mesurée à l'aide d'une toise précise au millimètre près (SECA infantometer 416, Hambourg, Germany). Les périmètres crânien, brachial et thoracique ont été mesurés à l'aide d'un ruban métrique ergonomique SECA 201 (Hambourg, Germany). La mesure des plis cutanés a été réalisée au niveau de triceps et sous la scapula à l'aide d'une pince à plis Holtain (Crymyeh, UK). De 3 à 12 mois, les enfants ont été pesés à l'aide d'une balance électronique numérique précise à 5 g près (Babyline CH 213 1020) et la taille a été mesurée au millimètre près à l'aide d'une toise pliable (SECA 417 ; SECA, Hambourg, Germany).

Chez les femmes et les enfants, les mesures anthropométriques ont toutes été effectuées à l'aide de procédures standards validées ¹⁹⁴. L'ensemble du jeu de mesures était répété deux fois de suite par le même enquêteur, puis une moyenne de ses mesures était calculée. Un contrôle de qualité des données anthropométriques était effectué périodiquement par un chercheur de l'unité Nutripass (UMR204, IRD), en charge de la mise en place du suivi anthropométrique et alimentaire sur les deux projets.

4.3.5. Techniques de laboratoire

4.3.5.1. Diagnostic microscopique de l'infection palustre

Le diagnostic microscopique de l'infection palustre a été réalisé par goutte épaisse – frottis sanguin. La parasitémie a été ensuite quantifiée par la technique de Lambaréné¹⁹⁵. La technique de Lambaréné consiste en la lecture exhaustive d'une goutte épaisse réalisée au moyen d'une quantité calibrée de sang (10 µL de sang sur une surface de 1,8 cm² de lame de microscope). La parasitémie est déterminée en estimant le nombre moyen de parasites par champ microscopique. Cette technique de détection a une sensibilité meilleure à celle de la goutte épaisse classique.

Chaque lame a été lue par deux microscopistes indépendants et bien entraînés. Chacun d'eux établissait son diagnostic en aveugle des résultats de l'autre microscopiste. Une troisième lecture, par un biologiste senior, était effectuée en cas de discordance entre les résultats des deux microscopistes. A l'accouchement, une apposition placentaire a été réalisée.

4.3.5.2. Dépistage de la schistosomiase

La schistosomiase urinaire a été recherchée par détection des œufs de *Schistosoma haematobium* par la technique de filtration des urines (Nytrel® filter)¹⁹⁶. La charge parasitaire en œufs a été déterminée pour 10 mL d'urine.

De façon similaire au diagnostic de l'infection palustre, la recherche de la schistosomiase urinaire a été effectuée par deux microscopistes indépendants et bien entraînés, voire par un troisième biologiste senior en cas de discordance de résultats entre les deux microscopistes.

4.3.5.3. Dosage du taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine était déterminé par une méthode photométrique à l'aide d'un hémoglobinomètre (HemoCue®). Cette technique nécessite 8-10 µL de sang.

4.3.5.4. Dosage des taux de CRP et d'AGP

Les taux de CRP et d'AGP ont été déterminés par la technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ¹⁹⁷.

4.3.5.5. Dépistage de l'infection à VIH

Le dépistage du VIH par des méthodes de détection rapide fait partie intégrante du suivi anténatal proposé aux femmes au Bénin. Au cours de l'étude, le dépistage a été proposé à la femme après un counseling lors de la première CPN. En cas d'accord, il a été réalisé à l'aide du test Determine® HIV-1/2 (Abbott Determine kit HIV 1 et 2 package insert) et Bioline (SD Bioline Kit HIV 1 et 2 3.0 package insert). Toutes les femmes déclarées positives ont été orientées vers l'hôpital de zone pour le dosage de la charge virale et du taux de CD4. En cas de confirmation du diagnostic, la femme a été prise en charge gratuitement selon les recommandations du programme national de lutte contre le VIH/SIDA à travers son volet prévention de la transmission mère-enfant du VIH (PTME).

4.3.6. Gestion des événements morbides

Les événements morbides survenus chez les femmes enceintes et leurs enfants étaient pris en charge conformément aux différentes recommandations du Ministère de la Santé du Bénin. Les cas de paludisme simple et d'anémie modérée (taux d'Hb entre 70 et 110 g/L) étaient pris en charge localement au niveau des maternités de l'étude. Par contre, les cas de paludisme grave, d'anémie sévère ou d'infections graves chez les enfants étaient référés vers les centres de

référence, l'hôpital de zone en première intention, puis vers les centres hospitalo-universitaires (centre national hospitalo-universitaire Hubert-Koutoukou-Maga (CNHU-HKM) ou centre hospitalo-universitaire mère et enfant Lagune (CHU-MEL)) en seconde intention si le plateau technique était insuffisant à l'hôpital de zone.

Pendant la période pré-conceptionnelle, les femmes infectées par *P. falciparum*, qu'elles soient symptomatiques ou non, ont été traitées par artéméther-luméfantrine (96/480 mg) deux fois par jour pendant 3 jours. Les femmes anémiées (taux d'Hb < 120 g/L) ont reçu des comprimés de fer (200 mg) et d'acide folique (10 mg) deux fois par jour pour un traitement de 3 mois. Pour les femmes infectées par *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*, elles ont été respectivement traitées par de l'azithromycine (1 g en dose unique par voie orale) et de la ceftriaxone (1 g en dose unique par voie intraveineuse). Les conjoints ainsi que les coépouses éventuelles non incluses dans RECIPAL étaient également traités en cas d'infection à *Neisseria gonorrhoeae*. Les femmes très dénutries (IMC <17 kg/m²) avant conception, ont bénéficié de conseils alimentaires, d'un monitoring mensuel du poids et ont été orientées vers des structures de référence pour un bilan étiologique.

Pendant la grossesse, en cas de paludisme non compliqué au 1er trimestre, les femmes étaient traitées avec de la quinine par voie orale (10 mg/kg/8 heures) pendant 7 jours. En dehors de la première prise, l'observance au traitement n'a pas été vérifiée. En cas de paludisme sévère, l'artésunate par voie intraveineuse a été utilisé jusqu'à ce que le traitement oral soit toléré (relais par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine). Les infections aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres ont été traitées avec de l'artéméther-luméfantrine pendant 3 jours. Les femmes recevaient 200 mg de sulfate de fer, deux fois par jour pendant 3 mois en cas d'anémie modérée ou étaient référées vers un hôpital de référence en cas d'anémie sévère. Par ailleurs, selon les recommandations nationales, toutes les femmes ont reçu une supplémentation en fer (200 mg/jour) et en acide folique (5mg/jour) jusqu'à l'accouchement pour prévenir l'anémie

gestationnelle. La schistosomiase urinaire a été traitée par praziquantel en dose unique de 40 mg/kg avant conception ou après l'accouchement.

Chez les enfants entre la naissance et 3 mois de vie, la prise en charge des affections néonatales et infantiles (fièvre, toux, rhume, diarrhées, vomissements) a été effectuée dans les dispensaires en première intention; une consultation spécialisée en pédiatrie ou l'orientation de l'enfant vers un hôpital de référence ont été effectuées en cas de persistance ou de gravité des symptômes.

Tous les médicaments administrés pour le traitement des infections/affections détectées spécifiquement par les projets (paludisme, schistosomiase urinaire, infections sexuellement transmissibles, anémie), ainsi que les affections en relation avec la grossesse et survenues au cours du suivi de l'enfant ont été pris en charge financièrement par les projets.

4.3.7. Organisation du travail

L'étude s'est déroulée en communauté ainsi que dans la maternité et le dispensaire des centres de santé publiques de la commune de Sô-Ava, de l'arrondissement d'Akassato et de Houédo et le centre de santé privé Saint Joseph de Sô-Tchanhoué.

Le suivi sur le terrain des femmes avant conception et pendant la grossesse dans le cadre de l'étude RECIPAL a été effectué par une équipe d'une vingtaine de personnes (1 chercheur immunologiste senior, 1 médecin superviseur, 5 infirmiers/sages-femmes enquêteurs, 1 chercheur biostatisticien, 4 relais communautaires, 1 barreur pour la conduite de la barque motorisée, 4 médecins gynécologues, 2 agents de saisie et 2 ingénieurs de laboratoire) coordonnée par un médecin coordinateur (Manfred Accrombessi) et l'investigateur principal de RECIPAL (Valérie Briand). Par ailleurs, 6 personnes permanentes étaient en charge du volet nutritionnel auprès des femmes (2 médecins chercheurs nutritionnistes, 1 ingénieur agronome titulaire, 1 ingénieur agronome superviseur et 2 agents enquêteurs).

Le suivi des enfants a été effectué par une équipe de 12 personnes (1 chercheur immunologiste sénior, 1 médecin coordinateur, 1 médecin superviseur, 2 infirmiers enquêteurs, 3 relais communautaires, 2 agents de saisie et 2 ingénieurs de laboratoire). Au 3^{ème} trimestre de la grossesse, toutes les femmes enceintes étaient sensibilisées à l'étude SEPSIS pour le suivi de leurs enfants. A l'accouchement, les parents étaient sollicités pour donner leur consentement éclairé pour l'inclusion du nouveau-né dans l'étude SEPSIS.

Le personnel des 2 enquêtes a travaillé en étroite collaboration et également en collaboration avec les sages-femmes et les infirmiers des différentes maternités et dispensaires inclus dans l'étude. Une partie du staff était commune pour les deux projets. Les mêmes procédures de collecte des données, notamment anthropométriques, alimentaires, cliniques, biologiques et parasitologiques ont été appliquées. Les enquêteurs ont été spécifiquement formés pour l'évaluation de développement psychomoteur des enfants par un chercheur spécialiste. Ils ont également été formés par des spécialistes en nutrition pour la réalisation des mesures anthropométriques chez les femmes et les enfants dès la naissance.

4.3.7.1. Avant conception

A l'aide de pisteurs et de relais communautaires, les femmes en âge de procréer ont été recrutées en population générale. Chaque enquêteur était responsable du suivi d'un sous-échantillon des femmes. Les visites à domicile (VAD) étaient programmées pour les enquêteurs par le médecin coordinateur. Quelques jours avant la visite, l'enquêteur appelait chaque femme par téléphone pour confirmer la date et l'heure de la visite. Pour celles qui n'étaient pas joignables par téléphone, une liste était établie et envoyée aux relais communautaires qui rendaient visite aux femmes dans leur ménage. La figure 8 présente la procédure des VAD avant conception. Nous avons considéré que le suivi pré-conceptionnel était complet si la femme avait été suivie jusqu'à la survenue d'une grossesse, ou suivie sans interruption depuis son inclusion pendant une durée

maximale de 24 mois sans survenue d'une grossesse. Selon la date d'inclusion dans la cohorte, les femmes ayant complété le suivi ont été suivies entre 4 et 24 mois.

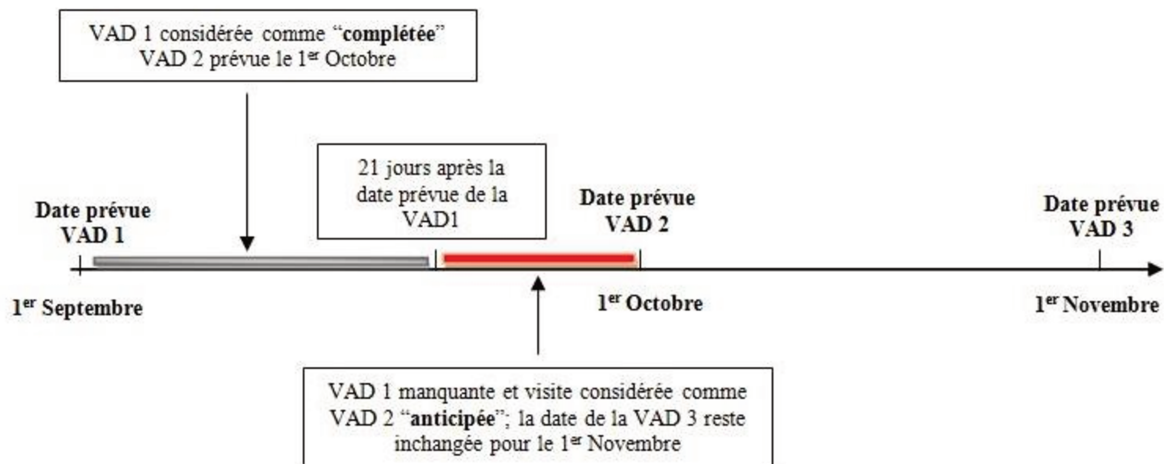


Figure 8: Procédures visite à domicile avant conception

(Source : Manfred Accrombessi. Survenue du paludisme pendant la grossesse et retard de Croissance intra-utérin en Afrique. Thèse en épidémiologie, 2018)

4.3.7.2. Pendant la grossesse

Une fois la grossesse confirmée, un suivi prénatal a été effectué chaque mois à la maternité des centres d'étude par les sages-femmes. Les femmes enceintes étaient vues après la consultation de la sage-femme par les enquêteurs pour recueillir les informations spécifiques à l'étude. En cas de visite manquée, les procédures étaient les mêmes que lors du suivi pré-conceptionnel. Nous avons considéré que le suivi gestationnel était complet lorsque la femme avait été suivie jusqu'à l'accouchement.

4.3.7.3. De la naissance à 12 mois

De la naissance à 3 mois de vie, les enfants étaient vus chaque 2 semaines par les enquêteurs pour recueillir les différentes données cliniques et biologiques (Tableau 4).

Tableau 4: Données recueillies entre la naissance et 3 mois de vie

| | Naissance | S1 | S2 | S4 | S6 | S8 | S10 | S12 |
|-------------------------------------|-----------|----|----|----|----|----|-----|-----|
| Anthropométrie | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Température, symptômes | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Allaitement, vaccination | ✓ | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |
| Développement neurocognitif | | | | ✓ | | | | ✓ |
| Prélèvement veineux (GE, Hb) | | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ |

S : semaine de vie ; GE : goutte épaisse ; Hb : taux d'hémoglobine

La figure 9 présente la procédure des visites entre la naissance et 3 mois de vie. Chaque semaine, les visites à effectuer à domicile étaient programmées par le médecin coordinateur aidé par le médecin superviseur. L'enquêteur appelait par téléphone les mères des enfants pour lesquelles une visite était programmée pour confirmer la date et l'heure de la visite. Pour celles qui n'étaient pas joignables par téléphone, les relais communautaires se rendaient au domicile des ménages.

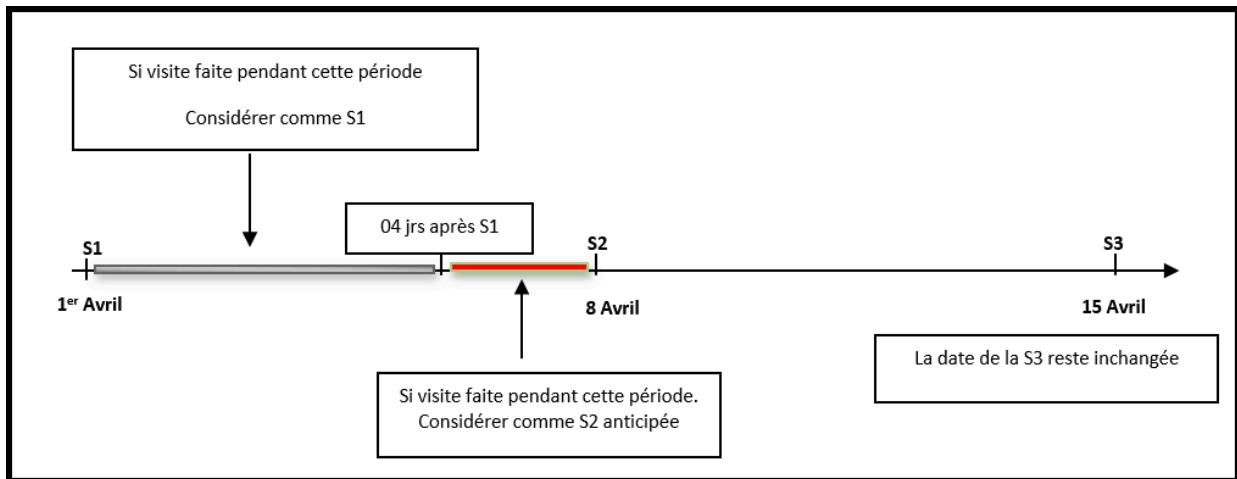


Figure 9: Procédure des visites entre la naissance et 3 mois de vie

Lors du suivi complémentaire réalisé entre 3 et 12 mois de vie, une programmation mensuelle des visites était effectuée. L'enquêteur aidé par le relais communautaire se rendait au domicile des ménages pour réaliser les mesures anthropométriques et s'enquérir de l'état de santé de l'enfant. Une balance et une toise mobiles ont été utilisées au cours de cette phase de l'enquête.

4.3.8. Difficultés et contraintes rencontrées pendant le suivi

La principale difficulté a résidé dans le faible effectif des couples mère-enfant pouvant être inclus dans notre étude.

Dans un premier temps, l'effectif des femmes en âge de procréer recrutées et des grossesses suivies jusqu'à l'accouchement étaient inférieur à l'effectif prévu pour diverses raisons. Il s'agissait notamment :

- De contraintes liées à la conception de l'étude RECIPAL : premièrement, pour être recrutées, les femmes devaient accepter de ne pas voyager hors de la zone d'étude pendant plus de 2 mois d'affilée. La commune de Sô-Ava étant une zone lacustre avec la pêche comme activité rémunératrice principale, les femmes migraient régulièrement

vers le Nigéria pendant plusieurs mois lors de la haute saison de pêche. Près d'un tiers des femmes (31,1%) ont été exclues du suivi pour raison de migration. Deuxièmement, la longue durée du suivi pré-conceptionnel a généré une proportion importante de retraits de consentement (36%) avec comme argument des femmes, la lassitude et la déception de n'avoir pas été enceintes.

- Des réalités socioculturelles africaines : En effet, tout au long de l'étude, et principalement au début de l'étude, des fausses rumeurs ont circulé au sujet des prélèvements de sang et de placenta (quantité et nombre de fois où le sang était collecté) et de leur utilisation à des fins religieuses "vodoun" (voodoo) engendrant un nombre important de refus de participation à l'étude. Grâce aux nombreuses campagnes de sensibilisation dans les villages, à l'appui des autorités locales politiques et sanitaires, des chefs religieux, ainsi que l'organisation des visites dans nos différents laboratoires par les élus locaux et les sages des villages, nous avons pu circonscrire (sans les arrêter complètement) ces fausses rumeurs.

Au final, respectivement, 1214 femmes en âge de procréer ont été recrutées et suivies, 411 grossesses suivies et 273 accouchements (287 naissances incluant des grossesses multiples) avec données exploitables ont été enregistrés au lieu des effectifs de 2000, 600 et 500 prévus initialement.

Dans un second temps, le suivi des enfants n'a pas été mis en place immédiatement. En effet, les premières naissances ont eu lieu en février 2015. L'étude SEPSIS n'a été mise en place qu'en avril 2016 du fait des délais d'obtention de financement et des accords éthiques. Une centaine d'enfants (126/287) nés avant cette date n'ont donc pas pu être suivis au cours des 3 premiers mois de vie. Cependant, des mesures anthropométriques ont pu être effectuées à 12 mois de vie chez 23 enfants nés avant avril 2016 (les autres, soit ayant plus de 12 mois, soit

ayant migré en dehors de la zone d'étude, soit ayant refusé l'étude SEPSIS). La figure 10 présente le diagramme de flux de notre étude.

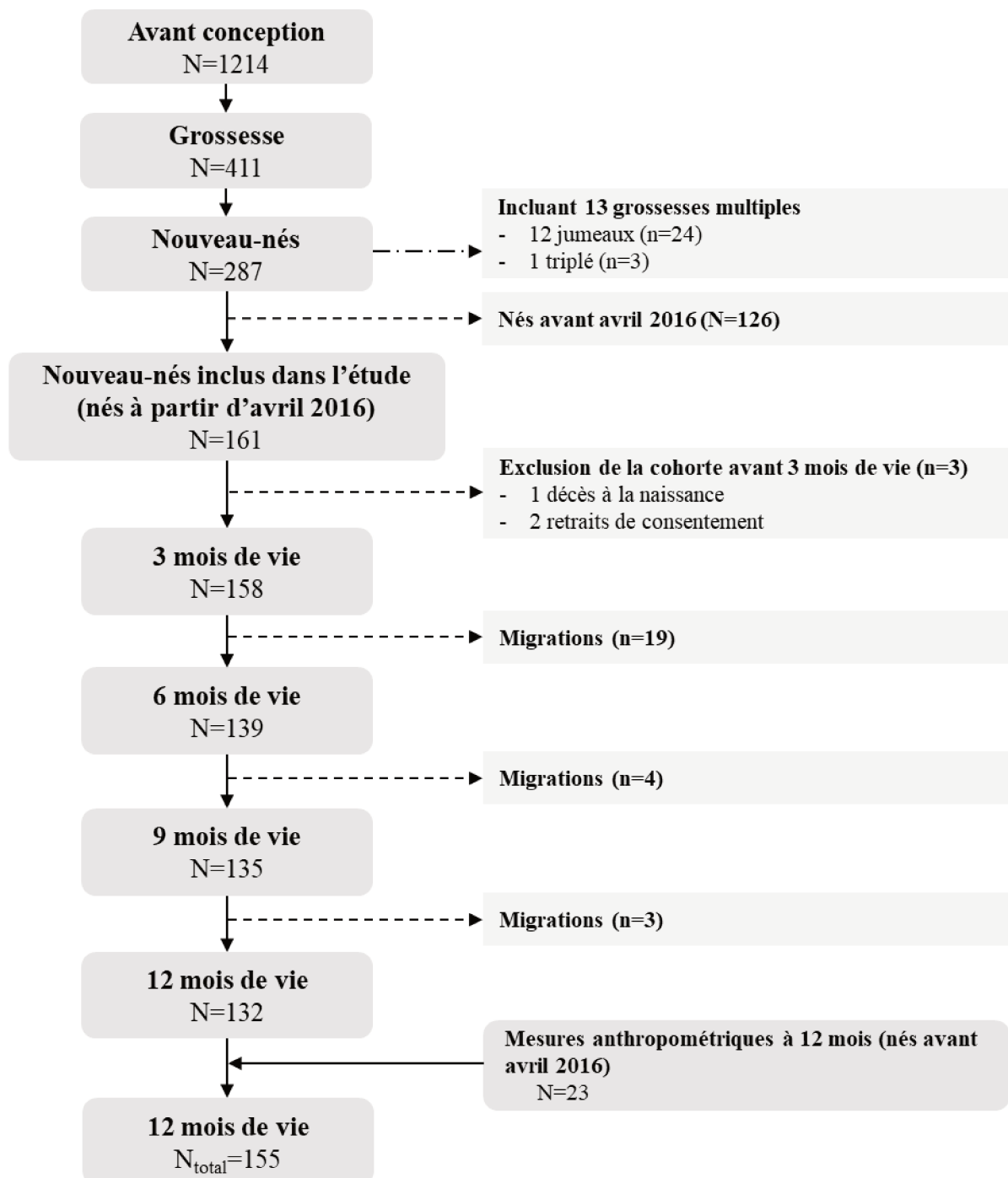


Figure 10: Diagramme de flux de l'étude

Il est important de souligner une autre difficulté rencontrée au cours de l'étude. Il s'agit des conditions d'accessibilité de certains ménages au centre de santé ou lors des visites à domicile au cours de la période de crue, qui dure en moyenne 3 mois par an. En effet, chaque année d'août à novembre on observe une montée des eaux dans la commune de Sô-Ava, obligeant de nombreux ménages à changer de domicile au sein de la zone, et rendant ainsi la logistique de l'étude plus difficile. Cependant, toutes les visites programmées ont été effectuées grâce à la mise en place d'une logistique spéciale de transport avec plusieurs pirogues et un renforcement des rappels avant visite.

4.3.9. Gestion des données

La gestion des données (base de données, saisie, monitoring et nettoyage) des femmes avant et pendant grossesse a été effectuée par l'équipe de coordination de l'étude RECIPAL.

Chez les enfants, une base de données a été créée sur le logiciel Access (Microsoft, version 2010). Les données ont été saisies en temps réel par deux opérateurs indépendants. Les différentes bases étaient périodiquement vérifiées par le médecin coordinateur, data manager du programme. Toutes les informations collectées étaient confidentielles et uniquement transmises au personnel de l'étude ou au personnel des centres de santé. L'accès aux bases était restreint au gestionnaire de données jusqu'à la fin de l'étude. Ces différentes bases étaient sauvegardées toutes les semaines sur deux disques durs externes et sur un serveur sécurisé. Les données collectées dans les cahiers d'observation (CRFs) étaient régulièrement vérifiées (1 fois/semaine) par le médecin coordonnateur et le médecin superviseur. Ainsi, la qualité des données était vérifiée en deux étapes: la première consistait, chaque semaine, en la vérification par le médecin superviseur et le médecin coordonnateur de toutes les visites réalisées reportées dans le CRF (données manquantes et/ou incohérentes identifiées) ; la seconde, faite par le médecin coordinateur après la saisie des données, consistait en la validation de la double saisie

et à l'établissement d'un rapport incluant les discordances, les données dupliquées et les valeurs manquantes et incohérentes. Ce rapport était régulièrement envoyé au médecin superviseur qui était responsable de la correction des erreurs relevées avec l'aide des enquêteurs.

4.3.10. Aspects éthiques

Les projets RECIPAL et SEPSIS ont été approuvés par le comité éthique de l'Institut des Sciences Biomédicales Appliquées (ISBA) et ont reçu la clairance éthique du comité consultatif de déontologie et d'éthique de l'IRD. Ainsi, deux consentements éclairés étaient signés, l'un dans le cadre du projet RECIPAL permettant le suivi des femmes avant et pendant la grossesse et l'autre dans le cadre du projet SEPSIS pour le suivi des enfants.

Avant inclusion, l'étude était expliquée à chaque participante, en français ou en langue locale (Toffin, Aizo, Fon) pour celles qui ne comprenaient pas le français. En cas d'accord de participation, une notice d'information était remise à la femme et le consentement éclairé signé par la femme (ou par un témoin impartial en cas d'illettrisme) était recueilli. Une copie de ces deux documents était remise à la femme et l'autre conservée au niveau du site de l'étude. Pendant toute l'étude, les familles pouvaient volontairement et librement se retirer de l'étude.

4.3.11. Mon implication dans l'étude

Avant les projets RECIPAL-SEPSIS, j'ai travaillé sur une autre cohorte mère-enfant à Allada, au Sud-Bénin, la cohorte APEC (*Anemia in Pregnancy : Etiologies and Consequences*), me permettant de répondre à mon 1^{er} objectif de thèse. L'objectif de cette étude était de déterminer les causes et conséquences de l'anémie pendant la grossesse. J'ai été en charge de :

- La vérification des cahiers d'observation (CRFs) ;
- La supervision du suivi clinique des femmes enceintes ;

- La gestion du suivi des enfants de la naissance à 12 mois d'un point de vue logistique et clinique ;
- La supervision de la collecte des données.

J'ai commencé à travailler sur le projet SEPSIS un an avant le début de ma thèse en tant que médecin coordinateur de l'étude. En octobre 2016, j'ai débuté ma thèse et j'ai continué en parallèle la fonction de médecin coordinateur. Mon travail de thèse a été réalisé conjointement entre le Bénin et la France. Au cours des 3 années de thèse, j'ai été en charge de:

- La création des CRFs pour le recueil des données ;
- La mise en place du projet SEPSIS à Sô-Ava et Akassato (incluant les démarches éthiques) ;
- L'organisation des campagnes d'information, de sensibilisation et de mobilisation sociale ;
- Le recrutement et la formation des enquêteurs sur le terrain ;
- La supervision et le suivi de la cohorte des enfants d'un point de vue logistique, épidémiologique, clinique, administratif et financier ;
- La validation des événements morbides ;
- La création et la gestion de la base de données, ainsi que la supervision des agents de saisie ;
- Le nettoyage des données de l'étude ;
- L'analyse statistique des données de l'étude ;
- Le co-encadrement de deux étudiants béninois avec le Dr Valérie Briand et le Dr Nadine Fievet pour leur thèse d'exercice de médecine réalisée dans le cadre du projet SEPSIS ;
- La rédaction (ou participation à la rédaction) de sept articles, dont quatre relatifs à mon sujet de thèse et trois portant sur le projet RECIPAL.

Par ailleurs, j'ai également coordonné la mise en place du « bras-HOSPI » (suivi de 420 enfants nés en milieu hospitalier de la naissance à 3 mois de vie) du projet SEPSIS :

- Présentation du projet et du protocole d'étude aux différents chefs service des centres hospitalo-universitaires ;
- Recrutement et formations d'enquêteurs supplémentaires (8 nouveaux enquêteurs) ;
- Production de rapports périodiques (chaque trimestre) ;
- Supervision du suivi et de la collecte des données ;
- Data management.

Aussi, j'ai été impliqué dans le déroulement du projet RECIPAL (supervisé localement par Manfred Accrombessi) en participant aux différentes campagnes de sensibilisation, en mettant en place une base de données pour la saisie des données biologiques puis monitoring des données saisies (fusion des bases, nettoyage et vérification des incohérences).

Enfin, la réalisation de ce projet de thèse a été une occasion pour moi de me former à d'autres disciplines (nutrition et croissance, développement psychomoteur, épidémiologie périnatale, helminthologie) et de collaborer avec des chercheurs et spécialistes de ces différentes disciplines.

L'ensemble de mon travail de thèse a été réalisé sous la supervision du Dr Valérie Briand et du Dr Michel Cot. Mon travail a été rendu possible grâce au soutien financier de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) par lequel j'ai obtenu un contrat doctoral de 3 ans.

V

RESULTATS

5.1. Effet du RCIU, défini par le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), sur les premières infections palustres au Bénin

5.1.1. Problématique de l'article 1

Selon l'hypothèse des origines fœtales des maladies de l'adulte (DOHaD), l'exposition à un environnement délétère pendant la période péri-conceptionnelle, la grossesse ou la période post-natale précoce prédispose les individus à des maladies ultérieures à l'âge adulte ². En particulier, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), reflet d'une exposition délétère ou de pathologies au cours de la grossesse, influence de façon importante la santé de l'individu pendant l'enfance et à l'âge adulte ². En effet, les nouveau-nés présentant un RCIU ont une mortalité et une morbidité plus élevées pendant la période néonatale et pendant la petite enfance comparés aux nouveau-nés ayant un poids de naissance approprié pour l'âge gestationnel ¹³. De plus, il a été rapporté que ces enfants présentaient des troubles de la croissance et les troubles neurocognitifs dans l'enfance ^{198,199}, ainsi qu'un risque accru de troubles cardio-métaboliques à l'âge adulte ²⁰⁰. Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PAG) est couramment utilisé pour définir le RCIU ¹⁰¹. On estime que le PAG a concerné 32,4 millions de nouveau-nés dans les pays du Sud au cours de la dernière décennie, l'ASS représentant un cinquième (1/5) de la prévalence totale mondiale du RCIU ²⁰¹.

Bien que le PAG ait été associé à un risque plus élevé de diarrhée et d'infection des voies respiratoires pendant la petite enfance dans les pays du Nord ^{202,203}, très peu d'études ont évalué l'effet du PAG sur le développement ultérieur de maladies infectieuses dans les pays du Sud. En particulier, le paludisme est l'une des maladies les plus répandues et les plus mortelles pendant la petite enfance dans ces régions.

L'objectif de cet article était d'évaluer l'effet du PAG sur la morbidité palustre chez l'enfant au cours de sa première année de vie à l'aide de modèles de régression logistiques mixtes, en

utilisant les données d'une étude de cohorte longitudinale au Sud-Bénin. Cet article a été publié dans « *The Journal of Infectious Diseases* » en 2018.

Les données analysées proviennent de l'étude de cohorte mère-enfant (étude APEC) menée à Allada (Sud-Bénin). Les femmes enceintes ont été suivies pendant toute la grossesse et leurs enfants de la naissance à 12 mois de vie.

5.1.2. Résumé des résultats de l'article 1

Caractéristiques maternelles et infantiles

Parmi les 400 nouveau-nés éligibles, 398 ont été inclus dans notre analyse. Le PAG à la naissance, défini à partir de la courbe de référence Tanzanienne de Schmiegelow²⁰⁴ concernait 12,3 % (49/398, IC95% : 9,4-15,9) des enfants. Les mères ayant donné naissance à des enfants PAG étaient significativement plus jeunes, plus souvent primigestes et avaient un IMC plus faible que les mères ayant donné naissance à des enfants non-PAG.

Comme attendu, les enfants présentant un PAG avaient un poids à la naissance beaucoup plus faible que les enfants non-PAG (2396 g contre 3123 g, respectivement, $p < 0,001$). Plus des deux tiers (33/49) des enfants PAG présentaient un faible poids de naissance, comparativement à 9 % (32/349) des enfants non-PAG. Le niveau d'exposition aux moustiques était similaire dans les deux groupes (PAG et non-PAG) au cours de la première année de vie. Les enfants PAG avaient un risque significativement plus élevé de malnutrition aigüe (*wasting*) et de retard de croissance (*stunting*) au cours des six premiers mois de vie. Enfin, la majorité des enfants étaient exclusivement allaités au lait maternel jusqu'à l'âge de 6 mois et la plupart des familles utilisaient une moustiquaire imprégnée à longue durée d'action.

Incidence des infections palustres chez l'enfant au cours des 12 premiers mois de vie en fonction du statut PAG (oui/non) et de l'âge de l'enfant (analyse univariée)

Le taux d'incidence de l'infection palustre était de 3,66 (IC95% : 3,03-4,42) et de 4,18 (IC95% : 2,48-7,06) pour 100 personnes-mois chez les enfants non-PAG et PAG, respectivement. Concernant les accès palustres (goutte épaisse positive associée à une fièvre), le taux d'incidence était de 2,82 (IC95% : 2,28-3,49) et de 3,56 (IC95% : 2,02-6,24) pour 100 personnes-mois chez les enfants non-PAG et PAG, respectivement. Les accès palustres représentaient 71 % de tous les épisodes palustres. De la naissance à l'âge de 6 mois, la proportion d'enfants ayant présenté au moins un épisode palustre était plus importante chez les enfants non-PAG comparée aux enfants PAG, bien que la différence n'ait pas été statistiquement significative (7,2 % vs 3,7 % ayant présenté au moins une infection palustre, $p=0,351$; et 4,0 % vs 1,5 % ayant présenté au moins un accès palustre, $p=0,221$; respectivement). Par contre, entre 6 et 12 mois de vie, la proportion d'enfants ayant présenté au moins un épisode palustre était plus élevée chez les enfants PAG comparée aux enfants non-PAG, cette différence étant uniquement significative pour la survenue d'infection palustre (24,0 % vs 15,1 % ; $p=0,048$), mais pas pour la survenue d'accès palustre (12,9 % vs 7,8 % ; $p=0,086$).

Effet du PAG sur la survenue des infections palustres en fonction de l'âge chez l'enfant

Dans l'analyse multivariée multiniveaux, nous n'avons trouvé aucune association entre le PAG et le risque d'infection palustre ou d'accès palustre avant l'âge de 6 mois (ORa= 0,46 ; IC95% : 0,10-2,08 ; $p=0,316$ et ORa= 0,37 ; IC95% : 0,08-1,57 ; $p=0,176$ pour l'infection palustre et l'accès palustre, respectivement). Cependant, entre 6 et 12 mois de vie, les enfants PAG présentaient un risque deux fois plus élevé d'infection palustre et d'accès palustre comparés aux enfants non-PAG (ORa= 2,16 ; IC95% : 1,04-4,51 ; $p=0,039$ et ORa= 2,33 ; 95%CI : 1,09-

4,98 ; $p=0,030$, pour l'infection palustre et l'accès palustre, respectivement). Les autres facteurs associés de façon significative à un risque plus élevé d'infection palustre différaient selon l'âge du nourrisson. Jusqu'à l'âge de 6 mois, l'âge maternel et l'anémie chez l'enfant étaient significativement associés à l'infection palustre. Après l'âge de 6 mois, le niveau d'exposition du nourrisson aux moustiques était significativement associé à un risque plus élevé d'infection palustre ; un niveau socioéconomique maternel moyen (par rapport à un niveau faible) et un gain pondéral gestationnel adéquat étaient associés à un risque diminué d'infection palustre. Enfin, les enfants nés de mères infectées par le paludisme à l'accouchement présentaient un risque plus élevé d'infection palustre jusqu'à l'âge de 6 mois, mais cette association n'était que marginalement significative ($ORa = 2,17$; $IC95\% : 0,95-4,93$; $p=0,065$). Les mêmes associations ont été retrouvées pour l'accès palustre, à l'exception du statut socioéconomique et du niveau d'exposition de l'enfant aux moustiques qui n'étaient associés au statut palustre de l'enfant que de façon marginalement significative.

5.1.3. Article 1. Agbota *et al.*, JID, 2018

Increased Risk of Malaria During the First Year of Life in Small-for-Gestational-Age Infants: A Longitudinal Study in Benin

Gino Agbota,^{1,2} Manfred Accrombessi,^{1,2} Gilles Cottrell,¹ Yves Martin-Prével,³ Jacqueline Milet,¹ Smaïla Ouédraogo,⁴ David Courtin,¹ Achille Massougboji,² André Garcia,¹ Michel Cot,¹ and Valérie Briand¹

¹Mère et Enfant Face aux Infections Tropicales, Institut Français de Recherche pour le Développement, Université Paris 5, Sorbonne Paris Cité, France; ²Centre d'Étude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance, Cotonou, Benin; ³UMR204, Institut Français de Recherche pour le Développement, Université de Montpellier, SupAgro Montpellier, France; and ⁴Unité de Formation et de Recherche en Sciences de la Santé, Université de Ouagadougou, Burkina Faso

Background. According to the Developmental Origins of Health and Diseases paradigm, the fetal period is highly vulnerable and may have profound effects on later health. Few studies assessed the effect of small-for-gestational age (SGA), a proxy for fetal growth impairment, on risk of malaria during infancy in Africa.

Methods. We used data from a cohort of 398 mother-child pairs, followed from early pregnancy to age 1 year in Benin. Malaria was actively and passively screened using thick blood smear. We assessed the effect of SGA on risk of malaria infection and clinical malaria from birth to 12 months, after stratifying on the infant's age using a logistic mixed regression model.

Results. After adjustment for potential confounding factors and infant's exposure to mosquitoes, SGA was associated with a 2-times higher risk of malaria infection (adjusted odds ratio [aOR] = 2.16; 95% confidence interval [CI], 1.04–4.51; $P = .039$) and clinical malaria (aOR = 2.33; 95% CI, 1.09–4.98; $P = .030$) after age 6 months.

Conclusion. Results suggest higher risk of malaria during the second semester of life in SGA infants, and argue for better follow-up of these infants after birth, as currently for preterm babies.

Keywords. DOHaD; small for gestational age; malaria; infancy; epidemiology; cohort.

The fetal origins hypothesis, referred to as the Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) paradigm, states that the environment during the periconception, gestation, and early postnatal periods shapes developing individuals, leading to a predisposition to child- and adult-onset diseases in the case of a deleterious environment. In particular, intrauterine growth restriction (IUGR) has profound influences on subsequent health during childhood and adulthood [1]. Indeed, growth restricted newborns have a higher mortality and morbidity during the neonatal period and during infancy than appropriate-for-gestational age newborns [2]. Growth and neurocognitive impairments in childhood [3, 4], as well as an increased risk of cardiometabolic disorders during adulthood, have also been reported in these children [5].

Most of the DOHaD research has been conducted in high-income countries (HICs). Less evidence comes from low- and

middle-income countries (LMICs), where IUGR rates are 2 to 3-times higher than in HICs [2]. Small for gestational age (SGA) is commonly used as a proxy for IUGR [6, 7]. SGA is estimated to have affected 32.4 million newborns in LMICs over the last decade, with sub-Saharan Africa accounting for 20% of this total burden [8].

While SGA has been associated with a higher risk of diarrhea and respiratory tract infections during infancy in HICs [9, 10], very few studies have assessed the effect of SGA on infectious diseases later in life in LMICs. Malaria is one of the most prevalent and lethal diseases during infancy in these areas. We aimed to assess the effect of SGA on malaria morbidity in the infant during the first year of life using data from a prospective longitudinal cohort study in Benin.

METHODS

Study Site, Population, and Design

Between January 2010 and June 2011, in Allada, south Benin, 1182 pregnant women were followed as part of a multicountry randomized clinical trial for the prevention of malaria in pregnancy (MiPPAD trial, NCT00811421) [11]. From these women, a subsample of 400 mothers and their infant were then included in the ancillary Anemia in Pregnancy: Etiology and Consequences (APEC) study [12, 13].

Received 31 August 2018; editorial decision 27 November 2018; accepted 3 December 2018; published online December 7, 2018.

Correspondence: G. Agbota, PhD, MERIT/IRD, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Paris Descartes 4 Avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France (gjinodric@yahoo.fr).

The Journal of Infectious Diseases® 2019;219:1642–51

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/infdis/jiy699

Women's and Infant's Follow-up

Pregnant women's follow-up has been described elsewhere [12, 13]. Briefly, women were recruited at their first antenatal care visit at a gestational age (GA) ≤ 28 weeks and followed-up throughout the pregnancy. Sociodemographic, anthropometric, clinical, and biological data (thick blood smear [TBS] [14], hemoglobin [Hb], and C-reactive protein [CRP] levels) were collected twice during pregnancy and at delivery (Figure 1). At delivery, a TBS was also made from placental blood.

GA at birth was assessed by specifically trained midwives using the Ballard method [15]. Newborn's sex and characteristics (weight, length, and head circumference) were recorded. Weight was measured within 24 hours after birth using an electronic scale.

During the first year of life (APEC study), infant had 3 scheduled visits at the health center (Sékou or Attogon) at 6, 9, and 12 months of age (Figure 1). On these occasions, clinical (history of fever within the previous 24 hours, use of insecticide-treated mosquito nets, temperature, breastfeeding practices), anthropometric (weight and length), and biological (TBS, Hb, and CRP levels) data were collected. In addition, women were invited to attend the health center any time their infants had any symptoms. A rapid-diagnosis test for malaria was performed for immediate diagnosis and treatment; the diagnostic was then confirmed by TBS. *Plasmodium* parasitemia was quantified by the Lambaréné method [14].

Entomological and Environmental Data

Exposure to mosquitoes was estimated using a predictive model, which was developed by combining both entomological (number of mosquitoes caught in the infant's home at the

nearest date of each scheduled visit), geographical, climatic, and rainfall data [16]. This allowed a quantitative risk of exposure to malaria vector to be assigned at each infant's visit from birth to 1 year of age. The higher this variable, the higher the infant's exposure to mosquitoes [16].

Statistical Analysis

The effect of SGA on the risk of malaria infection (first analysis) and clinical malaria (second analysis) during the first year of life was assessed using a longitudinal approach. To take into account the hierarchical 2-level structure of the data, where malaria screenings (level 1) were clustered within infants (level 2) [17], we used a hierarchical logistic mixed model with random intercept to model dependence of malaria outcomes in the same infant. The analysis was stratified on 2 periods according to the infant's age: from birth to 6 months and after 6 months of age. This allowed us to take into account the variation in malaria susceptibility with the infant age [18, 19].

Malaria infection was defined as a positive TBS (ie, presence of at least 1 asexual *Plasmodium* parasite). Clinical malaria was defined as the combination of a positive TBS and fever (temperature $\geq 37.5^\circ\text{C}$) or history of fever in the last 24 hours. Therefore, the analysis related to "malaria infection" included both asymptomatic and febrile malarial infections. Also, if an infant had 2 distinct malarial episodes (1 asymptomatic and 1 symptomatic) within the same period of time (0–6 or 6–12 months), this was accounted for in both proportions and was included in both risk analyses. Infants were considered not to be at risk of malaria for 14 days after receiving treatment with an antimalarial drug. Placental malaria infection was defined as the presence of *Plasmodium* parasite in placental smear. Maternal malaria

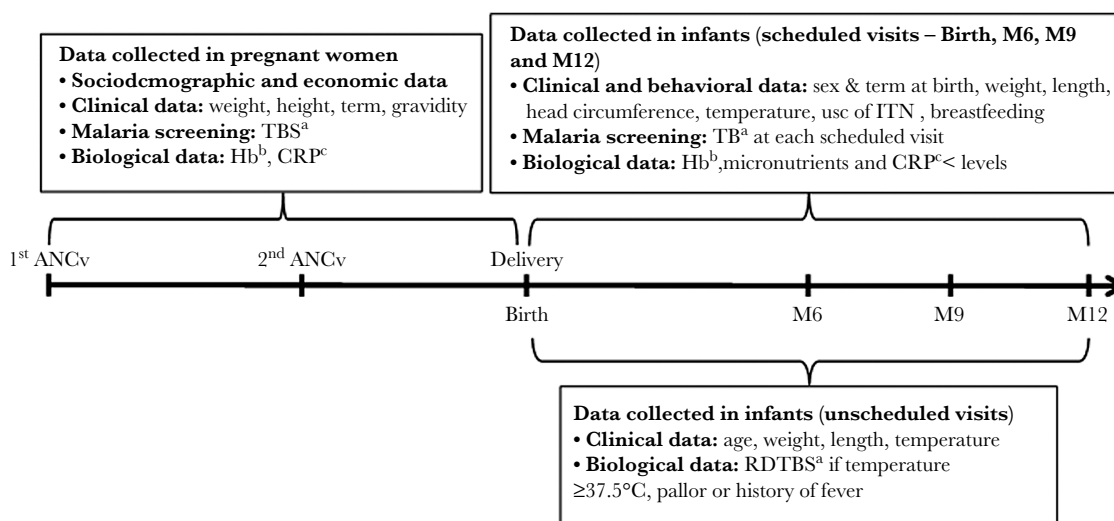


Figure 1. Study procedures. ^a *Plasmodium* parasitemia was quantified by the Lambaréné method. ^b Hb level was determined using a Hemo-Control photometer (EKF Diagnostics, Magdeburg, Germany) device. ^c CRP level was determined by rapid slide test (CRP Latex; Cypress Diagnostics Inc.). Infants with malaria infection were treated with artemether-lumefantrine or quinine according to national guidelines. Abbreviations: ANCv, antenatal care visit; CRP, C-reactive protein; Hb, hemoglobin; ITN, insecticide-treated net; M, month; RDT, rapid diagnostic test; TBS, thick blood smear.

infection at delivery was defined by either placental or peripheral malaria.

Low birth weight (LBW) was defined as a birth weight <2500 g. GA at birth was calculated according to the following formula: $GA = ((2 \times \text{Ballard score}) + 120) / 5$. SGA was defined as a birth weight below the 10th percentile of sex-specific Schmiegelow charts [20]. Anemia in the child was considered as a chronic condition and defined as an Hb level less than 14 g/dL at birth or less than 11 g/dL at 6 months of age (for the first time period), and less than 11 g/dL at 9 or at 12 months of age (for the second time period). For each infant, the level of exposure to mosquitoes was averaged for each specific infant's age period and was log-transformed because of nonnormal distribution of the variable.

The following procedure was used for each malaria outcome (ie, malaria infection and clinical malaria). All variables with a *P* value below .25 in univariate analysis were selected for the multivariate multilevel analysis. Maternal malaria at delivery was forced into the multivariate model because it is known to be a risk factor for malaria during infancy [21–23]. Then, a manual backward selection procedure was used to obtain the final multivariate model; a *P* value of <.05 was considered statistically significant.

Stata version 13 for Windows (Stata Corp., College Station, TX) was used for all statistical analyses.

Ethics Statement

The MiPPAD trial and APEC study have been approved by the Ethics Committee of the Health Sciences Faculty of Cotonou in Benin. Women and their infants were included after providing a signed written informed consent.

RESULTS

Study Profile

Among the 400 infants who were enrolled in the APEC study, 398 were included in our analysis because of 2 missing birth weights in women who delivered outside the participating health facilities (Figure 2). SGA at birth accounted for 12.3% (49/398, 95% confidence interval [CI], 9.4–15.9) of cases. During the 1-year follow-up, 4 (1.0%) infants were lost to follow-up, 33 (8.3%) mothers withdrew their consent, 22 (5.5%) migrated outside study area, and 15 (3.8%) infants died. The maternal (age, gravidity, and socioeconomic status) and infant's (sex, weight, and gestational age at birth) characteristics of children who completed the 12-month follow-up and those who did not were similar (data not shown). The reasons for withdrawing consent were similar between SGA and non-SGA infants. The proportion of deaths was more than 2-times higher in SGA than in non-SGA infants (8.1% vs 3.2%, respectively, *P* = .21). At the end, 324 (81.4%) infants had completed the study.

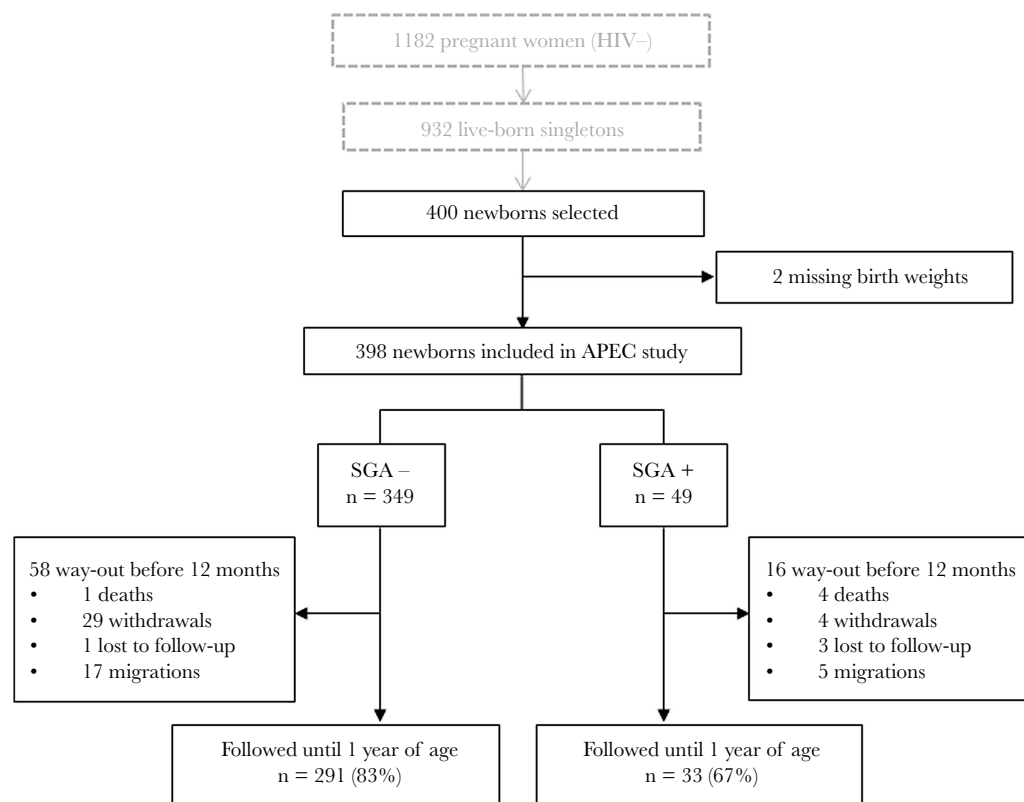


Figure 2. Flow chart of follow-up. Infants who were absent more than 3 consecutive months were considered as lost to follow-up. The main causes of death were: acute respiratory infection (*n* = 5), neonatal icterus (*n* = 2), severe malaria (*n* = 2), severe anemia (*n* = 2), and unknown disease (*n* = 4). The children who left the cohort before 12 months of age were included in the analysis. Abbreviations: APEC, Anemia in Pregnancy: Etiology and Consequences study; HIV, human immunodeficiency virus; SGA, small for gestational age.

Our analysis was based on 1261 (1261/1592, 92.3%) screenings for malaria during scheduled visits, and 580 screenings for malaria during unscheduled visits (of a total of 981 unscheduled visits).

Maternal and Infant's Characteristics

Mothers of SGA infants were significantly younger, more likely to be primigravidae, and thinner than mothers of non-SGA infants (Table 1).

Mean gestational age at birth was similar between SGA and non-SGA infants. As expected, SGA infants had a significantly far lower birth weight than non-SGA infants (2396 g vs 3123 g, respectively, $P < .001$). More than two-thirds (33/49) of SGA infants had also a LBW compared to 9% of non-SGA infants. The overall proportion of preterm birth (<37 weeks) was 5.8%, and there was no statistical difference between SGA and non-SGA infants (8.5% vs 5.5%, $P = .34$). During the 1-year follow-up, the mean level of exposure to mosquitoes was similar between SGA

Table 1. Characteristics of the Mothers During Pregnancy, Their Children at Birth, and During the First Year of Life According to Small for Gestational Age (SGA) Status, Allada, Benin, 2010–2014 (n = 398)

| Characteristics | At Birth | | From Birth to 6 mo | | Between 6 and 12 mo | |
|---|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| | SGA + (n = 49) | SGA – (n = 349) | SGA + (n = 41) | SGA – (n = 294) | SGA + (n = 33) | SGA – (n = 291) |
| Maternal characteristics | | | | | | |
| Age, y, M ± SD | 24.3 ± 5.2 ^b | 26.2 ± 5.5 | ... | ... | ... | ... |
| Primigravidae, % | 26.5 ^b | 14.3 | ... | ... | ... | ... |
| ≥primary school, % | 28.6 | 29.5 | ... | ... | ... | ... |
| Low socioeconomic status, % ^e | 55.1 | 63.3 | ... | ... | ... | ... |
| BMI at inclusion, kg/m ² , M ± SD | 21.4 ± 2.2 ^b | 22.1 ± 2.8 | ... | ... | ... | ... |
| Gestational age at inclusion, wk, M ± SD | 22.1 ± 4.1 | 22.8 ± 4.0 | ... | ... | ... | ... |
| Adequate GWG, ≥1 kg/mo, % ^f | 20.8 | 33.6 | ... | ... | ... | ... |
| Inflammatory syndrome at delivery, % ^g | 36.2 | 30.4 | ... | ... | ... | ... |
| Anemia at delivery, Hb < 110 g/L, % | 40.8 | 51.6 | ... | ... | ... | ... |
| ≥1 episode(s) of malaria in pregnancy, % | 36.7 | 27.2 | ... | ... | ... | ... |
| Placental malaria, % | 10.2 | 11.0 | ... | ... | ... | ... |
| Malaria at delivery, % ^a | 18.4 | 12.2 | ... | ... | ... | ... |
| Infant's characteristics | | | | | | |
| Sex male, % | 42.9 | 47.9 | ... | ... | ... | ... |
| Term at birth, wk, M ± SD | 39.4 ± 0.9 | 39.2 ± 1.1 | ... | ... | ... | ... |
| Weight at birth, g, M ± SD | 2396 ± 183 ^b | 3123 ± 363 | ... | ... | ... | ... |
| Low birth weight, <2500 g, % | 67.3 ^b | 9.1 | ... | ... | ... | ... |
| Birth during the dry season, % ^h | 28.6 | 36.4 | ... | ... | ... | ... |
| ITN use, % | ... | ... | 79.3 | 87.4 | 78.8 | 65.1 |
| Exclusive breastfeeding, % | ... | ... | 93.1 | 93.2 | ... | ... |
| Anemia at birth, Hb < 140 g/L | 30.6 ^b | 48.4 | ... | ... | ... | ... |
| Anemia, Hb < 110 g/L, % | ... | ... | 49.0 | 57.3 | 79.0 | 81.7 |
| Iron deficiency, % ⁱ | ... | ... | 12.2 | 20.9 | 57.6 | 59.5 |
| Wasting (WLZ < -2 SD) | ... | ... | 56.3 ^b | 30.0 | 25.8 | 18.7 |
| Stunting (LAZ < -2 SD) | ... | ... | 27.3 ^b | 14.5 | 41.9 ^b | 17.7 |
| ≥1 episode(s) of malaria infection, % ^c | ... | ... | 6.1 | 11.5 | 36.4 | 28.0 |
| ≥1 episode(s) of clinical malaria, % ^c | ... | ... | 4.1 | 10.0 | 33.3 ^b | 19.6 |
| Mean level of exposure to mosquitoes, M ± SD ^d | 1.5 ± 0.9 | 1.4 ± 1.2 | 1.5 ± 0.9 | 1.3 ± 1.1 | 1.3 ± 0.6 | 1.3 ± 0.8 |
| Mean number of unscheduled visits, M ± SD | ... | ... | 1.9 ± 0.2 | 2.2 ± 0.1 | 1.7 ± 0.2 | 1.6 ± 0.1 |

Missing data: 8 for GWG, 2 for inflammatory syndrome at delivery, 4 for malaria at delivery, and 9 for infant anemia between 6 and 12 months.

Abbreviations: GWG, gestational weight gain; Hb, hemoglobin; ITN, insecticide-treated mosquito net; LAZ, length for age z-score; M, mean; SD, standard deviation; WLZ, weight for length z-score.

^aPeripheral malaria at delivery or placental malaria.

^bStatistically significant difference (P value < .05) between SGA and non-SGA children using Student t test or χ^2 test or Fisher exact test.

^cMalaria episodes that were detected either during scheduled or unscheduled visits.

^dQuantitative level of exposure to mosquitoes that was estimated using a predictive model.

^eMaternal socioeconomic status was classified as low, medium, or high depending on the number (0–1, 2–3, and 4) of owned assets (having electricity, a television, a refrigerator, or a bicycle).

^fWeight gain ≥1 kg per month from the end of the first trimester of pregnancy until delivery.

^gInflammation was defined as a C-reactive protein concentration more than 6 mg/mL.

^hSeason of birth was defined as rainy (from April to July and from October to November) or dry (from December to March and from August to September).

ⁱIron deficiency was defined as a ferritin level <12 µg/L or between 12 and 70 µg/L in an inflammatory context.

and non-SGA infants. SGA infants were significantly more likely to have wasting and stunting compared to non-SGA infants. The majority of infants were exclusively breastfed until 6 months of age and most families used an insecticide-treated mosquito net.

Malaria Morbidity in Infants

The incidence rate of malaria infection was 3.66 (95% CI, 3.03–4.42) and 4.18 (95% CI, 2.48–7.06) per 100 person-months in non-SGA and SGA infants, respectively. For clinical malaria, the incidence rate was 2.82 (95% CI, 2.28–3.49) and 3.56 (95% CI, 2.02–6.24) per 100 person-months in non-SGA and SGA infants, respectively. Clinical malaria accounted for 71% of all malaria episodes. From birth to 6 months of age, non-SGA infants had a higher proportion of malaria than SGA infants (Figure 3), although the difference was not statistically significant (7.2% vs 3.7% of infants with at least 1 malaria infection, $P = .351$, and 4.0% vs 1.5% of infants with at least 1 episode of clinical malaria, $P = .221$, respectively). In contrast, after 6 months of age, SGA infants had a higher proportion of malaria compared to non-SGA infants, but the difference was only significant for malaria infection (24.0% vs 15.1% for malaria infection, $P = .048$, and 12.9% vs 7.8% for clinical malaria, $P = .086$, respectively; Figure 3).

Effect of SGA on Malaria Morbidity According to Infant's Age

Results of the univariate analysis are presented in Table 2. From birth to 6 months of age, the following maternal, infant and environmental characteristics were associated with a higher risk of

malaria infection in the infant: a low maternal age, malaria at delivery, infant's anemia and level of exposure to mosquitoes, maternal inflammatory syndrome at delivery, and rainy season at birth (only marginally significant for the latter 2). After 6 months of age, factors associated with a risk of malaria with a P value less than 0.25 were: maternal age, SGA, infant's level of exposure to mosquitoes, maternal socioeconomic level, and an inadequate gestational weight gain (GWG), only the 2 latter being statistically significant. Women with a high or medium socioeconomic level compared to those with a relatively low level had children with a lower risk of malaria (only the medium category in relation with malaria infection was statistically significant).

In the multivariate multilevel analysis, we did not find any association between SGA status and the risk of malaria infection or clinical malaria until 6 months of age (adjusted odds ratio [aOR] = 0.46; 95% CI, 0.10–2.08; $P = .316$ and aOR = 0.37; 95% CI, 0.08–1.57; $P = .176$, for malaria infection and clinical malaria, respectively, Table 3). However, after 6 months of age, SGA infants had a significantly 2-times higher risk of malaria infection and clinical malaria than non-SGA infants (aOR = 2.16; 95% CI, 1.04–4.51; $P = .039$ and aOR = 2.33; 95% CI, 1.09–4.98; $P = .030$, for malaria infection and clinical malaria, respectively). The other factors significantly associated with a higher risk of malaria infection differed according to the infant's age. Until 6 months of age, maternal age and infant's anemia remained significantly associated with malaria

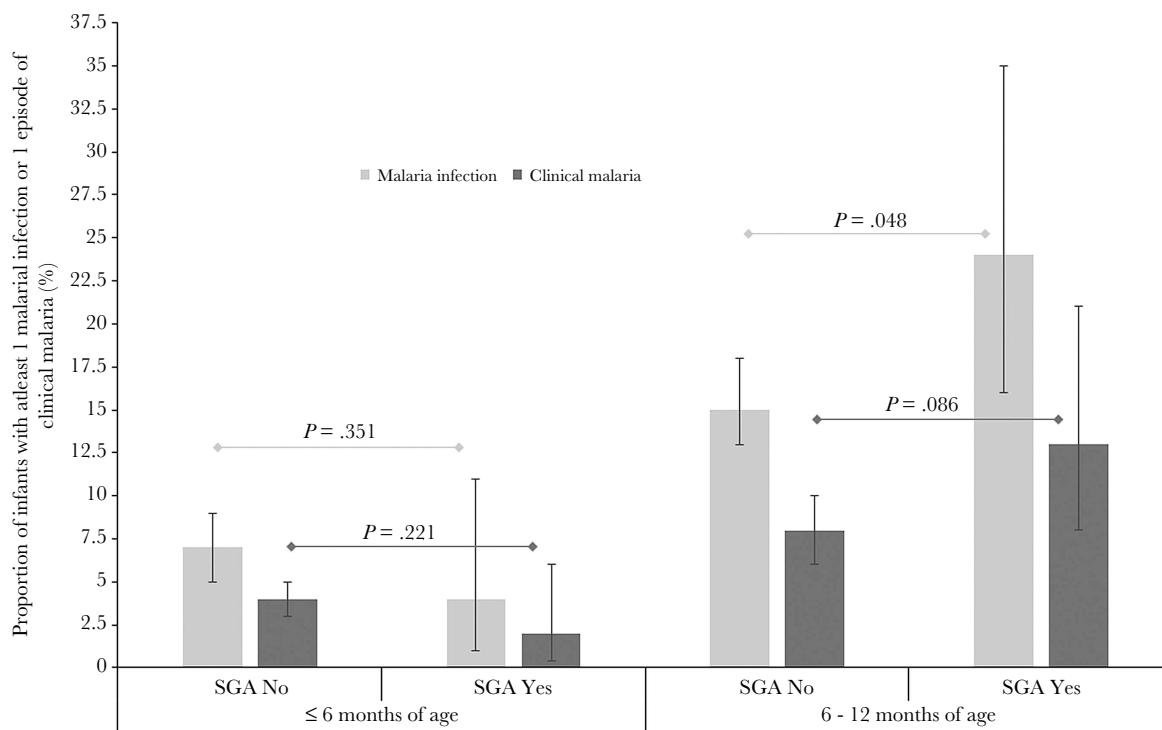


Figure 3. Proportion of infants with at least 1 malarial infection or 1 clinical malaria episode according to small for gestational age (SGA) status and age, Allada, Benin 2010–2014. Error bars indicate 95% confidence interval.

Table 2. Factors Associated With Malaria in the Infant According to Age, Univariate Analysis, Allada, Benin, 2010–2014 (n = 398)

| Variables | Categories | Age ≤6 mo (n = 776) | | | | Age >6 mo (n = 1065) | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------|-------------------------------|------|--------------------------------|------|-------------------------------|------|
| | | Malaria Infection ^b | | Clinical Malaria ^b | | Malaria Infection ^b | | Clinical Malaria ^b | |
| | | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P |
| Maternal characteristics | | | | | | | | | |
| Age, y | ≤20 | 2.68 (1.37–5.24) | .004 | 2.71 (1.37–5.37) | .004 | 1.59 (0.88–2.89) | .125 | 0.95 (0.50–1.80) | .869 |
| | 20–30 ^c | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | >30 | 0.65 (0.23–1.86) | .422 | 0.79 (0.28–2.22) | .656 | 1.27 (0.67–2.42) | .469 | 1.27 (0.66–2.43) | .470 |
| Socioeconomic status | Low ^c | 1 | | | | | | | |
| | Medium | 0.72 (0.37–1.42) | .344 | 0.63 (0.31–1.31) | .217 | 0.55 (0.33–0.93) | .026 | 0.62 (0.36–1.07) | .088 |
| | High | 1.56 (0.28–8.68) | .609 | 0.70 (0.08–6.04) | .747 | 0.61 (0.13–2.85) | .534 | 0.29 (0.03–2.47) | .256 |
| Malaria at delivery ^a | No ^c | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Yes | 2.36 (1.01–5.50) | .047 | 2.03 (0.88–4.68) | .097 | 0.67 (0.29–1.54) | .350 | 0.60 (0.24–1.49) | .274 |
| GWG | Inadequate ^c | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Adequate | 1.44 (0.75–2.76) | .275 | 1.15 (0.57–2.30) | .702 | 0.48 (0.28–0.83) | .009 | 0.40 (0.22–0.75) | .004 |
| Inflammatory syndrome at delivery | No ^c | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Yes | 1.80 (0.95–3.40) | .070 | 1.70 (0.88–3.28) | .117 | 0.81 (0.46–1.44) | .481 | 0.65 (0.35–1.21) | .176 |
| Infant's characteristics | | | | | | | | | |
| SGA | No ^c | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Yes | 0.47 (0.13–1.69) | .249 | 0.36 (0.08–1.57) | .172 | 1.86 (0.87–3.98) | .108 | 1.88 (0.88–4.02) | .102 |
| Season of birth | Dry ^c | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Rainy | 1.84 (0.90–3.78) | .096 | 1.81 (0.85–3.84) | .125 | 1.24 (0.74–2.07) | .408 | 1.46 (0.84–2.53) | .184 |
| Anemia | No ^c | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Yes | 2.26 (1.09–4.67) | .028 | 2.22 (1.04–4.73) | .039 | 1.42 (0.71–2.82) | .323 | 1.06 (0.55–2.06) | .862 |
| Stunting | No ^c | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Yes | 1.41 (0.59–3.40) | .440 | 1.42 (0.59–3.41) | .430 | 1.73 (0.98–3.04) | .057 | 1.75 (0.98–3.12) | .057 |
| Wasting | No ^c | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Yes | 0.76 (0.36–1.58) | .455 | 0.80 (0.37–1.71) | .563 | 1.63 (0.91–2.92) | .098 | 1.73 (0.96–3.08) | .066 |
| Environmental factors | | | | | | | | | |
| Mean level of exposure to mosquitoes | | 3.29 (1.36–8.01) | .008 | 3.22 (1.34–7.74) | .009 | 1.66 (0.87–3.18) | .128 | 1.49 (0.76–2.93) | .244 |

For each variable of interest, the analysis was conducted using a hierarchical logistic mixed model with random intercept. The crude OR was corrected for the clustering effect of the infant. Missing data: 8 for GWG, 2 for inflammatory syndrome at delivery, 4 for malaria at delivery and 9 for infant anemia after 6 months.

Abbreviations: CI, confidence interval; GWG, gestational weight gain; n, number of malaria screenings that were performed during each period of time (≤6 months and >6 months of age) and that were considered for the analyses; OR, unadjusted odds ratio; SGA, small for gestational age.

^aPeripheral malaria at delivery or placental malaria.

^bInfections that were detected during both scheduled and unscheduled visits.

^cReference category.

infection. After 6 months of age, the infant's level of exposure to mosquitoes was significantly associated with a higher risk of malaria infection; a medium (compared to a low) maternal socioeconomic level and an inadequate GWG were associated with a lower risk of malaria infection. Children of mothers infected with malaria at delivery presented a higher risk of malaria infection until 6 months of age, but this association was only marginally significant (aOR = 2.17; 95% CI, 0.95–4.93; $P = .065$). The same factors and associations were found for clinical malaria according to the infant's age, except for socioeconomic status and infant's level of exposure to mosquitoes, which were only marginally significant.

DISCUSSION

To our knowledge, this is one of the few prospective longitudinal studies that have evaluated the effect of SGA on infant's

malaria morbidity in sub-Saharan Africa. During infancy, malaria screening included both active and passive case detection. Important maternal determinants that may influence the infant health were prospectively collected, such as malaria, nutritional status, and sociodemographic characteristics. Also, we took into account postnatal conditions, such as the infant's nutritional status and level of exposure to malaria over the entire follow-up. SGA, and not only LBW, was considered as the main variable of exposure. Indeed, SGA is more informative than LBW by taking into account both infant birth weight and gestational duration and thus is a more specific indicator of infant's morbidity and mortality than LBW. In addition, SGA was defined using recent sex-specific fetal weight charts established in Tanzania. In our population, the prevalence of SGA was 12.3%, which is in accordance with the prevalence range (10%–35%) recently reported in sub-Saharan Africa [2].

Table 3. Effect of SGA on Infant Malaria Morbidity According to Age, Multivariate Analysis, Allada, Benin, 2010–2014

| Characteristics | Categories | Age ≤6 mo (n = 347) | | | | Age >6 mo (n = 322) | | | |
|---|-------------------------|--------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------|
| | | Malaria Infection ^a | | Clinical Malaria ^a | | Malaria Infection ^a | | Clinical Malaria ^a | |
| | | aOR (95% CI) | P | aOR (95% CI) | P | aOR (95% CI) | P | aOR (95% CI) | P |
| Fixed effects | | | | | | | | | |
| SGA | No ^b | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Yes | 0.46 (0.10–2.08) | .316 | 0.37 (0.08–1.57) | .176 | 2.16 (1.04–4.51) | .039 | 2.33 (1.09–4.98) | .030 |
| Infant anemia | No episode ^b | 1 | | 1 | | | | | |
| | ≥1 episode(s) | 3.41 (1.44–8.04) | .005 | 2.04 (0.98–4.29) | .059 | ... | | ... | |
| Maternal age, y | ≤20 | 1.91 (0.91–4.02) | .089 | 2.27 (1.10–4.67) | .026 | ... | | ... | |
| | 20–30 ^b | 1 | | 1 | | | | | |
| | >30 | 0.64 (0.22–1.81) | .397 | 0.73 (0.26–2.02) | .545 | ... | | ... | |
| Malaria at delivery ^c | No ^b | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| | Yes | 2.18 (0.95–4.93) | .065 | 1.62 (0.84–3.58) | .130 | 1.31 (0.62–2.78) | .482 | 0.91 (0.39–2.14) | .834 |
| Socioeconomic status | Low ^b | | | | | 1 | | | |
| | Medium | ... | | ... | | 0.51 (0.28–0.92) | .027 | 0.57 (0.30–1.08) | .086 |
| | High | ... | | ... | | 0.48 (0.10–2.18) | .339 | 0.23 (0.02–2.06) | .187 |
| GWG | Inadequate ^b | | | | | 1 | | 1 | |
| | Adequate | ... | | ... | | 0.55 (0.31–0.98) | .045 | 0.40 (0.20–0.82) | .012 |
| Mean level of exposure to mosquitoes | ... | | ... | | 2.10 (1.11–3.97) | .022 | 1.82 (0.96–3.70) | .068 | |
| Random effects | | | | | | | | | |
| Child-to-child variance (σ ²) | | 0.35 (0.01–11.22) | | 0.26 (0.01–20.93) | | 0.66 (0.19–2.33) | | 0.46 (0.08–2.58) | |
| Total variance explained by the model | | 90% | | 93% | | 83% | | 88% | |

For each variable of interest, the analysis was conducted using a hierarchical logistic mixed model with random intercept. The adjusted OR was corrected for the clustering effect of the infant. Variables that were initially introduced in the multivariate model: SGA, maternal age, socioeconomic status, GWG, inflammatory syndrome at delivery, malaria at delivery, season of birth, infant's anemia, infant's stunting and wasting, exposure to mosquitoes, study center. Missing data: 8 for GWG, 4 for malaria at delivery, and 9 for infant anemia after 6 months. Bold *P*-values are <0.05.

Abbreviations: CI, confidence interval; GWG, gestational weight gain; n, effective; aOR, adjusted odds ratio; SGA, small for gestational age.

^aInfections that were detected during both scheduled and unscheduled visits.

^bReference category.

^cPeripheral malaria at delivery or placental malaria.

In HICs, SGA has been associated with an increased risk of infections during childhood [9, 10]. The increased susceptibility of SGA infants to infectious diseases may be explained by immune function impairment, which is maximum until 12 months of age [24]. This excess risk has been particularly evidenced for severe respiratory and diarrheal infectious diseases [9, 10, 25, 26]. To account for this, we chose to assess malaria infection (either symptomatic or not) and clinical malaria (ie, only symptomatic infections) separately. In our study, clinical malaria accounted for 71% of all malaria infections; we did not find a greater effect of SGA on clinical malaria than on malaria infection overall.

We showed that SGA was significantly associated with a 2-times higher risk of both malaria infection and clinical malaria after 6 months of age, whereas no excess risk was evidenced from birth to 6 months of age. In the literature, there are limited findings on the effect of SGA or LBW on malaria during infancy. In their study in Uganda, de Beaudrap et al found a lower, but nonsignificant, risk of malaria in SGA infants during the first 12 months of life [26]. Sylvester et al in Tanzania and Le Port et al in Benin did not find any association between LBW and clinical malaria in infants during the first year and the first 2 years of life [21, 27]. In contrast to previous studies, we chose to stratify on infant's age to account for the variation in malaria susceptibility

with age. Indeed, during the first months of life (from birth to 6 months of age), malaria infection is modulated by the presence of both protective maternal antibodies [18] and fetal hemoglobin that is not favorable to the development of *Plasmodium* parasites [19]. Malaria history during pregnancy may then have a greater role in the occurrence of malaria in the infant during this period compared to other factors not related to malaria such as SGA. In contrast, after 6 months of age, both maternal and infant conditions—including SGA—significantly influenced the risk of malaria in the infant. This period is probably a period of transition regarding the risk of malaria because infants lose maternal protective antibodies, build their own immunity, are no longer breastfed, and interact more with their environment. How long SGA children are at increased risk of malaria warrants further analysis. Children of this cohort were actually followed from 12 until 24 months of age as a part of the TOLIMMUNPAL study [28]. However, because of substantial variation in follow-up of infants (in terms of malaria and other medical conditions/possible confounding factors screening and treatment), we chose to not pool data collected during the second year of life with the present ones. In particular, screening for malaria was performed at least monthly during scheduled visits, with possible additional screenings during fortnightly home visits. Interestingly, while

restricting the analysis to the second year of follow-up, the association between SGA and malaria did not seem to persist after the first year. This result may partly be due to the fact that SGA infants become more comparable to non-SGA infants over time because of growth catch-up [29, 30], as observed in our data, and correction of immune disorders [24]. However, these exploratory results warrant further confirmation.

Our results suggested that maternal malaria at delivery may be associated with a higher risk of malaria until 6 months of age independent of SGA. However, this association was not statistically significant, possibly due to a lack of power. We chose to define maternal malaria at delivery as either placental malaria or peripheral malaria at delivery to minimize missed infections at the end of pregnancy. Indeed, in longitudinal studies, only malaria occurring during the third trimester of pregnancy, and not placental malaria, was associated with malaria in the infant [26, 31]. Because women were treated repeatedly for malaria during pregnancy (as part of intermittent preventive treatment and in case of malaria infection), it is likely that placental malaria only reflected recent infections at the end of pregnancy. Our results are in accordance with the literature. Indeed, several studies have reported an association between malaria during pregnancy and a higher risk of malaria during infancy [21, 23, 27, 32, 33]. One hypothesis is that in utero exposure to soluble *Plasmodium* antigens may alter the fetal and neonatal immune development, resulting in a higher susceptibility to malaria later in life [34, 35]. In a recent study in Benin, infants born to mothers with placental malaria had an increased risk for the first malaria attack (hazard ratio [HR] = 1.37; $P = .048$), but not for subsequent attacks later in life (HR = 0.88; $P = .49$) [36].

The higher risk of malaria in SGA infants was found after adjustment for the level of exposure to mosquitoes. Environmental characteristics highly influence the level of transmission of malaria and the risk of infection at population level [37]. Seasonality (dry vs rainy season) is commonly used as a proxy for malaria transmission and, by extension, as a proxy for the subject's level of exposure to mosquitoes [38]. In our study, the level of exposure to malaria was predicted for each infant more accurately than with seasonality alone by combining climatic, geographical, and entomological parameters. We showed that a higher level of exposure to mosquitoes was associated with a higher risk of malaria morbidity. Similar findings have been reported by Le Port et al and Bouaziz et al in Benin [21, 36].

Our study has some limitations that should be considered. First, GA at birth was estimated using the Ballard method, which may have underestimated GA and, therefore, misclassified some SGA as non-SGA infants [39]. However, this should not have biased the association between SGA and malaria because misclassification was probably nondifferential regarding malaria. Second, the infant's follow-up differed between the first (mainly unscheduled visits) and second semester (quarterly

scheduled screenings plus unscheduled visits) of life. During the first 6 months of life, malaria cases were mainly detected through a passive follow-up, leading to possible malaria (especially malaria infection) underdetection.

In conclusion, we showed that SGA infants were more susceptible to malaria than non-SGA infants after 6 months of life, after adjustment for the infant's level of exposure to mosquitoes. This result highlights the detrimental effect of fetal conditions on the infant health later in life, as stated by the DOHaD paradigm, and argues for a better follow-up after birth of SGA infants, as currently done for preterm babies.

Notes

Acknowledgments. We are extremely grateful to all families who took part in this study, the midwives, nurses, and community health workers for recruiting and following them and the APEC teams, including research scientists, engineers, technicians, and managers.

Authors' contributions. G. A., M. C., and V. B. conceived and designed the study. G. A. and V. B. analyzed the data. G. A., M. A., G. C., Y.-M. P., J. M., S. O., D. C., A. M., A. G., M. C., and V. B. contributed reagents/materials/analysis tools. G. A., M. C., and V. B. drafted and finalized the manuscript. The final manuscript was read and approved by all authors.

Financial support. This work was supported by the European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (grant number IP.2007.31080.002) and the Bill and Melinda Gates Foundation to the Liverpool School of Tropical Medicine; the Fondation pour la Recherche Médicale (grant number ECO20160736054 to G. A.); and by the Institut de Recherche pour le Développement.

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts of interest. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* **1989**; 2:577–80.
2. Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al.; CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* **2013**; 382:417–25.
3. Padonou G, Le Port A, Cottrell G, et al. Factors associated with growth patterns from birth to 18 months in a Beninese cohort of children. *Acta Trop* **2014**; 135:1–9.
4. Kalanda BF, van Buuren S, Verhoeff FH, Brabin BJ. Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2005**; 90:F161–5.

5. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med* **2013**; 26:222–5.
6. Altman DG, Hytten FE. Intrauterine growth retardation: let's be clear about it. *Br J Obstet Gynaecol* **1989**; 96:1127–32.
7. World Health Organization (WHO). Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva, Switzerland: WHO, **2012**.
8. Lee AC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health* **2013**; 1:e26–36.
9. Vik T, Vatten L, Markestad T, Ahlsten G, Jacobsen G, Bakketeig LS. Morbidity during the first year of life in small for gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **1996**; 75:F33–7.
10. Á Rogvi R, Forman JL, Greisen G. Prematurity, smallness-for-gestational age and later hospital admissions: a nation-wide registry study. *Early Hum Dev* **2015**; 91:299–306.
11. González R, Mombo-Ngoma G, Ouédraogo S, et al. Intermittent preventive treatment of malaria in pregnancy with mefloquine in HIV-negative women: a multicentre randomized controlled trial. *PLoS Med* **2014**; 11:e1001733.
12. Ouédraogo S, Koura GK, Bodeau-Livinec F, Accrombessi MM, Massougbdji A, Cot M. Maternal anemia in pregnancy: assessing the effect of routine preventive measures in a malaria-endemic area. *Am J Trop Med Hyg* **2013**; 88:292–300.
13. Accrombessi M, Ouédraogo S, Agbota GC, et al. Malaria in pregnancy is a predictor of infant haemoglobin concentrations during the first year of life in Benin, West Africa. *PLoS One* **2015**; 10:e0129510.
14. Planche T, Krishna S, Kombila M, et al. Comparison of methods for the rapid laboratory assessment of children with malaria. *Am J Trop Med Hyg* **2001**; 65:599–602.
15. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* **1991**; 119:417–23.
16. Cottrell G, Kouwaye B, Pierrat C, et al. Modeling the influence of local environmental factors on malaria transmission in Benin and its implications for cohort study. *PLoS One* **2012**; 7:e28812.
17. McCulloch C, Neuhaus J. Generalized linear mixed models. New York: John Wiley & Sons, Inc., **2001**.
18. McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg* **1984**; 33:517–25.
19. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to *Plasmodium falciparum*. *Nature* **1977**; 270:171–3.
20. Schmiegelow C, Scheike T, Oesterholt M, et al. Development of a fetal weight chart using serial trans-abdominal ultrasound in an East African population: a longitudinal observational study. *PLoS One* **2012**; 7:e44773.
21. Le Port A, Watier L, Cottrell G, et al. Infections in infants during the first 12 months of life: role of placental malaria and environmental factors. *PLoS One* **2011**; 6:e27516.
22. Sadissou I, d'Almeida T, Cottrell G, et al. High plasma levels of HLA-G are associated with low birth weight and with an increased risk of malaria in infancy. *Malar J* **2014**; 13:312.
23. Le Hesran JY, Cot M, Personne P, et al. Maternal placental infection with *Plasmodium falciparum* and malaria morbidity during the first 2 years of life. *Am J Epidemiol* **1997**; 146:826–31.
24. Chandra RK. Serum thymic hormone activity and cell-mediated immunity in healthy neonates, preterm infants, and small-for-gestational age infants. *Pediatrics* **1981**; 67:407–11.
25. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *BMJ* **1993**; 306:817–20.
26. de Beaudrap P, Turyakira E, Nabasumba C, et al. Timing of malaria in pregnancy and impact on infant growth and morbidity: a cohort study in Uganda. *Malar J* **2016**; 15:92.
27. Sylvester B, Gasarasi DB, Aboud S, et al. Prenatal exposure to *Plasmodium falciparum* increases frequency and shortens time from birth to first clinical malaria episodes during the first two years of life: prospective birth cohort study. *Malar J* **2016**; 15:379.
28. d'Almeida TC, Sadissou I, Milet J, et al. Soluble human leukocyte antigen -G during pregnancy and infancy in Benin: mother/child resemblance and association with the risk of malaria infection and low birth weight. *PLoS One* **2017**; 12:e0171117.
29. Hokken-Koelega AC, De Ridder MA, Lemmen RJ, Den Hartog H, De Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* **1995**; 38:267–71.
30. Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board. International small for gestational age advisory board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24–October 1, 2001. *Pediatrics* **2003**; 111:1253–61.
31. Borgella S, Fievet N, Huynh BT, et al. Impact of pregnancy-associated malaria on infant malaria infection in southern Benin. *PLoS One* **2013**; 8:e80624.
32. Rachas A, Le Port A, Cottrell G, et al. Placental malaria is associated with increased risk of nonmalaria infection during the first 18 months of life in a Beninese population. *Clin Infect Dis* **2012**; 55:672–8.
33. Mutabingwa TK, Bolla MC, Li JL, et al. Maternal malaria and gravidity interact to modify infant susceptibility to malaria. *PLoS Med* **2005**; 2:e407.

34. Gbédandé K, Varani S, Ibitokou S, et al. Malaria modifies neonatal and early-life toll-like receptor cytokine responses. *Infect Immun* **2013**; 81:2686–96.
35. Fievet N, Varani S, Ibitokou S, et al. *Plasmodium falciparum* exposure in utero, maternal age and parity influence the innate activation of foetal antigen presenting cells. *Malar J* **2009**; 8:251.
36. Bouaziz O, Courtin D, Cottrell G, Milet J, Nuel G, Garcia A. Is placental malaria a long-term risk factor for mild malaria attack in infancy? Revisiting a paradigm. *Clin Infect Dis* **2018**; 66:930–5.
37. Reiner RC Jr, Geary M, Atkinson PM, Smith DL, Gething PW. Seasonality of *Plasmodium falciparum* transmission: a systematic review. *Malar J* **2015**; 14:343.
38. Zhou G, Minakawa N, Githeko AK, Yan G. Association between climate variability and malaria epidemics in the East African highlands. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2004**; 101:2375–80.
39. Karl S, Li Wai Suen CS, Unger HW, et al. Preterm or not—an evaluation of estimates of gestational age in a cohort of women from Rural Papua New Guinea. *PLoS One* **2015**; 10:e0124286.

5.2. Effet du statut anthropométrique de la mère avant conception et pendant la grossesse sur la croissance staturo-pondérale de l'enfant au cours de la première année de vie au Bénin

5.2.1. Problématique de l'article 2

La malnutrition maternelle avant et pendant la grossesse est un facteur de « stress » reconnu dans la survenue des maladies chroniques à l'âge adulte ^{16,17,205}. Chez les animaux, l'état nutritionnel maternel dans la période pré-conceptionnelle a été associé au développement placentaire, au poids à la naissance et à la survenue de maladies cardiovasculaires et métaboliques chez la progéniture ^{9,59}, soulignant l'importance de cette période. Chez l'homme, on dispose de peu de données sur l'effet des conditions maternelles, y compris l'état nutritionnel, avant la conception, sur la santé infantile ²⁰⁶.

Dans les pays du Nord, le mauvais état nutritionnel de la mère avant et pendant la grossesse a été associé à des effets néfastes à court terme (restriction de la croissance fœtale) et à moyen et long termes tels que les troubles de la croissance (obésité) ²⁰⁷, ainsi que les maladies à l'âge l'adulte (maladies cardiovasculaires et diabète) ^{208,209}. Dans la plupart de ces études, l'état nutritionnel de la mère avant la grossesse était soit auto-déclaré, soit recueilli rétrospectivement à partir des dossiers médicaux, entraînant un risque de biais de classification.

Peu d'études ont évalué l'effet de l'état nutritionnel maternel sur la santé infantile dans les pays du Sud, en particulier en ASS ²⁰⁶. Dans ces pays, où la prévalence de la dénutrition reste élevée, la prévalence du surpoids et de l'obésité augmente de façon alarmante ²¹⁰. L'augmentation des maladies non transmissibles, et en particulier de l'obésité, à l'âge adulte a été liée à la transition nutritionnelle en cours en ASS ^{211,212}. Cependant, à l'instar de ce qui a été démontré dans les pays du Nord, un mauvais état nutritionnel maternel, avant ou au début de la grossesse, pourrait également influencer la croissance ultérieure de l'enfant et son risque d'obésité à l'âge adulte.

L'objectif de cet article était d'évaluer l'association entre le statut anthropométrique maternel avant la conception et pendant la grossesse (à travers l'IMC avant conception et le gain pondéral gestationnel (GP)) sur la croissance fœtale et post-natale au Bénin, en utilisant les données de la cohorte mère-enfant RECIPAL-SEPSIS suivie depuis la période pré-conceptionnelle.

5.2.2. Résumé des résultats de l'article 2

Caractéristiques de la population d'étude

A la naissance, 3, 6, 9 et 12 mois, respectivement 260, 154, 139, 136 et 155 enfants ayant des mesures anthropométriques et leur mère ont été inclus dans l'analyse. Avant la conception, respectivement 8,9 % et 23,8 % des femmes présentaient une maigreur et un surpoids/obésité, et 58,1% souffraient d'anémie. Pendant la grossesse, le GP moyen \pm ET était de $9,2 \pm 4,1$ kg.

Le poids et la taille moyens \pm ET à la naissance étaient de 3029 ± 413 g et $48,6 \pm 2,0$ cm. A l'âge de 12 mois, 17,7 %, 21,8 % et 10,2 % des enfants présentaient une insuffisance pondérale, un retard de croissance (malnutrition chronique) et une émaciation (malnutrition aigüe), respectivement. Entre la naissance et l'âge de 6 mois, la majorité des enfants (96,5 %) ont été allaités au lait maternel. Au cours de leur première année de vie, 63,1 % des enfants ont présenté au moins un épisode clinique et 95 % ont reçu tous les vaccins recommandés pour leur âge.

Croissance des enfants selon le statut anthropométrique maternel avant la conception et pendant la grossesse : données descriptives

A la naissance, plus l'IMC et le GP étaient élevés, plus le poids de l'enfant était élevé (2835 g pour un $IMC < 18,5$ kg/m² à 3134 g pour un $IMC \geq 30$ kg/m², $p=0,056$ et 2979 g pour un $GP < 7$ kg à 3223 g pour un $GP > 12$ kg, $p < 0,001$). La trajectoire de croissance staturo-pondérale de la naissance à 12 mois de vie était similaire chez les enfants nés de mères ayant un surpoids ou

un IMC normal avant conception. Toutefois, ces trajectoires étaient, respectivement, plus faible et plus élevée chez les enfants nés de mères présentant une maigreur ($<18,5 \text{ kg/m}^2$) ou une obésité ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) avant conception. Les mêmes tendances ont été observées pour la taille des enfants selon l'IMC avant conception. Enfin, les enfants nés de mères ayant un GP élevé ($>12 \text{ kg}$) présentaient une trajectoire de croissance staturo-pondérale supérieure à celle des enfants nés de mères ayant un GP faible ($< 7\text{kg}$).

Relation entre la croissance de l'enfant, à la naissance et de la naissance à 12 mois selon l'état nutritionnel maternel avant la conception et pendant la grossesse : modèles de régression

A la naissance

En analyse multivariée, les enfants nés de mères présentant une maigreur avant la conception avaient un poids à la naissance significativement inférieur à celui des enfants nés de mères ayant un IMC normal (-164 g , $p=0,024$). Les enfants nés de mères ayant un surpoids ou une obésité avaient un poids à la naissance plus élevé que les enfants nés de mères ayant un IMC normal, mais seule la première association était statistiquement significative ($+119 \text{ g}$, $p=0,045$ et $+123 \text{ g}$, $p=0,091$, respectivement). L'obésité avant la conception était également associée à une plus grande taille à la naissance ($+0,94 \text{ cm}$, $p=0,042$). Un GP élevé était significativement associé à un poids et une taille à la naissance plus élevés comparé à un GP faible ($+199 \text{ g}$, $p<0,001$ et $+0,81 \text{ cm}$, $p=0,005$, respectivement). Des résultats comparables ont été obtenus lors des analyses de sensibilité utilisant les z-scores de poids et de taille à la naissance.


De la naissance à 12 mois

En analyse multivariée, les enfants nés de mères présentant une maigreur avant la conception ou un GP faible présentaient un poids significativement plus bas entre la naissance et l'âge d'un an comparé aux enfants nés de mères ayant un IMC normal ou un GP moyen (-342 g , $p=0,017$

et -237 g, $p=0,021$ respectivement). Toutefois, l'obésité avant la conception et un GP élevé (par rapport à un IMC normal et à un GP moyen) étaient tous deux associés à un poids significativement plus élevé au cours de la première année de vie (+384 g, $p=0,027$ et +287 g, $p=0,007$ respectivement). Les mêmes tendances ont été observées pour la taille des enfants. A l'âge de 12 mois, une maigreur maternelle avant conception était associée de façon significative à un risque plus élevé de retard de croissance (malnutrition chronique) chez l'enfant (ORa=3,98 ; $p=0,049$), tandis qu'un GP élevé était associé à un risque diminué d'insuffisance pondérale chez les enfants (ORa=0,09, $p=0,030$).

5.2.3. Article 2. Agbota *et al.*, Pediatric Obesity 2019

Poor maternal anthropometric status before conception is associated with a deleterious infant growth during the first year of life: a longitudinal preconceptional cohort

Gino Agbota^{1,2}  | Nadine Fievet¹ | Barbara Heude^{3,4} | Manfred Accrombessi^{2,5} | Urbain Ahouayito² | Emmanuel Yovo² | Djamirou Dossa² | Latifou Dramane² | Agnès Gartner⁶ | Sem Ezinmègnon^{7,8} | Javier Yugueros Marcos⁷ | Laurence Vachot⁷ | Pierre Tissières⁸ | Achille Massougbdji^{2,5} | Yves Martin-Prével⁶ | Michel Cot¹ | Valérie Briand¹

¹MERIT, IRD, Université Paris 5, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

²Centre d'Etude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance (CERPAGE), Cotonou, Benin

³Team "EARly life Research on later Health" (EARoH), INSERM, UMR 1153, Centre for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), Paris, France

⁴Paris Descartes University, Paris, France

⁵Clinical Research Institute of Benin (IRCB), Abomey-Calavi, Benin

⁶Nutripass, UMR204, IRD, Université de Montpellier, SupAgro, Montpellier, France

⁷Medical Diagnostic Discovery Department (MD3), bioMérieux, Marcy l'Etoile, France

⁸UMR 9198, Institut de Biologie Intégrative de la Cellule, Université Paris Saclay, Saint-Aubin, France

Correspondence

Gino Agbota, MERIT/IRD, Mother and Child Face to Tropical Infections, Faculté des Sciences Pharmaceutiques Paris Descartes, 4 Avenue de l'Observatoire, Paris 75006, France. Email: ginodric@yahoo.fr

Funding information

Agence Nationale de la Recherche, Grant/Award Number: ANR-13-JSV1-0004, grant 2013; Fondation de France, Grant/Award Number: 00074147, grant 2017; Fondation pour la Recherche Médicale, Grant/Award Number: ECO20160736054; bioMérieux; Fondation Simone Bee, Grant/Award Number: 00074147; French Agence Nationale de la Recherche, Grant/Award Number: ANR-13-JSV1-0004

Summary

Background: According to the Developmental Origins of Health and Diseases concept, exposures in the preconception period may be critical. For the first time, we evaluated the effect of preconception poor anthropometric status on infant's growth in sub-Saharan Africa.

Methods: A mother-child cohort was followed prospectively from preconception to 1 year old in Benin. Maternal anthropometric status was assessed by prepregnancy body mass index (BMI), approximated by BMI at the first antenatal visit before 7 weeks' gestation, and gestational weight gain (GWG). BMI was categorized as underweight, normal, overweight, and obesity according to World Health Organization standards. GWG was categorized as low (<7 kg), mild (7-12 kg), and high (>12 kg). In infant, stunting and wasting were defined as length-for-age and weight-for-length z scores less than -2 SD, respectively. We evaluated the association between BMI/GWG and infant's weight and length at birth and during the first year of life, as well as with stunting and wasting at 12 months using mixed linear and logistic regression models.

Results: In multivariate, preconceptional underweight was associated with a lower infant's weight at birth and during the first year (-164 g; 95% CI, -307 to -22; and -342 g; 95% CI, -624 to -61, respectively) and with a higher risk of stunting at 12 months (adjusted odds ratio [aOR] = 3.98; 95% CI, 1.01-15.85). Furthermore, preconceptional obesity and a high GWG were associated with a higher weight and length at birth and during the first year.

Conclusion: Underweight and obesity before conception as well as GWG were associated with infant's growth. These results argue for preventive interventions starting as early as the preconception period to support child long-term health.

KEYWORDS

Preconceptional cohort study, pregnancy, maternal anthropometric status, infant growth

1 | INTRODUCTION

According to the Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) concept, the environment during the preconception, gestation, and early postnatal periods shapes the development of individuals and, in the case of a deleterious environment, leads to a predisposition to adult-onset chronic diseases.¹ Maternal malnutrition before and during pregnancy is a recognized stress factor involved in fetal programming.²⁻⁴ In animals, maternal nutritional status in the preconception period has been associated with placental growth, birthweight, and cardiovascular and metabolic responses in offspring,^{5,6} underlining the importance of this period.

In high-income countries (HICs), maternal nutritional status during pregnancy has been related to short-term (fetal growth restriction) and medium/long-term adverse outcomes such as growth disorders (obesity),⁷ chronic lung diseases (asthma) during childhood,⁸ and adulthood diseases (cardiovascular diseases and diabetes).⁹⁻¹¹ Maternal nutritional status before conception has also been related to growth disorders in childhood and to adulthood chronic diseases.^{12,13} However, in most of these studies, the mother's prepregnancy status was either self-reported or collected retrospectively from medical records, leading to potential biases.

In low- and middle-income countries (LMICs), especially in sub-Saharan Africa (SSA), few studies have evaluated the effect of maternal nutritional status on infant health.¹⁴ There are even less evidence-based data on the effect of maternal conditions, including nutritional status, in the preconception period on child health in SSA.^{14,15} While the prevalence of undernutrition remains high in African countries, most of them are now facing growing overweight/obesity.¹⁶ The concomitant increase in noncommunicable diseases in adulthood has been linked to the nutritional transition operating in these countries.^{17,18} However, maternal malnutrition before or in early pregnancy might also be a contributor.

Using data from a recent preconceptional mother-child cohort in Benin, we aimed to assess the effect of maternal anthropometric status before conception and during pregnancy on fetal and postnatal growth, up to 12 months of age.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study site and population

Between June 2014 and August 2018, a preconceptional mother-child cohort was followed up in the districts of Sô-Ava (a rural lakeside area) and Abomey-Calavi (a semiurban area) in Southern Benin. Women of reproductive age (18-45 y old) were recruited and followed up

monthly from the preconception period to pregnancy, then throughout pregnancy, in the framework of the "REtard de Croissance Intra-uterin et PALudisme" (RECIPAL) study.¹⁹ Then, their infants were followed from birth to 12 months in the framework of another study called SEPSIS "Neonatal immune function and risk of SEPSIS in infants in a malaria endemic area." The RECIPAL study aimed to assess the effect of malaria in the first trimester of pregnancy on maternal health and fetal growth.¹⁹ The SEPSIS study aimed to assess the immune mechanisms involved in the propensity of premature or malaria-infected newborns to develop neonatal infections. Our study population consisted in mother-child pairs followed from the preconception period to 12 months of age in the framework of RECIPAL and SEPSIS studies.

2.2 | Study procedures

2.2.1 | Maternal follow-up

The protocol of women's follow-up from the preconception period to pregnancy and then throughout pregnancy has been described elsewhere.¹⁹

Preconception period

At enrollment, demographic, socioeconomic, and household characteristics were collected. At this occasion, hemoglobin (Hb) level was determined, and women were screened for microscopic malaria. Then, women were visited at home monthly for recording the first day of last menstrual period (LMP) and performing a urinary pregnancy test. Anthropometric measurements including weight, height, and mid-upper-arm circumference were recorded using standard procedures,²⁰ at inclusion and then every 3 months until becoming pregnant.

Gestational follow-up

In women who became pregnant, clinical (temperature, blood pressure, use of insecticide treated nets "ITNs," and intake of intermittent preventive treatment for malaria and of micronutrient supplements) and obstetrical data were collected at each monthly antenatal care (ANC) visit. Anthropometric data (same as before conception) were recorded at the first ANC visit and then each month until delivery. Women were screened monthly for malaria as well as for proteinuria, glycosuria, and urinary infection. Hb level was determined in the first and third trimesters of pregnancy. The first ultrasound scan for dating the pregnancy was performed between 9 and 13 weeks of gestation, and five other ultrasound scans were performed over the pregnancy for fetal growth monitoring. Estimation of gestational age (GA) was based on either LMP—when the difference between GA estimated by LMP and ultrasound scan was less than 7 days, or ultrasound scan when this

difference was more than 7 days.²¹ At birth, weight, length, head circumference, and mid-upper-arm circumference of the newborn were recorded.

2.2.2 | Infant follow-up

The SEPSIS study was set up in a subsample of infants born from RECIPAL mothers. All infants born from April 2016 onward were included in the cohort and followed actively (scheduled visits) each month from birth to 3 months of age, then quarterly to 12 months of age. At each scheduled visit, anthropometric data (same as at birth), breastfeeding and dietary practices, vaccine coverage, and clinical symptoms were collected. Any time during follow-up, mothers were encouraged to attend the health facility in case of symptoms of their children. In January 2017, while the SEPSIS project was ongoing, we decided to collect anthropometric data in an additional subsample of infants born from RECIPAL mothers before April 2016, who had not been included in SEPSIS study.

2.2.3 | Anthropometric data collection

During the preconception period and throughout pregnancy, women were weighed with a Tanita MC-780 body composition device (Tanita, Tokyo, Japan). Height was measured to the nearest millimeter with a SECA 206 (Hamburg, Germany) gauge. At birth, newborns were weighted within 1 hour to the nearest 2 g using a SECA 757 electronic digital scale (Germany), and length was measured to the nearest millimeter with a SECA infantometer 416 (Germany). From birth to 3 months of age, same procedures were used. At 6, 9, and 12 months of age, weight was recorded to the nearest 5 g with a babyline CH 213 1020 (Germany), and length was measured to the nearest millimeter with a fold-up SECA 417 (Germany). All anthropometric measurements were performed twice by the same investigator. A third measurement was performed in case of discrepancy between the first two measurements. The two nearest measurements were then averaged. A quality control of anthropometric data was performed periodically by A.G., a senior research scientist in nutrition.

2.3 | Definitions

Before conception, the mother's anthropometric status was based on body mass index (BMI), and during pregnancy, it was based on gestational weight gain (GWG). BMI at the first ANC visit, which occurred before 7 weeks' gestation for most women, was used as a proxy for prepregnancy BMI, which was not retained because of a high variability in time to pregnancy and to a less complete set of data. In accordance with World Health Organization (WHO) classification, underweight was defined as BMI less than 18.5 kg/m², normal weight as BMI between 18.5 and 24.9 kg/m², overweight as BMI between 25 and 29.9 kg/m², and obesity as BMI more than or equal to 30 kg/m². The total maternal GWG was calculated as the difference between weight at delivery and weight at the first ANC visit. Then, the GWG was categorized into three classes according to the observed

distribution: low GWG (before first quartile, ie, <7 kg, ranging from -1.4 to 6.9 kg), mild GWG (first to third quartiles, ie, 7-12 kg), and high GWG (after third quartile, ie, >12 kg, ranging from 12.1 to 22.7 kg). Anemia was defined as Hb level < 12 g/dL before conception and at least one episode of Hb level < 11 g/dL during pregnancy.

Malaria during pregnancy was defined as at least one malarial infection during pregnancy. Maternal socioeconomic level was approximated using a synthetic score combining occupation (employed or not), ownership of assets (family possessions such as pirogue, bicycle, motorcycle, car, radio, television, fridge, mobile phone, domestic animals, and fish farm), and home characteristics, which was then categorized according to the tertiles in low, medium, and high.

Infant's growth was assessed from birth to 12 months of age. Weight-for-age, weight-for-length, and length-for-age z scores at 3, 6, 9, and 12 months were calculated based on WHO sex-specific growth standards, using a WHO macro for Stata software.²² Underweight, wasting, and stunting at 12 months of age were defined as weight-for-age, weight-for-length, and length-for-age z scores less than -2 SD, respectively.²² Low birthweight (LBW) and small for GA (SGA) were defined as birthweight less than 2500 g and birthweight less than 10th percentile according to sex-specific INTERGROWTH-21st charts,²¹ respectively.

Infant's breastfeeding was categorized as maternal breastfeeding (including both exclusive and predominant maternal breastfeeding, the latter corresponding to infants who received water or water-based drinks in addition to breast milk), mixed breastfeeding, or exclusive formula feeding²³ between birth and 6 months of age.

2.4 | Statistical analysis

Firstly, we described the general characteristics of the mother-child pairs as well as infant's growth during the first year of life according to mother's anthropometric status before and during pregnancy. Differences in proportions and means were tested using Fisher exact and ANOVA tests, respectively. Secondly, we used a linear regression model to assess the association between mother's anthropometric status before conception and during pregnancy and birthweight and birth length. Thirdly, we used a linear mixed regression model with a random intercept at the individual level (considering that successive anthropometric measurements during follow-up in the same child were correlated) to assess the association between mother's anthropometric status before conception and during pregnancy and infant's raw weights and lengths from birth to 12 months of age. To take into account the nonlinearity of infant's growth, age and age square were introduced in these models. At 12 months of age, we assessed the association between mother's anthropometric status before conception and during pregnancy and infant's underweight, stunting, and wasting. Sensitivity analyses were performed using the last prepregnancy BMI measured prior to pregnancy instead of BMI at the first ANC visit. In addition, sensitivity analyses were conducted using weight and length z scores at birth (z scores were defined according to WHO sex-specific growth standards²²).

In all models, the main exposure variables were maternal prepregnancy BMI and GWG. Potential confounders were maternal age, gravidity, birth interval, ethnicity, marital status, maternal socioeconomic and education level, household size, gestational conditions (malaria and hypertension), anemia (before and during pregnancy), study center, and infant's sex, GA at birth, breastfeeding, vaccine coverage, anemia, and clinical symptoms during the first year follow-up. All variables with a P value below .2 in univariate analysis were included in the multivariate analysis. Then, the variables with a P value less than .05 after a step-by-step backward selection procedure were kept in the multivariate model. Statistical analysis was performed with Stata version 13.1 for Windows (Stata Corp, College Station, TX).

2.5 | Ethics statement

The Ethics Committee of the Institut des Sciences Biomédicales Appliquées in Benin approved RECIPAL (decision no. 39 of 05/16/2014) and SEPSIS (decision no. 85 of 04/05/2016) projects. Women and their infants were included after providing a signed written informed consent for each project.

3 | RESULTS

3.1 | Study profile

Figure 1 presents the flowchart of the study. Out of a total of 1214 women of reproductive age enrolled in the RECIPAL study, 411 became pregnant. Among them, 273 were followed until delivery, and 260 gave birth to a live singleton. At birth, 3, 6, 9, and 12 months

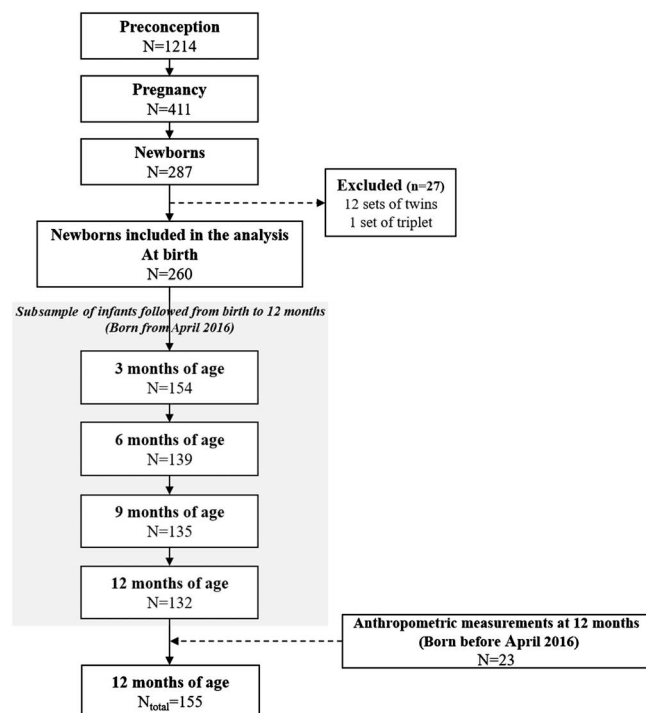


FIGURE 1 Flowchart of the study

of age, 260, 154, 139, 136, and 155 infants had anthropometric measurements, respectively. The main reasons for missing anthropometric data were migration of the family outside the study area and infant death before 1 year of age mainly due to severe anemia ($n = 13$). Baseline characteristics of mother-infant pairs who completed the 12-month follow-up and those who did not were compared. We did not evidence any difference in prepregnancy BMI (22.9 vs 23.0 kg/m², $P = .80$) or GWG (9.0 vs 9.8 kg, $P = .20$) between groups. Also, they did not differ in terms of maternal age, gravidity, education, and socioeconomic status. The only statistically difference related to ethnicity (67% vs 85% of Toffin in, respectively, children who completed, or not, the follow-up, $P = .001$).

3.2 | General characteristics of the study population and according to maternal anthropometric status

Before conception, 8.9% and 23.8% of women were affected by underweight and overweight/obesity, respectively, and 58.1% had anemia. During pregnancy, the mean (SD) GWG was 9.2 (4.1) kg. A total of 8.5% of infants were born prematurely (<37 wk of gestation). Mean (SD) weight and length at birth were 3029 (413) g and 48.6 (2.0) cm. At 12 months of age, 17.7%, 21.8%, and 10.2% of infants were affected by underweight, stunting, and wasting, respectively. Between birth and 6 months of age, the majority of infants (96.5%) were breastfed (including exclusive and predominant maternal breastfeeding), and none received exclusive formula feeding. From birth to 12 months of age, 63.1% of infants presented clinical symptoms, and 95% received all the recommended vaccinations for their age (data not shown).

In Table 1, the baseline characteristics of the mother-infant pairs included in this analysis were compared according to maternal anthropometric status before and during pregnancy. In particular, women were more likely to be primigravid and of a young age in the lowest prepregnancy BMI categories. In addition, GWG decreased significantly with increasing prepregnancy BMI.

3.3 | Differences in infant's anthropometric measurements according to maternal anthropometric status before conception and during pregnancy: Descriptive data

Mean weight and length at birth, 3, 6, 9, and 12 months were compared according to maternal prepregnancy BMI and GWG (Table 2 and Figure 2). At birth, the infant's weight increased with increasing maternal prepregnancy BMI and GWG (2835 g for underweight to 3134 g for obesity, $P = .056$, and 2979 g for low GWG to 3223 g for high GWG, $P < .001$), but this variation was only marginally significant for prepregnancy BMI. The proportion of infants affected by LBW and SGA decreased with increasing maternal GWG; although same trends were observed with prepregnancy BMI, they were not statistically significant. Infants born from mothers with overweight and normal weight seemed to have comparable weight-growth trajectory from

TABLE 1 Characteristics of mother-child pairs included in the analysis, Southern Benin, 2014-2018

| Characteristics | Categories | n | Prepregnancy BMI | | | | P | Gestational Weight Gain (GWG) | | | |
|--|--------------------------------------|-----|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|------|
| | | | Underweight (n = 23, 8.9%) | Normal (n = 175, 67.3%) | Overweight (n = 43, 16.5%) | Obesity (n = 19, 7.3%) | | Low (n = 65, 25.7%) | Mild (n = 132, 52.2%) | High (n = 56, 22.1%) | P |
| | | | 17.6 (0.7) ^a | 21.4 (1.6) ^a | 27.3 (1.4) ^a | 34.3 (3.9) ^a | * | 25.2 (4.7) ^a | 22.2 (3.9) ^a | 21.7 (4.2) ^a | * |
| | | | 10.7 (2.2) ^b | 9.9 (3.8) ^b | 7.0 (4.1) ^b | 5.4 (4.9) ^b | * | 4.0 (2.5) ^b | 9.5 (1.4) ^b | 14.5 (2.3) ^b | * |
| Maternal characteristics | | | | | | | | | | | |
| Age at recruitment (y), mean (SD) | | 260 | 24.0 (4.5) | 26.0 (4.6) | 29.2 (4.7) | 30.9 (5.1) | <.001 | 27.4 (5.0) | 26.5 (4.9) | 26.3 (4.9) | .409 |
| % | ≤20 | 35 | 30.4 | 15.4 | 2.3 | 0 | <.001 | 10.8 | 14.4 | 16.1 | .805 |
| | 21-30 | 175 | 56.5 | 69.7 | 69.8 | 52.6 | | 67.7 | 65.9 | 69.6 | |
| | >30 | 50 | 13.0 | 14.9 | 27.9 | 47.4 | | 21.5 | 19.7 | 14.3 | |
| Ethnic group, % | Toffin | 194 | 69.6 | 73.7 | 76.7 | 84.2 | .740 | 76.9 | 70.5 | 78.6 | .464 |
| | Other | 66 | 30.4 | 26.3 | 23.3 | 15.8 | | 23.1 | 29.5 | 21.4 | |
| Education, % | Illiterate | 185 | 73.9 | 69.1 | 69.8 | 89.5 | .316 | 78.5 | 69.7 | 66.1 | .290 |
| Socioeconomic status, % | Low | 90 | 47.8 | 36.6 | 27.9 | 15.8 | .062 | 32.3 | 39.4 | 28.6 | .121 |
| | Medium | 97 | 34.8 | 39.4 | 37.9 | 52.6 | | 33.9 | 33.3 | 51.8 | |
| | High | 73 | 17.4 | 24.0 | 44.2 | 31.6 | | 33.8 | 27.3 | 19.6 | |
| Gravidity, % | 1-2 | 54 | 30.4 | 24.6 | 9.3 | 0 | .005 | 23.1 | 20.5 | 19.6 | .897 |
| | ≥3 | 206 | 69.6 | 75.4 | 90.7 | 100 | | 76.9 | 79.5 | 80.4 | |
| Household size, % | ≤5 | 135 | 60.9 | 50.9 | 48.8 | 57.9 | .741 | 44.6 | 53.8 | 57.1 | .346 |
| Birth interval (mo), % | <12 | 14 | 4.4 | 6.3 | 4.7 | 0 | .598 | 6.1 | 6.1 | 3.6 | .911 |
| | 12-24 | 98 | 43.5 | 39.4 | 34.9 | 21.1 | | 33.9 | 39.4 | 37.5 | |
| | >24 ^c | 148 | 52.1 | 54.3 | 60.5 | 78.9 | | 60.0 | 54.5 | 58.9 | |
| Anemia before conception (<12 g/dL), % | Yes | 151 | 60.9 | 59.4 | 51.2 | 57.9 | .791 | 56.9 | 56.8 | 66.1 | .488 |
| Microscopic malaria in pregnancy, % | More than or equal to one episode(s) | 111 | 52.2 | 38.9 | 46.5 | 57.9 | .262 | 46.2 | 42.4 | 37.5 | .649 |
| Infant's characteristics | | | | | | | | | | | |
| Sex, % | Female | 120 | 56.5 | 45.7 | 41.5 | 52.6 | .636 | 44.6 | 50.0 | 41.1 | .504 |
| Gestational age at birth (wk), mean (SD) | | 260 | 39.0 (2.4) | 39.5 (1.5) | 38.8 (2.3) | 39.3 (2.4) | .111 | 39.4 (1.9) | 39.4 (1.6) | 39.4 (2.1) | .966 |
| Preterm birth (<37 wk), % | Yes | 22 | 17.4 | 6.3 | 9.3 | 15.8 | .120 | 6.2 | 8.3 | 7.1 | .950 |
| Maternal breastfeeding (0-6 mo) ^d , % | Yes | 251 | 100 | 96.6 | 93.0 | 100 | .556 | 95.4 | 96.2 | 98.2 | .747 |

Abbreviations: %, proportion; BMI, body mass index; n, effective; P, P value for Fisher exact or ANOVA test; SD, standard deviation; y, years.

^aMean (SD) prepregnancy BMI (kg/m²).

^bMean (SD) gestational weight gain (kg).

^cIncluding primigravida.

^dIncluding exclusive (31.1%) and predominant breastfeeding (65.4%).

*P value <.001.

TABLE 2 Infant's anthropometric measurements at birth and during the first year of life according to prepregnancy BMI and gestational weight gain, Southern Benin, 2014-2018

| Fetal and Infant's Growth | Pregnancy BMI | | | | | Gestational Weight Gain (GWG) | | | |
|---------------------------|---------------|-------------|------------|-------------|------|-------------------------------|-------------|-------------|-------|
| | Underweight | Normal | Overweight | Obesity | P | Low | Mild | High | P |
| Low birthweight, % | 21.7 | 9.1 | 5.0 | 0 | .084 | 10.8 | 10.6 | 0 | .017 |
| SGA, % | 34.8 | 20.8 | 15.0 | 10.5 | .215 | 21.5 | 25.2 | 7.4 | .016 |
| Weight (mean ± SD), g | | | | | | | | | |
| At birth | 2835 ± 454 | 3030 ± 403 | 3071 ± 391 | 3164 ± 438 | .056 | 2979 ± 365 | 2982 ± 409 | 3223 ± 359 | <.001 |
| At 3 mo | 5450 ± 826 | 5707 ± 759 | 5589 ± 614 | 5931 ± 925 | .403 | 5528 ± 761 | 5611 ± 740 | 6040 ± 692 | .008 |
| At 6 mo | 6583 ± 800 | 7060 ± 866 | 6815 ± 648 | 7587 ± 1133 | .083 | 6906 ± 905 | 6954 ± 967 | 7200 ± 739 | .442 |
| At 9 mo | 7224 ± 1010 | 7717 ± 1044 | 7693 ± 660 | 7994 ± 1249 | .276 | 7495 ± 1139 | 7652 ± 994 | 8033 ± 1101 | .145 |
| At 12 mo | 8136 ± 1377 | 8378 ± 1119 | 8398 ± 812 | 8949 ± 1331 | .351 | 8150 ± 1023 | 8348 ± 1091 | 8871 ± 1199 | .020 |
| Length (mean ± SD), cm | | | | | | | | | |
| At birth | 48.3 ± 2.0 | 48.5 ± 1.9 | 48.5 ± 2.0 | 48.8 ± 2.6 | .876 | 48.3 ± 1.9 | 48.4 ± 1.9 | 49.3 ± 1.8 | .007 |
| At 3 mo | 59.2 ± 2.8 | 59.2 ± 2.7 | 59.2 ± 2.4 | 59.8 ± 2.9 | .922 | 58.8 ± 2.5 | 59.0 ± 2.8 | 60.3 ± 2.4 | .036 |
| At 6 mo | 64.8 ± 3.0 | 66.0 ± 2.4 | 65.2 ± 3.2 | 66.4 ± 3.1 | .405 | 65.6 ± 3.3 | 65.5 ± 2.5 | 66.6 ± 2.7 | .259 |
| At 9 mo | 68.5 ± 3.3 | 69.2 ± 2.7 | 69.4 ± 2.1 | 69.6 ± 3.8 | .692 | 68.5 ± 3.0 | 69.2 ± 2.7 | 70.1 ± 2.5 | .070 |
| At 12 mo | 71.4 ± 3.8 | 72.2 ± 2.7 | 72.9 ± 2.2 | 73.0 ± 3.9 | .338 | 71.7 ± 2.8 | 72.1 ± 2.7 | 73.5 ± 2.8 | .021 |
| Underweight at 12 mo, % | 73.3 | 46.9 | 50.0 | 20.0 | .074 | 54.6 | 49.3 | 36.7 | .315 |
| Stunting at 12 mo, % | 70.0 | 46.0 | 38.5 | 40.0 | .091 | 59.1 | 48.0 | 30.0 | .049 |
| Wasting at 12 mo, % | 13.3 | 11.5 | 7.7 | 0 | .783 | 13.6 | 11.0 | 3.3 | .375 |

Note. Numbers at birth, 3, 6, 9, and 12 months: 260, 154, 139, 135, and 155 infants, respectively. Underweight: less than 18.5 kg/m²; normal: 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight: 25 to 29.9 kg/m²; obesity: more than or equal to 30 kg/m²; low GWG: less than 7 kg; mild GWG: 7 to 12 kg; high GWG: more than 12 kg. Low birthweight is defined as birthweight less than 2500 g. SGA is defined as birthweight less than 10th percentile according to sex-specific INTERGROWTH-21st charts.²¹ Infants with underweight, stunting, and wasting at 12 months were defined as a weight-for-age z score less than -2 SD, a length-for-age z score less than -2 SD, and a weight-for-length z score less than -2 SD, respectively. z scores were calculated based on World Health Organization (WHO) sex-specific growth standards.²²

Abbreviations: BMI, body mass index; P, P value for Fisher exact or ANOVA test; SD, standard deviation; SGA, small for gestational age.

birth to 12 months. In contrast, infants born from mothers with underweight and obesity seemed to have lower and higher weight-growth trajectories, respectively (Figure 2). Same trends were observed for infants' length according to prepregnancy BMI, but the differences in length-growth trajectory were less pronounced. Finally, infants born from mothers with a high GWG seemed to have higher weight and length growth trajectories compared with infants born from mothers with a low or mild GWG (Figure 2).

3.4 | Relationship between infant's anthropometric measurements, at birth and from birth to 12 months, and maternal anthropometric status before conception and during pregnancy: Regression models

3.4.1 | At birth

In multivariate analysis, we showed a statistically significant effect of both maternal prepregnancy BMI and GWG on infant's weight and length at birth (Table 3). Indeed, infants born from mothers who were affected by underweight before conception had a significantly lower birthweight than infants born from mothers with a normal weight (-164 g, $P = .024$). Infants born from women with overweight or

obesity had a higher birthweight compared with infants born from women with a normal weight, but only the first association was statistically significant (+119 g, $P = .045$, and +123 g, $P = .091$, for women with overweight and obesity, respectively). Obesity before conception was also associated with a higher infant's length at birth (+0.94 cm, $P = .042$). A high GWG was significantly associated with both higher weight and length at birth compared with mild GWG (+199 g, $P < .001$, and +0.81 cm, $P = .005$, respectively). The other factors significantly associated with both a higher weight and a higher length at birth were birth interval (12-24 and >24 mo) and increasing GA at birth (Table S1). Sensitivity analyses using weight and length z scores at birth did not change our results (data not shown).

3.4.2 | From birth to 12 months of age

Infants born from mothers who were affected by underweight before conception or with a low GWG had a significantly lower weight from birth to 1 year of age compared with infants born from mothers with a normal weight or a mild GWG (-342 g, $P = .017$, and -237 g, $P = .021$, respectively) (Table 4). In contrast, obesity before conception and a high GWG (compared with a normal weight and a mild GWG) were both associated with a significantly higher weight during the first year

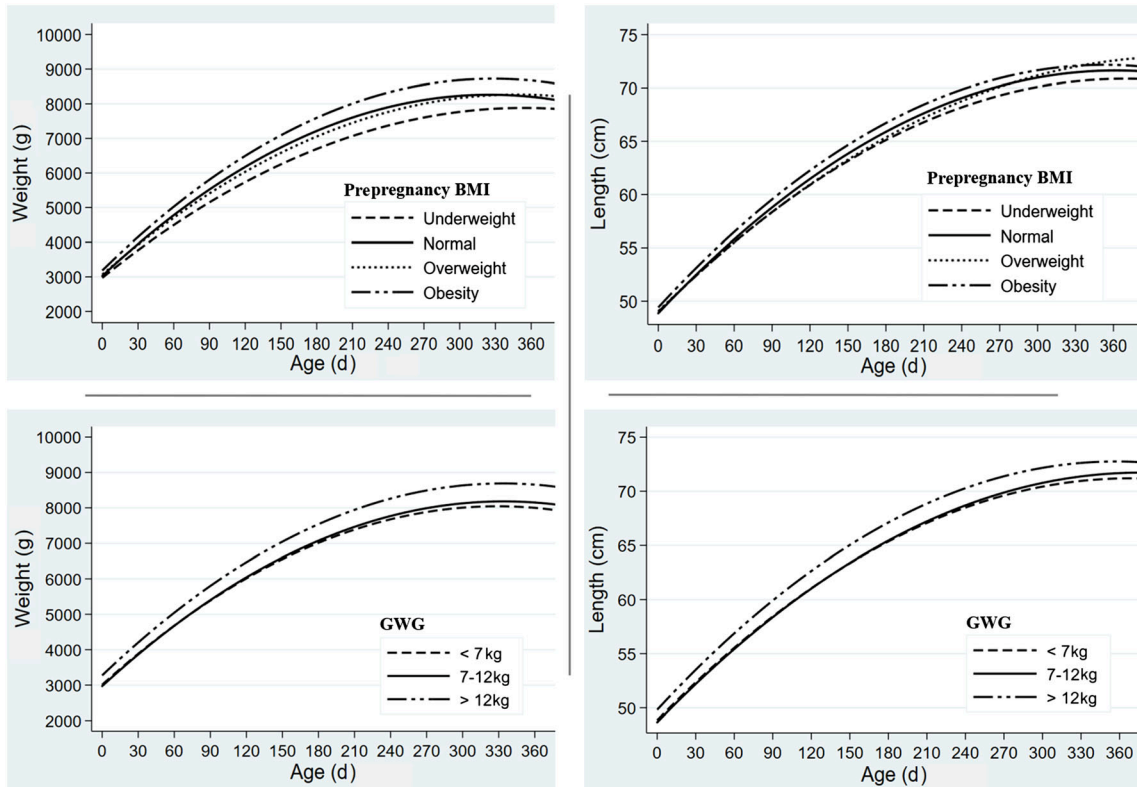


FIGURE 2 Crude plots of mean weight and length according to prepregnancy BMI or gestational weight gain from birth to 12 months of age, Southern Benin, 2014-2018. Underweight: less than 18.5 kg/m²; normal: 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight: 25 to 29.9 kg/m²; obesity: more than or equal to 30 kg/m²; low GWG: less than 7 kg; mild GWG: 7 to 12 kg; high GWG: more than 12 kg. BMI, body mass index; GWG, gestational weight gain

TABLE 3 Effect of maternal anthropometric status before conception and during pregnancy on infant's growth at birth (linear regression models), Southern Benin, 2014-2018 (N = 250)

| Categories | Infant's Weight at Birth (g) | | | | Infant's Length at Birth (cm) | | | |
|-----------------------|------------------------------|-------|---------------------------|-----------------|-------------------------------|------|------------------------|-------------|
| | Univariate | | Multivariate | | Univariate | | Multivariate | |
| | Crude β (95% CI) | P | Adjusted β (95% CI) | P | Crude β (95% CI) | P | Adjusted β (95% CI) | P |
| Prepregnancy BMI | | .057 | | .009 | | .739 | | .223 |
| Underweight vs normal | -193 (-370 to -16) | .032 | -164 (-307 to -22) | .024 | -.22 (-1.08 to 0.64) | .612 | -.12 (-0.90 to 0.66) | .765 |
| Overweight vs normal | +33 (-108 to 175) | .642 | +119 (1-236) | .045 | -.17 (-0.86 to 0.51) | .619 | +19 (-0.46 to 0.83) | .571 |
| Obesity vs normal | +135 (-57 to 328) | .167 | +123 (-2 to 287) | .091 | +37 (-0.56 to 1.31) | .432 | +94 (0.03-1.85) | .042 |
| GWG | | <.001 | | <.001 | | .002 | | .002 |
| Low vs mild | -30 (-146 to 85) | .607 | -73 (-174 to 27) | .152 | -.25 (-0.81 to 0.30) | .372 | -.41 (-0.95 to 0.14) | .146 |
| High vs mild | +236 (116-357) | <.001 | +199 (96-301) | <.001 | +89 (0.31-1.47) | .003 | +81 (0.24-1.38) | .005 |

Note. Final multivariate linear regression models were adjusted for gravidity, birth interval, malaria during pregnancy, gestational age at delivery, infant's sex, and study center. Underweight: less than 18.5 kg/m²; normal: 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight: 25 to 29.9 kg/m²; obesity: more than or equal to 30 kg/m²; low GWG: less than 7 kg; mild GWG: 7 to 12 kg; high GWG: more than 12 kg. P < .05 in bold.

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; GWG, gestational weight gain; P, P value.

of life (+384 g, P = .027, and +287 g, P = .007, respectively). Same trends were observed for infant's length, which was higher in case of mothers with obesity before conception and with a high GWG (Table 4). The other factors significantly associated with a lower weight and length during the first year of life were maternal age (>30 y old) and female sex, while a higher GA at birth was associated

with a higher weight and length in infancy (Table S2). Sensitivity analyses using the last BMI measured prior to pregnancy yielded similar results (data not shown).

At 12 months of age, underweight before conception was significantly associated with a higher risk of stunting in infants (adjusted odds ratio [aOR] = 3.98, P = .049), while high GWG was associated

TABLE 4 Association between maternal anthropometric status before conception and during pregnancy and infant's growth from birth to 12 months (mixed linear regression models), Southern Benin, 2014-2018 (N = 175)

| Categories | Mean Variation in Infant's Weight From 0 to 12 mo (g) | | | | Mean Variation in Infant's Length From 0 to 12 mo (cm) | | | |
|-------------------------------|---|------|---------------------------|-------------|--|------|---------------------------|-------------|
| | Univariate | | Multivariate | | Univariate | | Multivariate | |
| | Crude β (95% CI) | P | Adjusted β (95% CI) | P | Crude β (95% CI) | P | Adjusted β (95% CI) | P |
| Prepregnancy BMI | | .058 | | .006 | | .729 | | .073 |
| Underweight vs normal | -309 (-609 to -9) | .044 | -342 (-624 to -61) | .017 | -.37 (-1.29 to 0.56) | .438 | -.26 (-1.09 to 0.57) | .535 |
| Overweight vs normal | +8 (-237 to 252) | .952 | +147 (-90 to 384) | .223 | -.00 (-0.75 to 0.76) | .997 | +47 (-0.24 to 1.18) | .191 |
| Obesity vs normal | +279 (-60 to 618) | .107 | +384 (44-724) | .027 | +.40 (-0.65 to 1.45) | .456 | +1.19 (0.20-2.18) | .019 |
| Gestational weight gain (GWG) | | .003 | | <.001 | | .001 | | <.001 |
| Low vs mild | -108 (-316 to 99) | .305 | -237 (-438 to -36) | .021 | -.25 (-0.87 to 0.37) | .432 | -.44 (-1.04 to 0.16) | .148 |
| High vs mild | +313 (93-534) | .005 | +287 (80-495) | .007 | +1.08 (0.41-1.74) | .001 | +97 (0.35-1.59) | .002 |

Note. For each variable of interest, the analysis was conducted using a mixed linear mixed model with random intercept. Coefficients of time variables for infant's weight model—age square: -0.039 (95% CI, -0.042 to -0.036), $P < .001$; age: $+28.17$ (95% CI, 26.99 - 29.36), $P < .001$. Coefficients of time variables for infant's length model: age-square: -0.00016 (95% CI, -0.00017 to -0.00014), $P < .001$; age: $+0.12$ (95% CI, 0.11 - 0.13), $P < .001$. The final models were adjusted for gravidity, maternal age, gestational age at delivery, infant's sex and age, breastfeeding, and study center. Underweight: less than 18.5 kg/m^2 ; normal: 18.5 to 24.9 kg/m^2 ; overweight: 25 to 29.9 kg/m^2 ; obesity: more than or equal to 30 kg/m^2 ; low GWG: less than 7 kg ; mild GWG: 7 to 12 kg ; high GWG: more than 12 kg . $P < .05$ in bold.

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; P, P value.

with a lower risk of underweight in infants (aOR = 0.09, $P = .030$) (Table 5).

4 | DISCUSSION

In this analysis of fetal outcomes and subsequent growth within a mother-child cohort, our results showed an independent association between maternal anthropometric status before and during pregnancy and infant's weight and length at birth and during the first year of life. In particular, maternal underweight before conception was associated with a lower infant's weight at birth and during the first year of life as well as with a higher risk of stunting at 1 year old. In addition, obesity

before conception and a high GWG were associated with a higher infant's length at birth and during the first year of life as well as with a higher infant's weight from birth to 12 months of age.

The main strengths of our work were that maternal anthropometric status was assessed prospectively from the preconception period to delivery and that a large number of other potential determinants of infant's growth during pregnancy and in infancy were taken into account in the analysis. Furthermore, we were able to assess the association between maternal anthropometric status and infant growth not only at birth but also in the postnatal period from birth to 12 months using data collected longitudinally.

We chose to use BMI at the first ANC visit instead of BMI at enrollment in the preconceptional cohort for three main reasons: First,

TABLE 5 Effect of maternal anthropometric status before conception and during pregnancy on infant's growth at 12 months of age (logistic regression models), Southern Benin, 2014-2018 (N = 155)

| | Underweight | | Stunting | | Wasting | |
|-------------------------------|-------------------------|-------------|--------------------------|-------------|----------------------|------|
| | Adjusted OR (95% CI) | P | Adjusted OR (95% CI) | P | Adjusted OR (95% CI) | P |
| Prepregnancy BMI | | .145 | | .040 | | .314 |
| Underweight vs normal | 2.41 (0.49-11.87) | .281 | 3.98 (1.01-15.85) | .049 | 3.53 (0.52-23.85) | .196 |
| Overweight vs normal | 0.34 (0.08-1.45) | .146 | 0.19 (0.04-1.03) | .054 | 0.57 (0.10-3.24) | .527 |
| Obesity vs normal | 0.18 (0.02-1.82) | .147 | 0.71 (0.13-3.79) | .689 | 0.39 (0.08-2.54) | .311 |
| Gestational weight gain (GWG) | | .035 | | .070 | | .383 |
| Low vs mild | 1.77 (0.62-5.05) | .282 | 1.62 (0.58-4.51) | .360 | 1.49 (0.38-5.91) | .571 |
| High vs mild | 0.09 (0.01-0.79) | .030 | 0.25 (0.06-1.06) | .061 | 0.28 (0.03-2.64) | .269 |

Note. Final models adjusted for gravidity, gestational age at delivery, infant's sex, breastfeeding, and study center. Infants with underweight, stunting, and wasting at 12 months were defined as a weight-for-age z score less than -2 SD , a length-for-age z score less than -2 SD , and a weight-for-length z score less than -2 SD , respectively. z scores were calculated based on World Health Organization (WHO) sex-specific growth standards.²² Underweight: less than 18.5 kg/m^2 ; normal: 18.5 to 24.9 kg/m^2 ; overweight: 25 to 29.9 kg/m^2 ; obesity: more than or equal to 30 kg/m^2 ; low GWG: less than 7 kg ; mild GWG: 7 to 12 kg ; high GWG: more than 12 kg . $P < .05$ in bold.

Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; OR, odds ratio; P, P value.

there was a high variability in time to pregnancy (mean [interquartile range] = 3.9 [0.6–21.2] mo in women who became pregnant), with variations in women's weight between inclusion in the preconception period and the beginning of pregnancy. Second, the first ANC visit was performed very early in pregnancy at a mean (SD) of 6.7 (\pm 2.1) weeks, allowing us to use BMI at the first ANC visit as a proxy for BMI before conception.²⁴ Finally, this allowed us to have a more complete data set. Sensitivity analyses using last BMI measured in the preconceptional period yielded similar results.

Underweight and overweight/obesity before conception was highly prevalent in our cohort, affecting one in three women (32.7%). The variation in infant's weight and length related to mother's poor anthropometric status seemed to be higher for prepregnancy BMI (\pm 300–400 g and +1.20 cm) than for GWG (\pm 200–300 g and +1 cm), highlighting the importance of the preconception period.

Our results are consistent with the literature. Indeed, most of the previous studies conducted in HICs, and the few carried in Asia and Latin America, reported an association between high values of maternal BMI, particularly during pregnancy, and a high birthweight or a higher risk of obesity in child and adulthood.^{12,13,25–27} In a study conducted in the United States, in which prepregnancy BMI was self-reported, a prepregnancy BMI more than 25 kg/m² or an excessive GWG was associated with higher z scores for birthweight and weight for age at 3 months.¹³ Also, one of the largest cohort including 38 539 mother-child pairs in China showed that prepregnancy overweight/obesity and excessive GWG were associated with higher weight and length at birth and in the first year of life.²⁸ Concerning mother's underweight, recently, in France, "the EDEN mother-child cohort" reported an association between mothers affected by underweight before conception and a low birthweight, a low weight, and a low instantaneous weight-growth velocity in infants at 3 months of age.²⁹ Besides, infant's nutritional status early in life has been shown to be predictive of growth and chronic diseases later in life. In particular, overweight/obesity or a higher weight gain in infancy has been associated with an increased risk of obesity in adulthood.^{30,31} Studies in HICs have also suggested a link between maternal obesity during pregnancy and a higher risk of stunting early in life,³² which we did not find. In our study, infants born from women with obesity before pregnancy had higher weight and length during the first year of life. Our analysis focused on preconceptional maternal obesity, with possibly a different effect of the mother's anthropometric status depending on the period considered (preconception or early pregnancy vs last trimester of pregnancy).³³

In SSA, most studies have assessed the effect of maternal anthropometric status during pregnancy on infant growth at birth, yielding comparable results as in our study.¹⁵ In particular, in studies conducted in Sudan,³⁴ Ghana,³⁵ and South Africa,³⁶ obesity during pregnancy was associated with macrosomia at birth. Gondwe et al in Malawi reported a higher risk of stunting at birth in infants born from underweight mothers during pregnancy as well as an association between inadequate GWG and a higher risk of LBW and SGA.³⁷

In our study, the infant's growth trajectory differed strongly as early as birth between infants born from mothers affected by obesity vs

underweight, suggesting the effect of early maternal determinants. This observation is in line with the DOHaD concept. Different underlying pathophysiological mechanisms, including epigenetic changes, have been proposed to explain the impact of maternal determinants on child and adult health.^{7,38,39} Epigenetics has mainly been documented in animals, with the demonstration of changes in body's structure and functions related to epigenetic modifications after fetal undernutrition (either by maternal undernutrition or by fetal growth restriction).^{40,41} In humans, epigenetic changes related to maternal nutrition have also been shown in newborns conceived during the hungry vs the harvest season and in offspring of women exposed to the Dutch famine.⁴²

Although maternal supplementation during pregnancy has been associated with a reduction of both maternal nutritional deficiencies and LBW, it did not appear to have any beneficial effects on childhood survival, growth, blood pressure, respiratory, and neurocognitive outcomes.⁴³ Studies in Taiwan⁴⁴ and the United States⁴⁵ have found an increased birthweight in subsequent babies from mothers that were supplemented in micronutrients/macronutrients for several months after the birth of their first baby. Our results support preventive interventions started prior to conception or even early in pregnancy to improve nutritional status of women such as supplementation or preventive strategies against malaria and helminthic diseases, which could influence nutritional status.⁴⁶

Our study has some limitations that should be considered. First, we were not able to take into account paternal BMI, which has been associated with offspring's anthropometrics from birth to 12 months of age, independently of maternal BMI.^{29,47} Second, GWG was not assessed regarding adequate/recommended gain vs inadequate gain, as proposed by the Institute of Medicine (IOM) 2009 guidelines.⁴⁸ Women were classified according to their relative GWG. Using IOM guidelines would have required stratifying on prepregnancy BMI because of the strong correlation between prepregnancy BMI and GWG. This analysis could not be performed because of our small sample size. Finally, apart breastfeeding practices, infant's dietary intakes—which also influence infant's growth—were not taken into account in the analysis.

In conclusion, we showed that prepregnancy BMI and GWG were independently associated with infant's weight and length at birth and in the first year of life. According to WHO standards, 22% of infants were affected by stunting at 12 months of age with a higher risk in infants born from mothers with underweight before conception. These results reinforce the need for improving maternal nutritional conditions as early as in the preconception period.⁴⁶

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

No conflict of interest was declared.

FUNDING INFORMATION

This work was supported by the French Agence Nationale de la Recherche (ANR-13-JSV1-0004, grant 2013), the Fondation Simone Beer under the auspices of the Fondation de France (00074147, grant 2017), and bioMérieux.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Cyrille Delpierre and Anne Forhan for their contribution to this work. We are extremely grateful to all families who took part in this study, the midwives, nurses, community health workers for recruiting and following them, and the whole RECIPAL and SEPSIS team, including research scientists, engineers, technicians, and managers. G.A. was funded by the Fondation pour la Recherche Médicale (FRM grant number ECO20160736054 to GA) for PhD scholarship.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Gino Agbota, Michel Cot, and Valérie Briand conceived and designed the study with substantial inputs from Barbara Heude and Yves Martin-Prével. Gino Agbota and Valérie Briand analyzed the data. Gino Agbota, Nadine Fievet, Manfred Accrobessi, Urbain Ahouayito, Emmanuel Yovo, Djamirou Dossa, Latifou Dramane, Agnès Gartner, Sem Ezinmègnon, Javier Yugueros Marcos, Pierre Tissières, Pierre Tissières, Achille Massougbojji, Yves Martin-Prével, Michel Cot, and Valérie Briand contributed reagents/materials/analysis tools. Gino Agbota, Michel Cot, and Valérie Briand drafted and finalized the manuscript. The final manuscript was read and approved by all authors.

ORCID

Gino Agbota  <https://orcid.org/0000-0001-7726-0984>

REFERENCES

- Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>
- Stephenson J, Hessehurst N, Hall J, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10132):1830-1841. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30311-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30311-8)
- Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet Lond Engl*. 2018;391(10132):1842-1852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30312-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30312-X)
- Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(12):1025-1036. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30217-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30217-0)
- Kind KL, Moore VM, Davies MJ. Diet around conception and during pregnancy—effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(5):532-541.
- Kwong WY, Wild AE, Roberts P, Willis AC, Fleming TP. Maternal under-nutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Development*. 2000;127(19):4195-4202.
- Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk factors for childhood obesity in the first 1,000 days: a systematic review. *Am J Prev Med*. 2016;50(6):761-779. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.11.012>
- Dumas O, Varraso R, Gillman MW, Field AE, Camargo CA. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy*. 2016;71(9):1295-1304. <https://doi.org/10.1111/all.12876>
- Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet Lond Engl*. 1989;2(8663):577-580.
- Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*. 1993;307(6918):1519-1524.
- Leonard SA, Petito LC, Rehkopf DH, Ritchie LD, Abrams B. Weight gain in pregnancy and child weight status from birth to adulthood in the United States. *Pediatr Obes*. 2017;12(Suppl 1):18-25. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12163>
- Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e61627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061627>
- Subhan FB, Colman I, McCargar L, Bell RC, APrON Study Team. Higher pre-pregnancy BMI and excessive gestational weight gain are risk factors for rapid weight gain in infants. *Matern Child Health J*. 2017;21(6):1396-1407. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2246-z>
- Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(Suppl 1):285-301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01281.x>
- Rahman MM, Abe SK, Kanda M, et al. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2015;16(9):758-770. <https://doi.org/10.1111/obr.12293>
- Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*. 2012;70(1):3-21. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x>
- Abrahams Z, McHiza Z, Steyn NP. Diet and mortality rates in sub-Saharan Africa: stages in the nutrition transition. *BMC Public Health*. 2011;11(1):801. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-801>
- Gayathri R, Ruchi V, Mohan V. Impact of nutrition transition and resulting morbidities on economic and human development. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(5):452-460. <https://doi.org/10.2174/1573399812666160901095534>
- Accrobessi M, Yovo E, Cottrell G, et al. Cohort profile: effect of malaria in early pregnancy on fetal growth in Benin (RECIPAL preconceptional cohort). *BMJ Open*. 2018;8(1):e019014. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019014>
- Lohman T, Roche A, Martorell R (Eds). *Anthropometric Standardization Reference Manual*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1998.
- Papageorghiou AT, Sarris I, Ioannou C, et al. Ultrasound methodology used to construct the fetal growth standards in the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG*. 2013;120(Suppl 2):27-32. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12313>
- World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development, Geneva: World Health Organization, 2006. http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/. Accessed 17 August 2017.
- World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: conclusions of a consensus meeting held 6-8 November 2007 in Washington D.C. Geneva, Switzerland: WHO; 2008. http://www.who.int/nutrition/publications/iycf_indicators_for_peer_review.pdf. Accessed 19 September 2018.
- Accrobessi M, Fievet N, Yovo E, et al. Prevalence and associated risk factors of malaria in the first trimester of pregnancy: a preconceptional

- cohort study in Benin. *J Infect Dis.* 2018;217(8):1309-1317. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy009>
25. Oken E, Taveras EM, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):322.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.11.027>
 26. Oken E, Rifas-Shiman SL, Field AE, Frazier AL, Gillman MW. Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):999-1006. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31818a5d50>
 27. Wrotniak BH, Shults J, Butts S, Stettler N. Gestational weight gain and risk of overweight in the offspring at age 7 y in a multicenter, multiethnic cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1818-1824. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1818>
 28. Li N, Liu E, Guo J, et al. Maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain on pregnancy outcomes. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e82310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082310>
 29. Regnault N, Botton J, Forhan A, et al. Determinants of early ponderal and statural growth in full-term infants in the EDEN mother-child cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):594-602. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29292>
 30. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2016;17(2):95-107. <https://doi.org/10.1111/obr.12334>
 31. Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetière P, Charles M-A, FLVS Study Group. Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1760-1768. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1760>
 32. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis Group. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2010;341(jul20 1):c3428. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3428>
 33. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med.* 1976;295(7):349-353. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608122950701>
 34. Rayis DA, Abbaker AO, Salih Y, Adam I. Obesity and pregnancy outcome in Khartoum, Sudan. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2011;113(2):160-161. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.12.008>
 35. Van Der Linden EL, Browne JL, Vissers KM, et al. Maternal body mass index and adverse pregnancy outcomes: a Ghanaian cohort study. *Obes Silver Spring Md.* 2016;24(1):215-222. <https://doi.org/10.1002/oby.21210>
 36. Basu JK, Jeketera CM, Basu D. Obesity and its outcomes among pregnant South African women. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2010;110(2):101-104. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.02.020>
 37. Gondwe A, Ashorn P, Ashorn U, et al. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and maternal gestational weight gain are positively associated with birth outcomes in rural Malawi. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0206035. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206035>
 38. Singhal A. The role of infant nutrition in the global epidemic of non-communicable disease. *Proc Nutr Soc.* 2016;75(2):162-168. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000057>
 39. Patro-Gołąb B, Zalewski BM, Kotodziej M, et al. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews. *Obes Rev.* 2016;17(12):1245-1257. <https://doi.org/10.1111/obr.12476>
 40. Vickers MH, Krechowec SO, Breier BH. Is later obesity programmed in utero? *Curr Drug Targets.* 2007;8(8):923-934.
 41. Warner MJ, Ozanne SE. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem J.* 2010;427(3):333-347. <https://doi.org/10.1042/BJ20091861>
 42. Dominguez-Salas P, Cox SE, Prentice AM, Hennig BJ, Moore SE. Maternal nutritional status, C(1) metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(1):154-165. <https://doi.org/10.1017/S0029665111003338>
 43. Devakumar D, Fall CHD, Sachdev HS, et al. Maternal antenatal multiple micronutrient supplementation for long-term health benefits in children: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0633-3>
 44. McDonald EC, Pollitt E, Mueller W, Hsueh AM, Sherwin R. The Bacon Chow study: maternal nutrition supplementation and birth weight of offspring. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(10):2133-2144. <https://doi.org/10.1093/ajcn/34.10.2133>
 45. Caan B, Horgen DM, Margen S, King JC, Jewell NP. Benefits associated with WIC supplemental feeding during the interpregnancy interval. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(1):29-41. <https://doi.org/10.1093/ajcn/45.1.29>
 46. Barker M, Dombrowski SU, Colbourn T, et al. Intervention strategies to improve nutrition and health behaviours before conception. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10132):1853-1864. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30313-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30313-1)
 47. Knight B, Shields BM, Hill A, Powell RJ, Wright D, Hattersley AT. The impact of maternal glycemia and obesity on early postnatal growth in a nondiabetic Caucasian population. *Diabetes Care.* 2007;30(4):777-783. <https://doi.org/10.2337/dc06-1849>
 48. Institute of Medicine. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Washington, D.C: The National Academies Press; 2009.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Table S1: Effect of maternal anthropometric status before conception and during pregnancy on infant's growth at birth. Linear regression models. Southern Benin, 2014-2018 (N = 250)

Table S2: Effect of maternal anthropometric status before conception and during pregnancy on infant's growth from birth to 12 months. Mixed linear regression models. Southern Benin, 2014-2018 (N = 175)

How to cite this article: Agbota G, Fievet N, Heude B, et al. Poor maternal anthropometric status before conception is associated with a deleterious infant growth during the first year of life: a longitudinal preconceptional cohort. *Pediatric Obesity.* 2019;1-11. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12573>

5.3. Effets néfastes de la schistosomiase urinaire et du paludisme avant conception et pendant la grossesse sur le risque d'infection fébrile et sur le taux d'hémoglobine de l'enfant au cours des 3 premiers mois de vie

5.3.1. Problématique de l'article 3

Si la survenue d'infections et l'existence d'une malnutrition au cours de la grossesse ont largement été associées à un retard de croissance intra-utérin, des données récentes suggèrent que les infections et la malnutrition avant la conception, ou au début de la grossesse, pourraient également être néfastes pour le fœtus^{69,206,213}. Dans les pays du Sud, les femmes sont exposées de façon chronique à des infections spécifiques dont les effets à long terme restent mal connus.

Le paludisme demeure l'infection parasitaire la plus fréquente dans les pays du Sud. Les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans représentent les deux populations les plus à risque. En 2017, 219 millions de cas de paludisme ont été rapportés, principalement en ASS (92%)⁷². Une revue récente de la littérature sur les études menées en ASS a rapporté une prévalence globale du paludisme gestationnel de 38,2 % (IC 95% : 32,3 %-44,1 %) ²¹⁴. En plus de ses effets bien connus sur le risque d'anémie maternelle et le faible poids de naissance, le paludisme gestationnel a été associé à une sensibilité accrue au paludisme ainsi qu'à d'autres infections au cours de l'enfance^{74,75,215}. Dans ces études, le paludisme gestationnel se référait principalement au paludisme à l'accouchement. Aucune de ces études n'a évalué l'effet du paludisme avant la conception ou au début de la grossesse sur le risque d'infection chez l'enfant.

La schistosomiase (y compris schistosomiase à *S. haematobium*, *S. mansoni* et *S. japonicum*) représente une des infections parasitaires chroniques, souvent asymptomatiques, la plus répandue et la plus invalidante dans les pays du Sud. Selon l'OMS, la schistosomiase touchait plus de 200 millions de personnes dans les pays du Sud en 2016. Les effets de la schistosomiase pendant la grossesse ont été beaucoup moins bien documentés. En particulier, la schistosomiase

a été associée à une inflammation placentaire, qui pourrait entraîner la survenue d'un faible poids de naissance ^{78,216}.

L'objectif de cet article était d'évaluer l'effet du paludisme et de la schistosomiase urinaire pendant la période péri-conceptionnelle et au cours de la grossesse sur la santé de l'enfant au cours des 3 premiers mois de sa vie, notamment sur le risque d'infection et le taux d'hémoglobine de l'enfant.

5.3.2. Résumé des résultats de l'article 3

Caractéristiques générales de la population

Au total, 161 enfants et leur mère de la cohorte RECIPAL-SEPSIS ont été inclus dans cette étude. Avant la conception, la prévalence du paludisme détecté par microscopie était de 4,6%. Pendant la grossesse, 35,7% des femmes ont eu au moins un épisode d'infection palustre et parmi elles, 10,8% ont eu un épisode d'infection palustre au premier trimestre. La prévalence de la schistosomiase urinaire maternelle (incluant avant et pendant la grossesse) était de 21,8% et la plupart des infections ont été détectées à l'accouchement. La prévalence de la coinfection paludisme-schistosomiase était de 11,9 %.

Au cours des 3 premiers mois de vie, la plupart des enfants ont été nourris exclusivement ou principalement au sein (92 %). Le taux moyen d'Hb à la naissance et à l'âge de 3 mois était de 14,7 (2,8) et 10,7 (1,5) g/dL, respectivement. Au cours du suivi de la naissance à 3 mois de vie, 25,3 % des enfants ont eu au moins une infection fébrile (fièvre accompagnée de signes respiratoires, gastro-intestinaux ou cutanés). Les infections respiratoires, gastro-intestinales et cutanées ainsi que le paludisme clinique représentaient respectivement 53 %, 48 %, 5 % et 5 % des cas.

Effet des infections maternelles sur le risque d'infection fébrile de l'enfant au cours des 3 premiers mois de vie

Au cours des 3 premiers mois de vie, la proportion d'infections fébriles chez l'enfant était plus élevée lorsque les mères avaient eu une infection palustre pendant la grossesse ou une schistosomiase urinaire; cette proportion était plus faible lorsque les mères avaient eu un paludisme avant la conception par rapport aux mères non infectées. En analyse multivariée, le paludisme pendant la grossesse était significativement associé à un risque augmenté d'infection fébrile chez l'enfant (ORa=3,11 ; IC95% [1,11 ; 8,77] ; p=0,032). En ce qui concerne le moment de survenue du paludisme, une infection palustre au 1^{er} trimestre de la grossesse était significativement associée à un risque plus élevé d'infection fébrile chez l'enfant (ORa=4,99 ; IC95% [1,10 ; 22,64] ; p=0,034). Le paludisme au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre de la grossesse n'était pas statistiquement associé à l'infection fébrile de l'enfant (ORa=2,80 ; IC95% [0,85 ; 9,23] ; p=0,090 et ORa=1,41 ; IC95% [0,12 ; 16,43] ; p=0,783, respectivement). Nous n'avons trouvé aucune association significative entre la schistosomiase ou le paludisme avant la conception et les infections fébriles chez l'enfant (ORa=1,40 ; IC95% [0,50 ; 3,96] ; p=0,525 et ORa=0,50 ; IC95% [0,04 ; 6,67] ; p=0,603 respectivement). De même, la coinfection paludisme-schistosomiase n'était pas associée de façon significative au risque d'infection fébrile.

Effet des infections maternelles sur le taux d'Hb de l'enfant au cours des 3 premiers mois de vie

Comme attendu, nous avons montré que le taux d'Hb de l'enfant diminuait au cours du temps, avec un plateau à partir du 2^{ème} mois de vie. Cette diminution était plus importante chez les enfants nés de mères infectées (par le paludisme ou la schistosomiase) comparée aux enfants nés de mères non infectées. En analyse multivariée, le paludisme avant conception et la schistosomiase maternelle étaient significativement associés à un taux moyen d'Hb plus faible

au cours des 3 premiers mois de vie (-1,30 g/dL ; IC95% [-2,27 ; -0,33] ; p=0,009 et -0,63 g/dL ; IC95% [-1,10 ; -0,16] ; p=0,009 respectivement). Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le paludisme au cours de la grossesse ou la coinfection paludisme-schistosomiase et le taux d'Hb de l'enfant.

5.3.3. Article 3. Agbota *et al.*, PloS One 2019

RESEARCH ARTICLE

Maternal malaria but not schistosomiasis is associated with a higher risk of febrile infection in infant during the first 3 months of life: A mother-child cohort in Benin

Gino Agbota^{1,2*}, Katja Polman^{3,4}, Frank T. Wieringa⁵, Maiza Campos-Ponce⁴, Manfred Accrombessi¹, Emmanuel Yovo¹, Clémentine Roucher³, Sem Ezinmègnon^{6,7}, Javier Yugueros Marcos⁶, Laurence Vachot⁶, Pierre Tissières⁷, Achille Massougbojji², Nadine Fievet¹, Michel Cot¹, Valérie Briand¹

1 MERIT, IRD, Université Paris 5, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, **2** Centre d'Etude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance (CERPAGE), Cotonou, Bénin, **3** Department of Biomedical Sciences, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium, **4** Section Infectious Diseases, Department of Health Sciences, VU Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands, **5** Nutripass, UMR204, Institut de Recherche pour le Développement, IRD/UM/SupAgro, Montpellier, France, **6** Medical Diagnostic Discovery Department (MD3), bioMérieux, Marcy l'Etoile, France, **7** UMR 9198, Institut de biologie Intégrative de la Cellule, Université Paris Saclay, Paris, France

* ginodric@yahoo.fr



OPEN ACCESS

Citation: Agbota G, Polman K, Wieringa FT, Campos-Ponce M, Accrombessi M, Yovo E, et al. (2019) Maternal malaria but not schistosomiasis is associated with a higher risk of febrile infection in infant during the first 3 months of life: A mother-child cohort in Benin. PLoS ONE 14(9): e0222864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222864>

Editor: Sammy O. Sam-Wobo, Federal University of Agriculture, Abeokuta, NIGERIA

Received: May 23, 2019

Accepted: September 9, 2019

Published: September 19, 2019

Copyright: © 2019 Agbota et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: Fondation pour la Recherche Médicale (FRM, grant number ECO20160736054) for PhD scholarship. The French Agence Nationale de la Recherche [ANR-13-JSV1-0004, grant 2013] and the Fondation Simone Beer under the auspices of the Fondation de France [00074147, grant 2017] funded RECIPAL project. bioMérieux funded

Abstract

Background

Malaria and schistosomiasis represent two of the most prevalent and disabling parasitic infections in developing countries. Few studies have evaluated the effect of maternal schistosomiasis and malaria in the peri-conceptional period on infant's risk of infection.

Methods

In Benin, women were followed from the preconception period until delivery. Subsequently, their children were followed from birth to 3 months of age. Pre-pregnancy malaria, malaria in pregnancy (MiP)—determined monthly using a thick blood smear—and urinary schistosomiasis—determined once before pregnancy and once at delivery using urine filtration—were the main maternal exposures. Infant's febrile infection (fever with respiratory, gastrointestinal and/or cutaneous clinical signs anytime during follow-up) was the main outcome. In a secondary analysis, we checked the relation of malaria and schistosomiasis with infant's hemoglobin (Hb) concentration. Both effects were separately assessed using logistic/mixed linear regression models.

Results

The prevalence of MiP was 35.7% with 10.8% occurring during the 1st trimester, and the prevalence of schistosomiasis was 21.8%. From birth to 3 months, 25.3% of infants had at least one episode of febrile infection. In multivariate analysis, MiP, particularly malaria in the 1st trimester, was significantly associated with a higher risk of infant's febrile infection

SEPSIS project. NO - The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. SE, JYM and LV contributed to data collection in the framework of SEPSIS project and to the final revision of the manuscript in their own names and not on behalf of their employer.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

(aOR = 4.99 [1.1; 22.6], $p = 0.03$). In secondary results, pre-pregnancy malaria and schistosomiasis were significantly associated with a lower infant's Hb concentration during the first 3 months.

Conclusion

We evidenced the deleterious effect of maternal parasitic infections on infant's health. Our results argue in favor of the implementation of preventive strategies as early as in the peri-conception.

Introduction

According to the Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) concept, a deleterious environment during peri-conception, gestation and the early postnatal period could lead to a predisposition to childhood and adult-onset diseases [1]. Maternal infection and malnutrition during pregnancy are recognized stress factors that impact on the child health in high-income countries [2]. While infections as well as malnutrition in mid-pregnancy have been associated with fetal growth impairment, recent evidence suggests that infections and malnutrition before conception or early in pregnancy may also be deleterious for the fetus [3–5].

Malaria remains a major infectious disease for population in low and middle-income countries (LMICs). In 2017, 210 million cases of malaria were estimated, mainly occurring in sub-Saharan Africa (SSA) (92%) [6]. Malaria in pregnancy (MiP) is frequent and has already been associated with poor maternal and child outcomes. A recent review of studies conducted in SSA reported an overall prevalence of MiP of 38.2% (95% CI: 32.3%–44.1%) [7]. In addition to its well-known effects on maternal anemia and low birthweight, MiP has been associated with an enhanced susceptibility to malaria as well as to other infections in infancy [8–10]. In these studies, MiP mainly referred to malaria at delivery, none of them assessed the effect of malaria before conception or in early pregnancy on infant's health.

On another note, schistosomiasis represents one of the most prevalent and disabling parasitic infections in LMICs. According to the World Health Organization (WHO), schistosomiasis affects more than 200 million people in LMICs in 2016 [11]. The prevalence and effects of schistosomiasis during pregnancy have been far less documented. In particular, schistosomiasis has been associated with placental inflammation, which could result in poor birth outcomes [12].

We aimed to assess the effect of maternal urinary schistosomiasis and malaria in the peri-conceptional period on the risk of febrile infection in infant during the first 3 months of life. In a secondary analysis, we also checked the effect of these two conditions on infant's hemoglobin (Hb) concentration.

Methods

Study site, population and procedures

Between June 2014 and August 2018, a preconceptional mother-child cohort was conducted in Southern Benin in the districts of Sô-Ava and Akassato, 25 km from Cotonou. Sô-Ava is a lakeside area where fishing is the main activity of the population, while Akassato is a semi-rural area. Both areas are hyperendemic for malaria and schistosomiasis [13]. This study was carried out within the framework of two projects, RECIPAL (“REtard de Croissance Intra-

utérin et PALudisme”, study protocol described elsewhere [14]) and SEPSIS (“Neonatal immune function and risk of sepsis in infants in a malaria endemic area”). Women of reproductive age were recruited and followed monthly until becoming pregnant; pregnant women were then followed throughout the pregnancy (RECIPAL). Then, a subset of infants born from the RECIPAL mothers was followed during the first 3 months of age (SEPSIS).

Preconception period. At enrolment, demographic, socioeconomic, anthropometric (weight, height, mid-upper-arm circumference) data and household characteristics were collected. Women were screened for urinary schistosomiasis and malaria. All women who were positive for schistosomiasis and malaria were immediately treated. Hemoglobin (Hb), c-reactive protein (CRP) and alpha-1-acid glycoprotein (AGP) levels were determined. Each month, women were visited at home, the first day of the last menstrual period was recorded and a urinary pregnancy test was performed.

Gestational follow up. Once pregnant, women were followed up monthly at the maternity clinic. At each antenatal care visit, anthropometric data, clinical data (temperature, blood pressure, intake of intermittent preventive treatment for malaria, use of insecticide treated net) and obstetrical data were collected. Women were screened monthly for malaria as well as for proteinuria and glycosuria. Maternal Hb, CRP and AGP levels were determined in the first and the third trimester of pregnancy. Urinary schistosomiasis was determined at delivery, and all women who were positive were treated after delivery. Malaria was also screened (using thick blood smear) at delivery in placental blood. In addition to the scheduled visits, women were invited to attend the maternity clinic anytime in case of symptoms.

Infant follow-up. A subset of infants (born from April 2016) was followed monthly from birth to 3 months of age. At birth and at each scheduled visit, anthropometric data (weight, length, head circumference and mid-upper-arm circumference), breastfeeding and dietary practices, vaccine coverage and clinical data (temperature, heart and respiratory rate and symptoms) were collected. Infants' Hb concentration and malaria status (using a thick blood smear) were determined each month from birth until 3 months of age (4 time-points in total). During follow-up, mothers were encouraged to attend the health facility in case of any symptoms in the child. Clinical symptoms were recorded by the study's nurses and then confirmed by the study's referent physician. No biological investigation was carried out for etiological purposes of clinical symptoms.

Laboratory methods. Microscopic malaria was diagnosed by thick blood smear (TBS), and the parasitaemia was quantified using the Lambaréné method [15]. Diagnosis of urinary schistosomiasis was based on the microscopic detection of *S. haematobium* eggs in urine, using the filtration method [16]. Hb concentration was determined with a HemoCue[®]. CRP and AGP levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique [17]

Definitions

Women. Pre-pregnancy malaria was defined as a positive TBS before pregnancy (yes/no). MiP was defined as at least one positive TBS during pregnancy (yes/no). In addition, we categorized malaria according to its timing during pregnancy as early-MiP (malaria in the 1st trimester and not later on), late-MiP (malaria in the 2nd or 3rd trimester, but not in the 1st trimester) and combined-MiP (malaria in the 1st trimester combined with malaria in the 2nd and/or 3rd trimester). Schistosomiasis was defined as at least one *S. haematobium* eggs-positive urine sample before or during pregnancy (yes/no). Malaria-schistosomiasis coinfection was defined as the detection of both malaria and schistosomiasis at least once before or during pregnancy. Anemia during pregnancy was defined as an Hb level less than 11g/dL at least once during pregnancy (yes/no). Socioeconomic level was approximated using a score combining

occupation and ownership of assets, which was then categorized according to the tertiles into low, medium and high categories. Gravidity was categorized as primi / secondgravidae (1–2) or multigravidae (≥ 3). Ethnicity was categorized as Toffin (main ethnic group) or others (including Aizo, Fon and Yoruba ethnic groups). Educational level was categorized as literate if \geq primary school or illiterate if not. Body mass index (BMI) was categorized as underweight ($< 18.5 \text{ kg/m}^2$), normal ($18.5\text{--}24.9 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25.0\text{--}29.9 \text{ kg/m}^2$) and obesity ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) according to WHO standards. Gestational age estimation was based either on last menstrual period (LMP) if the difference between LMP and ultrasound scan (US) performed between 9 and 13 weeks of gestation was less than 7 days or on US if the difference was > 7 days. At delivery, placental malaria was defined as a positive TBS of placental blood.

Infants. A febrile infection was defined as the combination of fever (rectal temperature $\geq 37.5^\circ\text{C}$) with respiratory (cough, dyspnea, rhinitis, bronchitis or abnormalities on auscultation), gastrointestinal (vomiting, diarrhea or abdominal pain), or cutaneous (skin fungi or skin rashes) clinical signs, or as clinical malaria (fever + positive thick blood smear). Infants were classified as whether they had at least one febrile infection during follow-up (yes/no). Hb concentration was considered as a quantitative and time-dependent variable from birth to 3 months of age. Feeding mode was categorized according to WHO standards into maternal breastfeeding (including both exclusive and predominant breastfeeding, the latter corresponding to water or water-based drinks consumed in addition to breast milk), mixed feeding and exclusive formula feeding [18]. Nutritional status of infants was assessed by weight-for-age, length-for-age and weight-for-length z-scores according to WHO standards, using macro for STATA [19].

Statistical analysis

First, we described the general characteristics of the mother-child pairs according to maternal malaria and schistosomiasis.

Second, we used a logistic regression model to assess the effect of maternal schistosomiasis and malaria before and during pregnancy on the risk of infant's febrile infection during the first 3 months of life.

The main exposure variables were maternal schistosomiasis, pre-pregnancy malaria and MiP. The adjustment variables were maternal age, gravidity, ethnicity, socioeconomic and educational level, anemia (before and during pregnancy) as well as infant's sex, term at birth, breastfeeding, nutritional status and study center. In addition, sensitivity analyses were conducted to assess the effect of malaria-schistosomiasis coinfection (as the main exposure) on infant's Hb concentration and risk of febrile infection.

In a secondary analysis, we assessed the effect of maternal schistosomiasis and malaria before and during pregnancy on the infant's Hb concentration during the first 3 months of life using a mixed linear regression model with a random intercept at the individual level (considering that successive Hb concentrations in the same infant were correlated).

All variables with a p-value below 0.2 in univariate analysis were included in the multivariate analysis. Then, the variables with a p-value less than 0.05 after a step-by-step backward selection procedure were kept in the multivariate model. Malaria and schistosomiasis were forced in all final models. Statistical analyses were done with Stata version 13.1 for Windows (Stata Corp., College Station, TX).

Ethics statement

The Ministry of Health in Benin and the Ethics Committee of the Institut des Sciences Biomédicales Appliquées in Benin approved RECIPAL (decision no. 39 of 05/16/ 2014) and

SEPSIS (decision no. 85 of 04/05/2016) projects. Women were included in RECIPAL after providing a signed written informed consent, and the newborns were included in SEPSIS after both parents have provided a signed written informed consent. All infections detected (malaria and schistosomiasis) were immediately treated and all medications were paid by the projects.

Results

Study profile

Out of a total of 1214 women of reproductive age enrolled in the RECIPAL study, 411 became pregnant. Among them, 273 were followed up until delivery and gave birth to 287 newborns (including 260 singletons, 12 sets of twins and 1 set of triplet). A subset of 161 newborns born from April 2016 was followed up from birth to 3 months of age as part of the SEPSIS study. Among them, one died on the first day of life, and for two more, their parents withdrew the informed consent just after delivery (Fig 1).

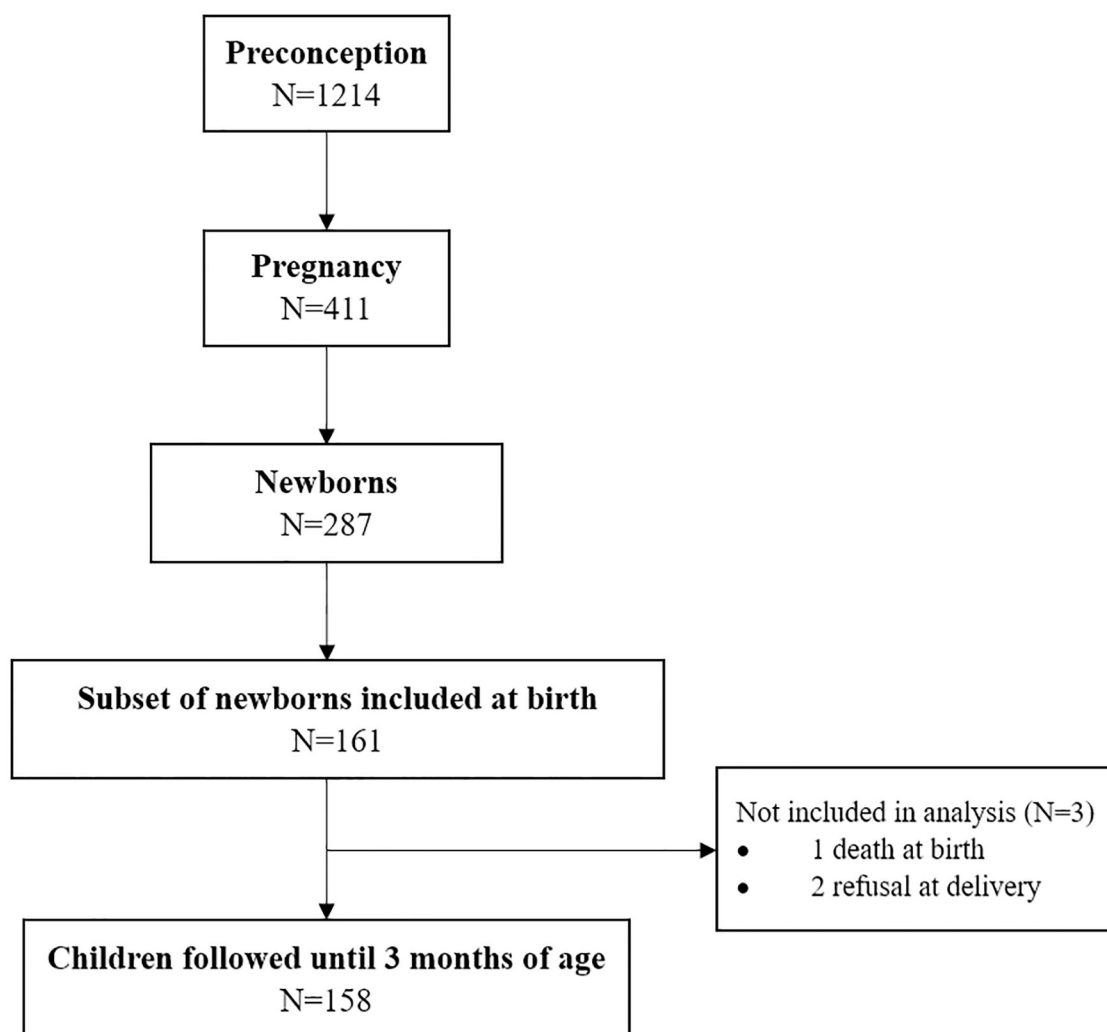


Fig 1. Study profile, Southern Benin, 2014–2018.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222864.g001>

General characteristics of the population

[Table 1](#) shows the general characteristics of the mothers and children included in this study. Most women were illiterate (68.2%), multigravidae (81.5%) and aged 21–30 years old (66.9%). Before conception, the prevalence of malaria was 4.6%. During pregnancy, 35.7% of the women had at least one episode of malaria and among them, 10.8% had early-MiP. The prevalence of maternal urinary schistosomiasis was 21.8% and most of the infections were detected at delivery. According to the study center, the prevalence of maternal urinary schistosomiasis was 40.9% and 2.7% in Sô-Ava and Akassato districts, respectively. The prevalence of malaria-schistosomiasis coinfection was 11.9%.

Mean (SD) gestational age and weight at birth was 39.5 (1.6) weeks and 3006 (376) grams, respectively. During the first 3 months of life, most infants were exclusively or predominantly breastfed (92%). Mean infant's Hb concentration at birth and at 3 months of age was 14.7 (2.8) and 10.7 (1.5) g/dL, respectively. During the 3 month-follow-up, 25.3% (40/158) of infants had at least one febrile infection. Respiratory, gastrointestinal and cutaneous infections as well as clinical malaria accounted for 53% (n = 21), 48% (n = 19), 5% (n = 2) and 5% (n = 2) of all cases, respectively.

Effect of maternal infections on infant's risk of febrile infection during the first 3 months of life

During the first 3 months of life, the proportion of infants with at least one febrile infection varied according to the infected or uninfected status of mother ([Fig 2](#)). Indeed, the proportion of febrile infections in infants was high when the mothers had had MiP or schistosomiasis before or during pregnancy and low when the mothers had had malaria before conception compared to non-infected mothers. In multivariate analysis, MiP was significantly associated with the infant's risk of febrile infection (Adjusted Odds ratio "aOR" = 3.11, 95 CI% [1.11; 8.77], p = 0.032) ([Table 2](#)). When considering the timing of MiP, we showed that early-MiP was significantly associated with a higher risk of febrile infection in infants (aOR = 4.99, 95 CI% [1.10; 22.64], p = 0.034). Late-MiP and combined MiP were not significantly associated with infant's risk of febrile infection. We did not find any association between schistosomiasis or pre-pregnancy malaria and the risk of febrile infection (aOR = 1.40, 95 CI% [0.50; 3.96], p = 0.525 and aOR = 0.50, 95 CI% [0.04; 6.67], p = 0.603, respectively). Similarly, malaria-schistosomiasis coinfection was not significantly associated with the risk of febrile infection. The other factors associated with the infant's risk of febrile infection are presented in Supplementary [S1 Table](#).

Secondary results: Effect of maternal infections on infant's Hb concentration during the first 3 months of life

Overall, Hb concentration tended to decrease over time, with a plateau from 2 months ([S1 Fig](#)). The decrease was stronger in infants born from infected mothers (more pronounced for pre-pregnancy malaria and schistosomiasis), but this difference became smaller over time. In multivariate analysis (Supplementary [S2 Table](#)), pre-pregnancy malaria and maternal schistosomiasis were significantly associated with a lower infant's mean Hb concentration during the first 3 months of life (-1.30 g/dL, 95 CI% [-2.27; 0.33], p = 0.009 and -0.63 g/dL, 95 CI% [-1.10; -0.16], p = 0.009, respectively). We did not evidence any association between MiP or malaria-schistosomiasis coinfection and infant's Hb concentration.

Table 1. Mother-child pairs general characteristics, Southern Benin, 2014–2018.

| Characteristics | Categories | Effective | Mean ± SD or % |
|---|---------------------------------|-----------|----------------|
| Maternal characteristics (n = 157) | | | |
| Age (y) | All participants | 157 | 27.0 ± 4.9 |
| | 18–20 y | 20 | 12.7 |
| | 21–30 y | 105 | 66.9 |
| | 31–40 y | 32 | 20.4 |
| Educational level | Illiterate | 107 | 68.2 |
| Socioeconomic level | Low | 40 | 25.4 |
| | Medium | 92 | 58.6 |
| | High | 25 | 15.9 |
| Pre-pregnancy BMI* | Underweight | 16 | 10.2 |
| | Normal | 105 | 66.9 |
| | Overweight | 27 | 17.2 |
| | Obese | 9 | 5.7 |
| Gravidity | 1–2 | 29 | 18.5 |
| | ≥ 3 | 128 | 81.5 |
| Pre-pregnancy malaria | Yes | 7 | 4.6 |
| Malaria in pregnancy (MiP) | ≥ 1 episode(s) during pregnancy | 56 | 35.7 |
| Timing of MiP | Early-MiP | 17 | 10.8 |
| | Late-MiP | 32 | 20.4 |
| | Combined-MiP | 7 | 4.5 |
| IPTp | ≥ 2 doses | 143 | 91.1 |
| Possession of ITN | Yes | 151 | 96.2 |
| Anemia in pregnancy‡ | Yes | 104 | 66.2 |
| Placental malaria | Yes | 6 | 4.1 |
| Urinary schistosomiasis‡ | Yes | 32 | 21.8 |
| Malaria-schistosomiasis coinfection‡ | Yes | 18 | 11.9 |
| Infant's characteristics (n = 158) | | | |
| Sex | Female | 81 | 51.3 |
| Term at birth (weeks) | All participants | 158 | 39.5 ± 1.6 |
| | Preterm birth (<37 weeks) | 8 | 5.1 |
| Birth weight (g) | All participants | 158 | 3006 ± 376 |
| | Low birth weight (<2500 g) | 14 | 8.9 |
| | SGA** | 31 | 20.7 |
| Feeding mode (0-3mo) | Exclusive breastfeeding | 84 | 53.2 |
| | Predominant breastfeeding† | 61 | 38.6 |
| | Mixed feeding | 13 | 8.2 |
| | Exclusive formula feeding | 0 | 0 |
| Weight-for-length zscore | < -2 SD at 3mo | 9 | 5.7 |
| Length-for-age zscore | < -2 SD at 3mo | 18 | 11.4 |
| Hb level (g/dL) | At birth | 158 | 14.7 ± 2.8 |
| | At 3 months | 158 | 10.7 ± 1.5 |
| Febrile infection (0-3mo)† | At least one episode | 40 | 25.3 |

Early-MiP: only in the 1st trimester; Late-MiP: In the 2nd and/or 3rd trimester and not in 1st; Combined-MiP: 1st trimester combined with 2nd and/or 3rd trimester infection;

‡: detected either before or during pregnancy;

‡: at least one episode in the 1st or the 3rd trimester;

†: water or water-based drinks consumed in addition to breast milk;

*: Body mass index (BMI) in class according to WHO standards;

** : SGA defined according to INTERGROWTH 21st charts;

mo: months, SD: standard deviation; y: years; %: percentage; ITN: insecticide-treated net; IPTp: intermittent preventive treatment in pregnancy with sulfadoxine-pyrimethamine; Missing data: 12 for placental malaria and 10 for maternal schistosomiasis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222864.t001>

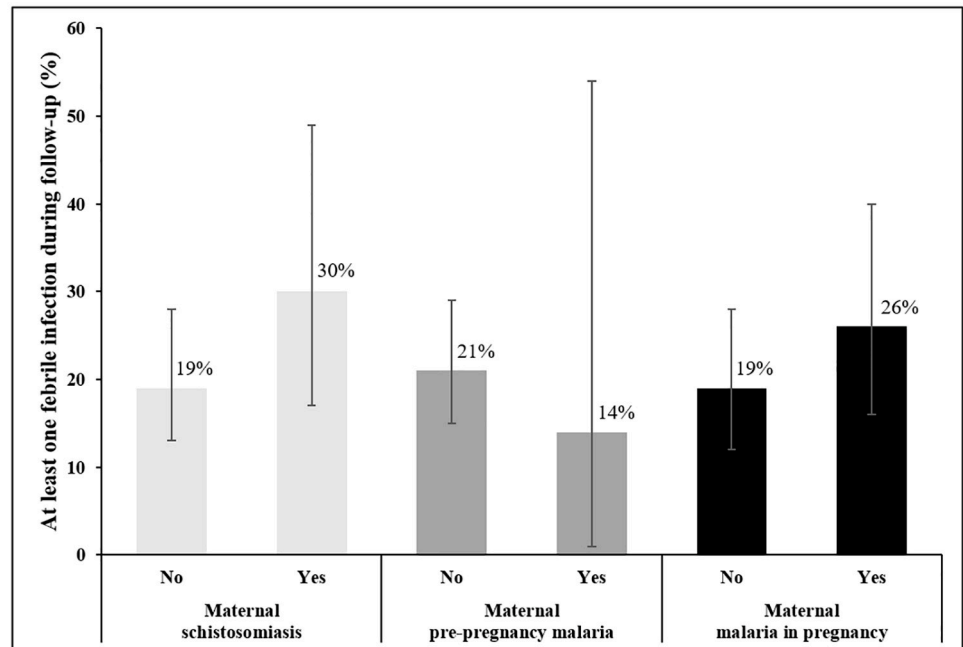


Fig 2. Proportion of infants with at least one febrile infection during the three month-follow-up, according to maternal infection before and during pregnancy, Southern Benin, 2014–2018. (95% confidence interval).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222864.g002>

Discussion

To our knowledge, this is the first study conducted in SSA, which assesses the effect of maternal schistosomiasis and early-MiP on infant’s risk of infection. We evidenced that early-MiP–infection occurring only in the first trimester and not after–was significantly associated with a higher risk of infection in infant during the first 3 months of life.

Table 2. Association between maternal schistosomiasis and malaria before and during pregnancy and infant’s risk of febrile infection during the first 3 months of life. Logistic regression analyses, n = 149, Southern Benin, 2014–2018.

| Variables | Categories | Risk of febrile infection | | | |
|---|-------------------------------|---------------------------|---------|-----------------------|---------|
| | | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
| | | Unadjusted OR [95% CI] | p-value | Adjusted OR [95% CI] | p-value |
| Model 1 | | | | | |
| Pre-pregnancy malaria | Yes vs. No | 0.61 [0.07; 5.28] | 0.656 | 0.50 [0.04; 6.67] | 0.603 |
| Maternal schistosomiasis [‡] | Yes vs. No | 1.80 [0.75; 4.32] | 0.189 | 1.40 [0.50; 3.96] | 0.525 |
| Malaria during pregnancy* | Yes vs. No | 1.50 [0.70; 3.26] | 0.300 | 3.11 [1.11; 8.77] | 0.032 |
| Model 2 considering the timing of malaria during pregnancy | | | | | |
| Pre-pregnancy malaria | Yes vs. No | 0.61 [0.07; 5.28] | 0.656 | 0.53 [0.04; 7.55] | 0.639 |
| Maternal schistosomiasis | Yes vs. No | 1.80 [0.75; 4.32] | 0.189 | 1.22 [0.39; 3.83] | 0.729 |
| Malaria during pregnancy (MiP) | Early-MiP vs. No infection | 1.71 [0.64; 5.44] | 0.263 | 4.99 [1.10; 22.64] | 0.034 |
| | Late-MiP vs. No infection | 1.61 [0.64; 4.03] | 0.312 | 2.80 [0.85; 9.23] | 0.090 |
| | Combined-MiP vs. No infection | 0.68 [0.08; 6.03] | 0.732 | 1.41 [0.12; 16.43] | 0.783 |
| Model 3 considering malaria-schistosomiasis coinfection | | | | | |
| Malaria-schistosomiasis coinfection | Yes vs. No | 1.44 [0.47; 4.39] | 0.523 | 2.31 [0.68; 7.89] | 0.180 |

Final model was adjusted for pre-pregnancy AGP level, infant’s nutritional status, breastfeeding, term at birth, low birthweight and study center. CI: confidence interval;

[‡]: detected either before or during pregnancy;

*: at least one microscopic infection during pregnancy

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222864.t002>

Thanks to the women's follow-up from the preconceptional period, we were able to assess the effect of malaria before and in early pregnancy on infant's infection. The outcomes were collected prospectively and repeatedly from birth to 3 months of age. In addition, important determinants of infant's infection, such as his nutritional status and feeding practices have been taken into account in the analysis.

In our study, MiP, especially in the 1st trimester of pregnancy was associated with a higher risk of febrile infection. This result is concordant with the literature. Indeed, the association between MiP, particularly placental malaria, and a higher risk of infant's malaria and non-malaria fever during the first 18 months of life has already been reported [8,10]. These observations have been linked to an immune tolerance phenomenon due to *in utero* exposure to soluble *Plasmodium* antigens. Fetal exposure to malaria may induce an alteration of immune responses leading to a higher susceptibility of infants to subsequent infections, not only to malaria but to infections in general [20–22]. In these studies, only the effect of malaria at delivery or malaria in the third trimester of pregnancy was assessed. In our study, we showed a strong association between women infected in the 1st trimester of pregnancy and subsequent infections in the child, with a 4 times higher risk of infection in infants born from mothers infected in the 1st trimester only. It has been suggested that early malaria in pregnancy may impair placentation and then contribute to the pathogenesis of low birthweight (LBW) and fetal growth restriction, which are high risk factors for morbidity in the child [23]. In our study, the effect of early-MiP was found independently of LBW, suggesting additional underlying mechanisms. We did not evidence an effect of malaria occurring later in pregnancy or a cumulative effect of malaria during pregnancy on the risk of infection in the infant. These results may be explained by the fact that women were treated immediately and repeatedly for malaria during pregnancy and that intermittent preventive treatment coverage (more than 2 doses) was particularly high (91%).

The prevalence of maternal urinary schistosomiasis was high (21.8%), particularly in Sô-Ava district (41%). This result is in line with prevalences that were reported during a recent mapping of *Schistosoma haematobium* infection in schoolchildren in Benin, which were 17.6% at national level and 59.6% in Sô-Ava district [24]. The proportion of infants with a febrile infection tended to be higher in those born from mothers with schistosomiasis than in those born from uninfected mothers, but this association did not reach significance. The higher susceptibility to infection of infants born from mothers chronically infected with helminths found in the literature may be related to changes in fetal and infant's immune responses such as in utero sensitization of T and B lymphocytes to helminth antigens, leading an immune tolerance (immunosuppressed status) [25]. In our study, the lack of association between maternal urinary schistosomiasis and infant's infections may be due to the small sample size and number of events. Also, we cannot exclude that women were infected with schistosomiasis late in pregnancy that may not have resulted in changes in fetal immune responses [26].

Looking at the effects on Hb concentrations, we showed that maternal schistosomiasis and pre-pregnancy malaria were significantly associated with a lower infant's Hb concentration during the first 3 months of life. Maternal schistosomiasis has been related to maternal anemia and LBW, but in a very limited number of studies [27–29]. Anemia due to chronic diseases is one of the proposed mechanisms of schistosomiasis-mediated adverse birth and neonatal outcomes [12]. In particular, schistosomiasis in pregnancy is responsible for iron loss in stool and urine, resulting in maternal iron deficiency and anemia, which has been associated with infant's hemoglobin concentration in the first months of life [30–32]. However, in our study the effect of schistosomiasis on infant's Hb concentration was shown after adjustment for

maternal anemia, suggesting other underlying mechanisms. Malaria at delivery has already been associated with a lower Hb concentration in infants during the first year of life [33]. Here we found an association between pre-pregnancy malaria and infant's Hb concentration. This association remained statistically significant after controlling for potential confounders such as malaria during pregnancy or other maternal characteristics that may be linked to poor conditions in the child. This result relies on Hb concentrations that were measured from birth to 3 months of age, a period during which Hb varies greatly physiologically. Further studies are needed to confirm this over a longer period of time.

Our study has some limitations that should be considered. First, urinary schistosomiasis was detected before pregnancy and all infected women were treated immediately. It is likely that schistosomiasis detected at the end of pregnancy may have occurred later in women, resulting in a limited effect on the fetus. Second, because of our small sample size, we could not assess the effect of schistosomiasis, malaria and malaria-schistosomiasis coinfection according to the intensity of these infections.

In conclusion, our results highlight the critical effects of maternal infections during the first 1,000 days of life in line with the DOHaD concept. We showed that maternal schistosomiasis and malaria in the peri-conceptual period were independently associated with a higher risk of infant's febrile infection and Hb concentration during the first 3 months of life. These results underline the need for measures to prevent maternal infections as early as in the peri-conceptual period.

Supporting information

S1 Fig. Evolution of infant's hemoglobin (Hb) concentration during the first 3 months of life according to maternal schistosomiasis and malaria before and during pregnancy, Southern Benin, 2014–2018. Schisto: schistosomiasis.

(TIF)

S1 Table. Association between maternal schistosomiasis and malaria before and during pregnancy and infant's risk of febrile infection during the first 3 months of life, uni and multivariate logistic regression analyses, n = 140, Southern Benin, 2014–2018. Malaria and schistosomiasis have been forced in all final models; Breast: breastfeeding included exclusive and predominant feeding [18]. Infant's weight-for-length, weight-for-age and length-for-age z-scores are time dependent variable.

(DOCX)

S2 Table. Relationship between infant's hemoglobin concentration during the first 3 months of life and maternal urinary schistosomiasis and malaria before and during pregnancy, uni and multivariate mixed linear regression analyses, n = 148, Southern Benin, 2014–2018. Malaria and schistosomiasis have been forced in all final models; Breast.: breastfeeding included exclusive and predominant feeding [18]. Infant's weight-for-length, weight-for-age and length-for-age z-scores are time dependent variable.

(DOCX)

Acknowledgments

We are extremely grateful to all families who took part in this study, and to the midwives, nurses and community-health workers for recruiting and following families up. We thank the entire RECIPAL and SEPSIS team, including research scientists, engineers, technicians and managers. We are also grateful to KP for hosting GA for three months in her unit in Antwerp.

Author Contributions

Conceptualization: Gino Agbota, Katja Polman, Frank T. Wieringa, Maiza Campos-Ponce, Michel Cot, Valérie Briand.

Data curation: Gino Agbota, Manfred Accrombessi, Valérie Briand.

Formal analysis: Gino Agbota, Valérie Briand.

Investigation: Gino Agbota, Nadine Fievet.

Methodology: Gino Agbota, Katja Polman, Frank T. Wieringa, Maiza Campos-Ponce, Manfred Accrombessi, Clémentine Roucher, Nadine Fievet, Michel Cot, Valérie Briand.

Project administration: Achille Massougbodji, Nadine Fievet, Michel Cot, Valérie Briand.

Resources: Katja Polman, Frank T. Wieringa, Maiza Campos-Ponce, Manfred Accrombessi, Emmanuel Yovo, Clémentine Roucher, Sem Ezinmègnon, Javier Yugueros Marcos, Laurence Vachot, Pierre Tissières, Achille Massougbodji, Nadine Fievet, Michel Cot, Valérie Briand.

Software: Gino Agbota.

Supervision: Katja Polman, Frank T. Wieringa, Maiza Campos-Ponce, Clémentine Roucher, Nadine Fievet, Michel Cot, Valérie Briand.

Validation: Gino Agbota, Katja Polman, Frank T. Wieringa, Maiza Campos-Ponce, Michel Cot, Valérie Briand.

Visualization: Michel Cot, Valérie Briand.

Writing – original draft: Gino Agbota.

References

1. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007; 261: 412–417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x> PMID: 17444880
2. Collier CH, Risnes K, Norwitz ER, Bracken MB, Illuzzi JL. Maternal infection in pregnancy and risk of asthma in offspring. *Matern Child Health J.* 2013; 17: 1940–1950. <https://doi.org/10.1007/s10995-013-1220-2> PMID: 23338127
3. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8: e61627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061627> PMID: 23613888
4. Huynh B-T, Cottrell G, Cot M, Briand V. Burden of malaria in early pregnancy: a neglected problem? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2015; 60: 598–604. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu848> PMID: 25362205
5. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012; 26 Suppl 1: 285–301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01281.x> PMID: 22742616
6. World Health Organization. Fact Sheets Detail: Malaria. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. Accessed 7 January 2019.
7. Chico RM, Mayaud P, Ariti C, Mabey D, Ronsmans C, Chandramohan D. Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA.* 2012; 307: 2079–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.3428> PMID: 22665107
8. Rachas A, Le Port A, Cottrell G, Guerra J, Choudat I, Bouscaillou J, et al. Placental malaria is associated with increased risk of nonmalaria infection during the first 18 months of life in a Beninese population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2012; 55: 672–678. <https://doi.org/10.1093/cid/cis490> PMID: 22610927

9. Accrombessi M, Yovo E, Fievet N, Cottrell G, Agbota G, Gartner A, et al. Effects of Malaria in the First Trimester of Pregnancy on Poor Maternal and Birth Outcomes in Benin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2018; <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1073> PMID: [30561538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30561538/)
10. Le Port A, Watier L, Cottrell G, Ouédraogo S, Dechavanne C, Pierrat C, et al. Infections in infants during the first 12 months of life: role of placental malaria and environmental factors. *PLoS One*. 2011; 6: e27516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027516> PMID: [22096588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22096588/)
11. World Health Organization. Fact Sheets Detail: Schistosomiasis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Accessed 2 August 2019.
12. Friedman JF, Mital P, Kanzaria HK, Olds GR, Kurtis JD. Schistosomiasis and pregnancy. *Trends Parasitol*. 2007; 23: 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2007.02.006> PMID: [17336160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17336160/)
13. Djènontin A, Bio-Bangana S, Moiroux N, Henry M-C, Bousari O, Chabi J, et al. Culicidae diversity, malaria transmission and insecticide resistance alleles in malaria vectors in Ouidah-Kpomasse-Tori district from Benin (West Africa): A pre-intervention study. *Parasit Vectors*. 2010; 3: 83. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-83> PMID: [20819214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819214/)
14. Accrombessi M, Yovo E, Cottrell G, Agbota G, Gartner A, Martin-Prevel Y, et al. Cohort profile: effect of malaria in early pregnancy on fetal growth in Benin (RECIPAL preconceptional cohort). *BMJ Open*. 2018; 8: e019014. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019014> PMID: [29317419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29317419/)
15. Mischlinger J, Pitzinger P, Veletzky L, Groger M, Zoleko-Manego R, Adegnik AA, et al. Validity and reliability of methods to microscopically detect and quantify malaria parasitaemia. *Trop Med Int Health TM IH*. 2018; 23: 980–991. <https://doi.org/10.1111/tmi.13124> PMID: [29956431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956431/)
16. Peters PA, Warren KS, Mahmoud AA. Rapid, accurate quantification of schistosome eggs via nucleopore filters. *J Parasitol*. 1976; 62: 154–155. PMID: [1255368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1255368/)
17. Erhardt JG, Estes JE, Pfeiffer CM, Biesalski HK, Craft NE. Combined measurement of ferritin, soluble transferrin receptor, retinol binding protein, and C-reactive protein by an inexpensive, sensitive, and simple sandwich enzyme-linked immunosorbent assay technique. *J Nutr*. 2004; 134: 3127–3132. <https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3127> PMID: [15514286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15514286/)
18. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: conclusions of a consensus meeting held 6–8 November 2007 in Washington D.C. Geneva, Switzerland: WHO; 2008. [Accessed 19 September 2018]. http://www.who.int/nutrition/publications/iyfc_indicators_for_peer_review.pdf.
19. World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development, Geneva: World Health Organization, 2006. [Accessed 17 August 2017]. http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/.
20. Gbédandé K, Varani S, Ibitokou S, Houngbegnon P, Borgella S, Noutain O, et al. Malaria modifies neonatal and early-life toll-like receptor cytokine responses. *Infect Immun*. 2013; 81: 2686–2696. <https://doi.org/10.1128/IAI.00237-13> PMID: [23690399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690399/)
21. Cot M, Le Hesran JY, Staalsoe T, Fievet N, Hviid L, Deloron P. Maternally transmitted antibodies to pregnancy-associated variant antigens on the surface of erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*: relation to child susceptibility to malaria. *Am J Epidemiol*. 2003; 157: 203–209. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf192> PMID: [12543619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12543619/)
22. Fievet N, Varani S, Ibitokou S, Briand V, Louis S, Perrin RX, et al. *Plasmodium falciparum* exposure in utero, maternal age and parity influence the innate activation of foetal antigen presenting cells. *Malar J*. 2009; 8: 251. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-8-251> PMID: [19889240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19889240/)
23. Dorman EK, Shulman CE, Kingdom J, Bulmer JN, Mwendwa J, Peshu N, et al. Impaired uteroplacental blood flow in pregnancies complicated by *falciparum* malaria. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19: 165–170. <https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00545.x> PMID: [11876809](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11876809/)
24. Onzo-Aboki A, Ibikounlé M, Boko PM, Savassi BS, Doritchamou J, Siko EJ, et al. Human schistosomiasis in Benin: Countrywide evidence of *Schistosoma haematobium* predominance. *Acta Trop*. 2019; 191: 185–197. PMID: [30633895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30633895/)
25. King CL, Malhotra I, Mungai P, Wamachi A, Kioko J, Ouma JH, et al. B cell sensitization to helminthic infection develops in utero in humans. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1998; 160: 3578–3584.
26. Olveda RM, Acosta LP, Tallo V, Baltazar PI, Lesiguez JLS, Estanislao GG, et al. Efficacy and safety of praziquantel for the treatment of human schistosomiasis during pregnancy: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 199–208. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00345-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00345-X) PMID: [26511959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511959/)
27. Mombo-Ngoma G, Honkpehedji J, Basra A, Mackanga JR, Zoleko RM, Zinsou J, et al. Urogenital schistosomiasis during pregnancy is associated with low birth weight delivery: analysis of a prospective cohort of pregnant women and their offspring in Gabon. *Int J Parasitol*. 2017; 47: 69–74. PMID: [28003151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003151/)

28. Siegrist D, Siegrist-Obimpeh P. Schistosoma haematobium infection in pregnancy. *Acta Trop.* 1992; 50: 317–321. PMID: [1356302](#)
29. Ajanga A, Lwambo NJS, Blair L, Nyandindi U, Fenwick A, Brooker S. Schistosoma mansoni in pregnancy and associations with anaemia in northwest Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006; 100: 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.06.024> PMID: [16219330](#)
30. Zhang Y, Jin L, Liu J-M, Ye R, Ren A. Maternal Hemoglobin Concentration during Gestation and Risk of Anemia in Infancy: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Pediatr.* 2016; 175: 106–110.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.05.011> PMID: [27263403](#)
31. De Pee S, Bloem MW, Sari M, Kiess L, Yip R, Kosen S. The high prevalence of low hemoglobin concentration among Indonesian infants aged 3–5 months is related to maternal anemia. *J Nutr.* 2002; 132: 2215–2221. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2215> PMID: [12163665](#)
32. Colomer J, Colomer C, Gutierrez D, Jubert A, Nolasco A, Donat J, et al. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1990; 4: 196–204. PMID: [2362876](#)
33. Accrombessi M, Ouédraogo S, Agbota GC, Gonzalez R, Massougbodji A, Menéndez C, et al. Malaria in Pregnancy Is a Predictor of Infant Haemoglobin Concentrations during the First Year of Life in Benin, West Africa. *PloS One.* 2015; 10: e0129510. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129510> PMID: [26052704](#)

5.4. Effets délétères de la dénutrition maternelle en période péri-conceptionnelle sur les fonctions cognitives de l'enfant à 3 mois de vie

5.4.1. Problématique de l'article 4

La période la plus critique du développement neurocognitif, qui correspond également à la période de croissance la plus rapide du cerveau, survient au début de la vie, au cours des 1000 premiers jours de vie, de la conception jusqu'à la 2^{ème} année post-natale ¹³². L'inflammation, l'environnement psychosocial et l'état nutritionnel de la mère sont des facteurs de stress reconnus pouvant influencer le développement précoce du cerveau ^{142,144,217}.

De nombreuses études ont montré l'importance d'une nutrition optimale au début de la vie post-natale sur les fonctions cognitives ultérieures de l'enfant. Les études menées dans les pays du Nord ont rapporté que l'obésité maternelle avant ou pendant la grossesse était associée à un déficit des fonctions neurocognitives au cours de l'enfance ²¹⁸⁻²²¹. Dans les pays du Sud, la prévalence des troubles du développement neurocognitif est aussi élevée, voire plus élevée que dans les pays du Nord, 11,3-14,8 % ²²² contre 1 enfant sur 6 ²²³, respectivement. Cependant, peu d'études ont évalué l'effet de l'état nutritionnel maternel dans la période péri-conceptionnelle, à un stade critique du développement du cerveau, sur le développement cognitif de l'enfant, en particulier en ASS.

L'objectif de cet article était d'évaluer l'effet de l'état nutritionnel maternel en période péri-conceptionnelle sur les fonctions psychomotrices de l'enfant, mesurées par l'échelle de Mullen en période post-natale précoce.

5.4.2. Résumé des résultats de l'article 4

Caractéristiques de la population

Au total, 150 couples mère-enfant RECIPAL-SEPSIS ont été inclus dans cette étude. Avant conception, 10,7 % et 21,3 % des femmes présentaient respectivement une maigreur (ou dénutrition, $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$) et un surpoids/obésité ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). Pendant la grossesse, le gain pondéral gestationnel moyen était de 8,9 ($\pm 4,3$) kg, 36,7 % et 66,7 % des femmes ont eu au moins un épisode d'infection palustre microscopique et étaient anémiées au moins une fois pendant la grossesse, respectivement.

A la naissance, 5,3 %, 7,3 % et 20,7 % des enfants étaient prématurés, présentaient un faible poids de naissance et un petit poids pour l'âge gestationnel, respectivement. Au cours des 3 premiers mois de la vie, 53,3 % des enfants ont été nourris exclusivement au lait maternel. A l'âge de 3 mois, 4,7 %, 8,0 % et 11,3 % des enfants avaient une émaciation (ou malnutrition aigüe), une insuffisance pondérale et un retard de croissance (ou malnutrition chronique), respectivement.

Le score moyen standardisé ($\pm ET$) du développement moteur (DM) de l'enfant à 1 et 3 mois de vie était de 48,3 ($\pm 3,0$) et 49,1 ($\pm 6,0$), respectivement. Le score moyen standardisé ($\pm ET$) du quotient « Early Learning Composite » (ELC) appréciant les fonctions cognitives de l'enfant à 1 et 3 mois de vie était de 92,5 ($\pm 7,2$) et 103,0 ($\pm 11,6$), respectivement.

Relation entre l'état nutritionnel de la mère dans la période péri-conceptionnelle et les fonctions psychomotrices de l'enfant à l'âge de 1 et 3 mois

A l'âge de 1 mois, le score moyen d'ELC chez les enfants nés de mères présentant une maigreur, un poids normal et un surpoids/obésité avant la conception était de 93,1 ; 93,4 et 94,1 respectivement. Le score moyen du DM était de 48,0 ; 48,4 et 48,2 pour ces trois mêmes groupes respectivement. A l'âge de 3 mois, le score moyen d'ELC était de 98,8 ; 103,4 et 103,8 chez les enfants nés de mères présentant une maigreur, un poids normal et un surpoids/obésité

avant la conception, respectivement. Le score moyen GM à l'âge de 3 mois était de 47,0 ; 49,1 et 50,4 pour ces trois mêmes groupes.

En analyse multivariée, après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels, la maigreur avant conception (comparée à un IMC normal) était associée de façon significative à un score ELC beaucoup plus faible chez les enfants à 3 mois de vie (-5,4 ; IC95% [-10,5 ; -0,1] ; p=0,03). Cette association demeurait statistiquement significative après ajustement sur les facteurs de médiation. Concernant le DM de l'enfant à l'âge de 3 mois, nous n'avons trouvé aucune association significative avec l'état nutritionnel maternel avant conception. L'état nutritionnel maternel n'était pas non plus associé aux fonctions psychomoteurs de l'enfant à 1 mois de vie.

5.4.3. Article 4. Agbota *et al.*, Pediatrics 2019

Article soumis dans *Pediatrics* et *under review* actuellement.

PEDIATRICS[®]

Underweight before conception is associated with poor psychomotor development early in life

| | |
|-------------------------------|--|
| Journal: | <i>Pediatrics</i> |
| Manuscript ID | Draft |
| Article Type: | Regular Article |
| Date Submitted by the Author: | n/a |
| Complete List of Authors: | <p>Agbota, Gino; MERIT, MERIT / UMR261; Centre d'Etude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance (CERPAGE), Epidemiology</p> <p>Accrombessi, Manfred; MERIT, MERIT / UMR261; Clinical Research Institute of Benin (IRCB), Epidemiology</p> <p>Fievet, Nadine; MERIT, MERIT / UMR261</p> <p>Ahouayito, Urbain; Centre d'Etude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance (CERPAGE), Epidemiology</p> <p>Yovo, Emmanuel; MERIT, MERIT / UMR261</p> <p>Dossa, Djamirou; Centre d'Etude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance (CERPAGE), Epidemiology</p> <p>Dramane, Latifou; Centre d'Etude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance (CERPAGE), Epidemiology</p> <p>Zoumenou, Roméo; Centre d'Etude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance (CERPAGE), Epidemiology</p> <p>Yugueros Marcos, Javier; bioMerieux SA, Medical Diagnosis Discovery department (MD3)</p> <p>Vachot, Laurence; bioMerieux SA, Medical Diagnosis Discovery department (MD3)</p> <p>Tissières, Pierre; Institut de Biologie Intégrative de la Cellule Site de Saclay, UMR 9198, Université Paris Saclay</p> <p>Massougbodji, Achille; Centre d'Etude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance (CERPAGE), Epidemiology; Clinical Research Institute of Benin (IRCB), Epidemiology</p> <p>Cot, Michel; MERIT, MERIT / UMR261</p> <p>Briand, Valérie; MERIT, MERIT / UMR261</p> <p>Bodeau-Livinec, Florence; Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique, Méthodes Quantitatives en Santé Publique; Center of Research in Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team</p> |
| Keyword/Topic: | Cognition/Language/Learning Disorders < Developmental/Behavioral Issues, Nutrition |
| | |

Title

Underweight before conception is associated with poor psychomotor development early in life

Authors

Gino Agbota, MD, PhD^{a,b*}, Manfred Accrombessi, MD, PhD^{a,c}, Nadine Fievet, PhD^a, Urbain Ahouayito, MD^b, Emmanuel Yovo, MD, MSc^a, Djamirou Dossa, RN, MSc^b, Latifou Dramane, RN^b, Roméo Zoumènou, MSc^b, Javier Yugueros Marcos, PhD^d, Laurence Vachot, PhD^d, Pierre Tissières, MD, PhD^e, Achille Massougbodji, MD^{b,c}, Michel Cot, MD, PhD^a, Valérie Briand, MD, PhD^a, Florence Bodeau-Livinec, MD, PhD^{f,g}

Affiliation

^a Université de Paris, MERIT, IRD, F-75006 Paris, France

^b Centre d'Etude et de Recherche sur le Paludisme Associé à la Grossesse et à l'Enfance (CERPAGE), Cotonou, Bénin

^c Clinical Research Institute of Benin (IRCB), Abomey-Calavi, Benin

^d Medical Diagnostic Discovery Department (MD3), bioMérieux, Marcy l'Etoile, France

^e UMR 9198, Institut de biologie Intégrative de la Cellule, Université Paris Saclay, France

^f Département Méthodes Quantitatives en Santé Publique, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP), Rennes, France

^g Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team, Center for Epidemiology and Statistics, Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in Pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France

* Corresponding author

Gino Agbota

MERIT / IRD « Mère et enfant en milieu tropical »

Faculté des sciences pharmaceutiques Paris Descartes

4 avenue de l'Observatoire. 75006 Paris, France. Tel: +33752159443

E-mail: ginodric@yahoo.fr

Short title: Pre-pregnancy BMI and infant psychomotor function

Financial support: Fondation pour la Recherche Médicale (FRM, grant number ECO20160736054) for PhD scholarship. The French Agence Nationale de la Recherche [[ANR-13-JSV1-0004](#), grant 2013] and the Fondation Simone Beer under the auspices of the Fondation de France [00074147, grant 2017] funded RECIPAL project. bioMérieux funded SEPSIS project.

Financial Disclosure: Drs Yugueros Marcos and Vachot contributed to data collection in the framework of SEPSIS project and to the final revision of the manuscript in their own names

and not on behalf of their employer. The other authors have no relevant financial relationships to disclose.

Conflict of interest: None declared

Abbreviations:

| | |
|---------|--|
| ANC | antenatal care |
| BMI | body mass index |
| CI | confidence interval |
| DOHaD | developmental origins of health and disease |
| EL | expressive language |
| ELC | early learning composite |
| FM | fine motor |
| GM | gross motor |
| GWG | gestational weight gain |
| Hb | hemoglobin |
| HICs | high income countries |
| LBW | low birthweight |
| LMICs | low and middle income countries |
| MSEL | mullen scales of early learning |
| p | p-value |
| RECIPAL | retard de croissance intra-uterin et paludisme |
| RL | receptive language |
| SD | standard deviation |
| SEPSIS | neonatal immune function and risk of sepsis in infants in a malaria endemic area |
| SGA | small-for-gestational age |
| VP | visual perception |
| WHO | world health organization |

Table of Contents summary: Based on data collected prospectively from preconception, we evidenced that maternal pre-pregnancy underweight was associated with poor infant neurocognitive development at 3 months of life.

What's known on this subject: While infant's nutrition in the early postnatal period has been associated with infant's neurodevelopment, there is a lack of evidence of the effect of maternal nutrition, especially before conception, on infant's neurodevelopment in early life.

What this study adds: Based on a preconceptional mother-child cohort, we used a comprehensive assessment of neurodevelopment early in life and were able to adjust for several potential confounders. We showed that underweight before conception was significantly associated with poor infant cognitive function.

Contributors' statement

Dr Agbota conceptualized and designed the study, acquired the data, carried out all the analyses, interpreted the data, drafted the manuscript and revised the manuscript.

Drs Cot, Briand and Bodeau-Livinec conceptualized, designed the study, interpreted the data and revised the manuscript.

Drs Accrombessi, Fievet, Ahouayito, Yovo, Yugueros Marcos, Vachot, Tissières, Massougbodji and Mr Dossa, Dramane and Zoumènou contributed to the design, acquisition of data, interpretation of data and revised the manuscript.

All authors approved the final manuscript as submitted and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Review Copy

Abstract

Background

Few studies have evaluated the effect of maternal nutritional status before conception on infant's neurodevelopment. Using data collected prospectively from the preconception period, we aimed to study the association of maternal anthropometric status before conception with offspring psychomotor functions in Benin.

Methods

A total of 150 mother-child pairs were prospectively followed from the preconception period to delivery and then from birth until 3 months of age in Benin. Maternal anthropometric status consisted in pre-pregnancy body mass index (BMI), approximated by BMI at the first antenatal care visit before 7 weeks' gestation. BMI was categorized as underweight, normal and overweight/obesity according to World Health Organization standards. Infant's neurodevelopment was assessed at 1 and 3 months using the Mullen Scales of Early Learning, including gross motor (GM) score and the Early Learning Composite (ELC) score.

Results

The prevalence of maternal underweight and overweight/obesity before conception was 11% and 21% (including 6% of obesity), respectively. During the first 3 months of life, infant's ELC and GM scores increased with increasing pre-pregnancy BMI. After adjustment for potential confounders, we did not evidence an association between pre-pregnancy BMI and infant's psychomotor functions at 1 month of age. In contrast, at 3 months of age, underweight before conception was significantly associated with infant's ELC score (-5.4, 95%CI [-10.5; -0.1], $p=0.03$).

Conclusion

These results confirm the effect of maternal underweight before conception on the infant's neurodevelopment. They argue in favour of interventions for improving nutritional status of women as early as in the preconceptional period.

Introduction

Deleterious environment exposure during the human developmental stages may lead to short- and long-term consequences on health and disease risk as shown by the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) paradigm ¹. The most critical period of neurocognitive development, which also corresponds to the period of most rapid brain's growth, occurs in the first 1,000 days of life starting from conception to the second postnatal year ².

Several studies have shown a strong effect of optimal nutrition in early postnatal life on later cognitive function in children. In the child, breastfeeding and nutrients (including iron, folate, zinc, vitamin B12) balance have been linked to a favourable brain development ³⁻⁶. Less is known on the consequences of maternal nutrition in the periconceptional period (defined as the weeks surrounding conception, when the gametes mature, fertilisation occurs, and the embryo is formed ⁷) on offspring neurodevelopment. During pregnancy, maternal inflammation and poor nutritional status have also been recognized as stress factors influencing the early brain development ⁸⁻¹⁰. Most of the studies were conducted in high-income countries (HICs), where maternal pre-pregnancy obesity and excessive gestational weight gain were related to poor infant neurocognitive functions ¹¹⁻¹⁴. However, in these studies, pre-pregnancy maternal status was self-reported or collected retrospectively from medical records, leading to potential classification bias.

The prevalence of neurodevelopmental disorders in LMICs is far higher than in HICs ^{15,16}. Indeed, the prevalence of cognitive disabilities ranges from 2.9 to 22 per 1,000 children in LMICs compared to 2 to 5 per 1,000 children in HICs ^{17,18}. It is therefore important to better understand pathways leading to poor neurocognition. Periconceptional risk factors for neurodevelopmental disorders in LMICs have been seldom evaluated given the lack of preconceptional cohort studies including neurocognitive assessments in these settings ¹⁷.

1
2
3 Using data from a recent preconceptional mother-child cohort in Southern Benin, we aimed to
4 assess the association between maternal anthropometric status before conception and child's
5 psychomotor functions in early postnatal life.
6
7
8
9
10
11
12

13 **Methods**

14 **Study population**

15
16
17
18
19 Between June 2014 and August 2018, a preconceptional cohort was conducted in districts of
20 Sô-Ava and Akassato, in Southern Benin. In the framework of RECIPAL study ("REtard de
21 Croissance Intra-uterin et PALudisme"), women of reproductive age were recruited at
22 community-level and followed-up monthly from the preconception period until becoming
23 pregnant, and then throughout pregnancy. RECIPAL study protocol has already been described
24 elsewhere¹⁹. Then, in the framework of SEPSIS study ("Neonatal immune function and risk of
25 SEPSIS in infants in a malaria endemic area"), a sub-sample of infants born from RECIPAL
26 mothers was followed from birth to 3 months of age. SEPSIS study aimed to assess the immune
27 mechanisms and biomarkers involved in the propensity of premature or malaria-infected
28 newborns to develop infections.
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42

43 **Study procedures**

44 *Preconceptional period*

45
46
47
48
49 Shortly, socio-demographic, economic and household characteristics of women were collected
50 at enrolment and urinary pregnancy test was performed monthly during home visits in order to
51 identify pregnancy as early as possible. At inclusion and every 3 months until becoming
52 pregnant, anthropometric measurements including weight, height, mid-upper-arm
53 circumference and skinfold thickness were recorded using standard procedures²⁰. Women were
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 weighed with a Tanita MC-780 body composition device (Tanita, Tokyo, Japan). Height was
4 measured with a millimetre precision with a SECA 206 (Hamburg, Germany) gauge. All
5 anthropometric measurements were performed twice by the same investigator. A third
6 measurement was performed in case of discrepancy between the first two measurements. The
7 two nearest measurements were then averaged. A quality control of anthropometric data was
8 performed periodically by a senior research scientist in nutrition. In addition, haemoglobin (Hb)
9 concentration was determined (with a HemoCue[®]) and microscopic malaria was detected at
10 inclusion in the cohort.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

22 *Gestational follow-up*

23
24 Among women who became pregnant, anthropometric data (same as before conception) were
25 recorded at the first antenatal care (ANC) visit and then each month until delivery. Each month,
26 clinical (temperature, blood pressure, intake of both intermittent preventive treatment for
27 malaria and micronutrients) and obstetrical data were collected, as well as microscopic malaria
28 was detected by thick blood smear. Hb concentration was determined during the first and the
29 third trimesters of pregnancy. Five ultrasound scans were performed every 6 weeks, allowing
30 for dating the pregnancy accurately and longitudinal foetal growth monitoring.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

42 *Infant follow-up*

43
44 Anthropometric (weight, length, head circumference and mid-upper-arm circumference),
45 clinical (temperature, symptoms, vaccine coverage), nutritional (breastfeeding, dietary
46 practices) and biological (Hb concentration) data were collected monthly from birth to 3 months
47 of age.
48
49
50
51
52
53

54 *Infant neurocognitive development assessment*

55
56 At 1 and 3 months of life, cognitive and motor functions of the infant were assessed by 2 trained
57 nurses using the Mullen Scales of Early Learning (MSEL)^{21,22}. The MSEL consists of five sub-
58
59
60

1
2
3 scales to assess separately Gross Motor (GM), Visual Perception (VP), Fine Motor (FM),
4 Receptive Language (RL) and Expressive Language (EL). For each MSEL sub-scale, the raw
5 score was first transformed into an age-specific standardized score—called the T-score. The
6 age-standardized T-scores of the VP, FM, EL and RL were then summed and converted to a
7 standard Early Learning Composite (ELC) score, which is indicative of early cognitive function
8 or intelligence ²¹. Training and quality control on infant neurodevelopment assessment was
9 performed three times by a senior psychologist.

20 **Definitions**

21
22
23 The maternal body mass index (BMI) at the first ANC visit, which occurred before 7 weeks'
24 gestation for most women, was used as a proxy for pre-pregnancy BMI. BMI that was measured
25 before conception was not retained because of a high variability in time-to-pregnancy between
26 women (mean [interquartile range] = 3.9 [0.6-21.2] months in women who became pregnant)
27 and to a less complete set of data. In accordance with the World Health Organization (WHO)
28 classification, underweight was defined as BMI (kg/m²) < 18.5, normal weight as BMI between
29 18.5-24.9 and overweight/obesity as BMI ≥ 25. Maternal gestational weight gain (GWG),
30 reflecting the maternal anthropometric status during pregnancy, was calculated as the difference
31 between weight at delivery and weight at the first ANC visit. Maternal socioeconomic level
32 was approximated using a synthetic score combining occupation (employed or not) and
33 ownership of assets (family possessions such as pirogue, bicycle, motorcycle, car, radio,
34 television, fridge, mobile phone, domestic animals, fish farm and home characteristics), which
35 was then categorized according to the tertiles in low, medium and high.

36
37
38 Infant cognitive and gross motor functions were assessed using the standardized ELC score and
39 GM score of MSEL, respectively. Infant feeding mode was categorized as exclusive
40 breastfeeding and no exclusive breastfeeding ²³ between birth and 3 months of age. Preterm
41 birth was defined as gestational age at birth < 37 weeks of gestation. Low birthweight (LBW)

1
2
3 was defined as birthweight < 2500 grams and small -for-gestational age (SGA) was defined as
4
5 birthweight < 10th percentile according to sex-specific INTERGROWTH-21st standards ²⁴.
6
7 Nutritional status of infants was assessed by underweight, stunting and wasting defined as
8
9 weight-for-age, length-for-age and weight-for-length z-scores < -2 SD respectively, according
10
11 to WHO standards, using macro for STATA software ²⁵.
12
13
14

15 **Statistical analysis**

16
17
18 Firstly, we described general characteristics of the women before conception and during the
19
20 pregnancy, and those of offspring. We also described infant neurodevelopment characteristics
21
22 at 1 and 3 months of life using the MSEL scores.
23
24

25
26 Secondly, we used a linear regression model to assess the association between maternal
27
28 anthropometric status before conception on infant cognitive and gross motor functions. The
29
30 main exposure variable was the maternal pre-pregnancy BMI and the two outcomes were the
31
32 infant's ELC and GM scores of MSEL at 1 and 3 months of age. According to the literature,
33
34 potential confounding factors were maternal age, gravidity, ethnicity, marital status, maternal
35
36 socioeconomic and educational level, household size, anaemia before pregnancy, infant
37
38 nutritional status and study assessor. Maternal GWG, low birthweight, preterm birth and
39
40 breastfeeding were considered as potential mediators (i.e., within the causal pathway) for the
41
42 association between maternal anthropometric status before pregnancy and infant's psychomotor
43
44 functions and were not adjusted for in the main analysis, but in sensitivity analyses.
45
46
47

48
49 In addition, socioeconomic and education levels as well as gravidity, which are known to be
50
51 related to infant's psychomotor, were forced in all final adjusted models.
52
53

54
55 Additional sensitivity analyses were performed using the last pre-pregnancy BMI measured
56
57 prior to pregnancy instead of BMI at the first ANC visit.
58
59
60

1
2
3 All statistical analyses were conducted using Stata IC/13.1 for windows (StataCorp Lp, College
4 Station, TX, USA).
5
6
7

8 **Ethics statement**

9

10
11 The Ethics Committee of the Institut des Sciences Biomédicales Appliquées in Benin approved
12 RECIPAL (decision no. 39 of 05/16/ 2014) and SEPSIS (decision no. 85 of 04/05/2016)
13 projects. Women were included in RECIPAL after providing a signed written informed consent,
14 and the newborns were included in SEPSIS after both parents have provided a signed written
15 informed consent.
16
17
18
19
20
21
22

23 **Results**

24 **Study profile**

25
26
27

28
29 Figure 1 shows the flowchart of the study. Out of a total of 1214 women of reproductive age
30 enrolled in the RECIPAL study, 411 became pregnant. Among them, 273 were followed until
31 delivery. Out of a sub-sample of 161 newborns (born from April 2016) included in SEPSIS
32 study at birth, 11 were excluded from the analysis: 4 sets of twins, one congenital malformation
33 and 2 cases of consent withdrawal after birth. A total of 150 mother-infant pairs were included
34 in the analysis. Baseline characteristics were compared between mother-infant pairs who were
35 followed until 3 months of age and those who were not included in the SEPSIS study. We did
36 not evidence any statistically significant differences in pre-pregnancy BMI (22.9 vs 23 kg/m²,
37 p=0.80) and GWG (9 vs 9.8 kg, p=0.20) between both groups. Similarly, there were no
38 statistically significant differences in maternal age, gravidity, education, socioeconomic status.
39 However, ethnicity differed between groups (67% of Toffin vs 85% respectively, p=0.01).
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54

55 **General characteristics of the participants**

56
57
58
59
60

1
2
3 Table 1 presents the general characteristics of the mothers and infants included in this analysis.
4
5 Before conception, 54% of women were anemic, 10.7% and 21.3% of them were affected by
6
7 underweight and overweight/obesity, respectively. Among 32 (21.3%) women affected by
8
9 overweight/obesity, 23 (15.3%) were overweight and 9 (6.0%) were affected by obesity. During
10
11 pregnancy, the mean (SD) GWG was 8.9 (4.3) kg, 36.7% and 66.7% of women had at least one
12
13 episode of microscopic malaria and were anemic at least once during pregnancy, respectively.
14
15

16
17 At birth, 5.3%, 7.3% and 20.7% of infants were preterm, LBW and small-for-gestational age,
18
19 respectively. During the first 3 months of life, 53.3% of infants were exclusively breastfed. At
20
21 3 months of age, 4.7%, 8% and 11.3% of infants were wasted, underweighted and stunted,
22
23 respectively.
24
25

26 27 **Infant neurodevelopment assessment**

28
29 Table 2 presents the results of the MSEL assessment at 1 and 3 months of life. The mean
30
31 standardized GM score (SD) at 1 and 3 months of age was 48.3 (3.0) and 49.1 (6.0) respectively.
32
33 At 1 and 3 months of age, the mean (SD) standardized ELC score was 92.5 (7.2) and 103.0
34
35 (11.6) respectively.
36
37
38
39

40 41 **Relationship between maternal anthropometric status before conception and infant** 42 43 **neurodevelopment**

44
45 At 1 month of age, the ELC score in infants born from mothers with underweight, normal
46
47 weight and overweight/obesity before conception was 93.1, 93.4 and 94.1, respectively. The
48
49 GM score was 48.0, 48.4 and 48.2, for the same three groups respectively. At 3 months of age,
50
51 the mean ELC score was 98.8, 103.4 and 103.8 in infants born from mothers with underweight,
52
53 normal weight and overweight/obesity before conception, respectively. The GM score at 3
54
55 months of age was 47.0, 49.1 and 50.4 in infants born from underweight, normal weight and
56
57 overweight/obese mothers before conception, respectively.
58
59
60

1
2
3 After adjustment for potential confounding factors (Table 3), we did not find any association
4 between pre-pregnancy BMI and infant's GM or ELC scores at 1 month of age. Similar results
5 were found for GM score at 3 months of age. However, maternal underweight before
6 conception was significantly associated with a lower infant's ELC score at 3 months of age
7 compared to normal weight before conception (-5.4, 95% CI [-10.5; -0.1], p=0.03). This
8 association remains statistically significant after adjustment for mediating factors (Table 3,
9 model 2). In model 2 (adjustment on potential mediators), preterm birth and LBW were
10 significantly associated with a lower infant's ELC score at 3 months of age (-6.9, 95% CI [-
11 14.1; -0.4], p=0.05 and -7.1, 95% CI [-13.3; -1.0], p=0.02, respectively). We did not evidence
12 any association between maternal GWG and infant neurodevelopment.
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34

Sensitivity analyses using the last BMI measured prior to pregnancy yielded similar results
(data not shown).

35 Discussion

36
37
38 The first 1,000 days of life, when the foundations for optimal health, growth and
39 neurodevelopment over the life course are established, is a critical period for development.
40
41
42

43 In our study, we found that underweight before conception was significantly associated with
44 poor infant neurocognitive functions at 3 months of age after adjustment for other known risk
45 factors of neurocognitive development impairment. To our knowledge, this study is the first
46 preconceptional prospective mother-child cohort conducted in Sub-Saharan Africa, which
47 assessed the relationship between maternal anthropometric status before conception and early
48 child neurodevelopment. Gestational age was accurately determined using early ultrasound
49 scans. We used a comprehensive assessment for neurodevelopment early in life, carried out by
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 trained study assessor. In addition, we were able to take into account a large range of other
4
5 potential risk factors influencing infant's neurocognitive development.
6
7

8 We chose to use BMI at the first ANC visit instead of BMI at enrolment before conception for
9
10 three reasons: first, there was a high variability in time-to-pregnancy, with variations in
11
12 women's weight between inclusion in the preconception period and the beginning of pregnancy.
13
14 Second, the first ANC visit was performed very early in pregnancy at a mean (SD) of 6.7 (\pm
15
16 2.1) weeks, allowing us to use BMI at the first ANC visit as a proxy for BMI before conception
17
18 ²⁶. Finally, this allowed us to have a more complete data set. Sensitivity analyses using last BMI
19
20 measured in the preconceptional period yielded similar results.
21
22
23

24
25 The MSEL is a well-validated, individually administered, comprehensive measure of
26
27 psychomotor functioning for infants from birth to 5 years old. It has been widely used in HICs
28
29 and is a well-fitted indicator of infant development compared to the Bayley Scales ^{27,28}. The
30
31 MSEL has also been shown to have a good construct validity in infants in Benin ^{22,29}.
32
33
34

35 We showed that underweight before conception was associated with an important decrease of
36
37 infant's cognitive function at 3 months of age. A decrease in ELC score of more than 5 points
38
39 represents slightly less than half of a standard deviation, which may be of clinical significance
40
41 ³⁰⁻³³. Our results are consistent with the few published on the relationship between maternal
42
43 anthropometric status before conception and infant's neurodevelopment ^{34,35}. All of them comes
44
45 from HICs, where it has been reported an association between maternal pre-pregnancy BMI,
46
47 particularly pre-pregnancy obesity and poor neurocognitive abilities in infancy ¹¹⁻¹⁴. In USA,
48
49 Hinkle *et al.* have reported an association between poor mental development at 2 years old and
50
51 pre-pregnancy BMI, particularly pre-pregnancy underweight and severe obesity ³⁶. The "Polish
52
53 mother-child cohort study" showed a decrease in cognitive development at 24 months of age in
54
55 case of maternal pre-pregnancy underweight, but not overweight or obesity before conception
56
57 ³⁷. Recently in Benin, Mireku *et al.* have reported a statistically significant association between
58
59
60

1
2
3 estimated pre-pregnancy BMI and infant's cognitive functions at 12 months of age, with an
4 ELC score increased with increasing pre-pregnancy BMI class³⁸. In our study, few (6%, 9/150)
5 women were affected by obesity before conception and none with severe obesity (BMI \geq 35
6 kg/m²). This may explain the lack of association between maternal obesity and infant's
7 psychomotor functions.
8
9

10
11
12
13
14
15 The biological mechanisms explaining the effect of the maternal nutritional status before
16 conception on the infant's cognitive functions remain unclear and poorly investigated. During
17 pregnancy, it has been suggested that maternal nutrient deficiencies (including micronutrients
18 and macronutrients), elevated stress levels or a maternal inflammation during pregnancy might
19 contribute to impair foetal brain development and increase the risk of delayed
20 neurodevelopment^{34,36,39}, particularly when they occur during the critical period of foetal brain
21 development^{10,40}. Also, in animal studies, epigenetic modifications in specific genomic regions
22 involved in neurodevelopment have been related to a deleterious intrauterine environment<sup>41-
23 44</sup>.

24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36 In our study, GM functions during early infancy were not associated with pre-pregnancy BMI.
37
38 In the "Polish mother-child cohort study"³⁷, pre-pregnancy underweight has been marginally
39 associated with a decrease in infant's motor functions at 24 months of age, but not at 12 months
40 of age. It is likely that the effect of maternal anthropometric status on child's motor functions
41 or motor development is delayed, compared to cognitive functions, and that assessing this effect
42 at 3 months of age is too early.
43
44
45
46
47
48
49

50
51 Our study has some limitations that should be considered. First, we were not able to evaluate
52 and take into account the influence of some other important factors on the child
53 neurodevelopment, particularly maternal depression, home environment including parent-
54 infant interactions, and paternal education. These factors were previously linked to
55 neurodevelopment in infancy⁴⁵⁻⁴⁷. However, we adjusted for socioeconomic status of women
56
57
58
59
60

1
2
3 including occupational status, home characteristics and possessions. Second, we were not able
4
5 to take into account paternal BMI. Indeed, paternal obesity has been associated with poor
6
7 infant's neurocognitive development ⁴⁸. Finally, there is a need for a longer follow-up to
8
9 confirm our findings.
10
11

12
13 In conclusion, we showed that maternal underweight before conception was associated with a
14
15 decrease in infant neurocognitive functions in early postnatal life. The first 1,000 days is the
16
17 time of greatest brain vulnerability to any deleterious environment. These results reinforce the
18
19 need to provide optimal maternal nutritional conditions as early as in the preconceptional period
20
21 to ensure normal foetal neurodevelopment.
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 **Acknowledgments**
4

5 We are extremely grateful to all families who took part in this study, the midwives, nurses and
6 community-health workers for recruiting and following all participants, and the whole
7 RECIPAL and SEPSIS team, including research scientists, engineers, technicians, managers.
8 We also thank Michael J. Boivin for training our study assessors to the administration of the
9 Mullen Scales of Early Learning.
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Review Copy

References

1. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412-417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
2. Fox SE, Levitt P, Nelson CA. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Dev.* 2010;81(1):28-40. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01380.x
3. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull.* 2008;29(2 Suppl):S101-111; discussion S112-115. doi:10.1177/15648265080292S114
4. Scholl TO. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutr Rev.* 2011;69 Suppl 1:S23-29. doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00429.x
5. Krebs NF, Miller LV, Hambidge KM. Zinc deficiency in infants and children: a review of its complex and synergistic interactions. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34(4):279-288. doi:10.1179/2046905514Y.0000000151
6. Park S, Bellinger DC, Adamo M, et al. Mechanistic Pathways From Early Gestation Through Infancy and Neurodevelopment. *Pediatrics.* 2016;138(6). doi:10.1542/peds.2016-1843
7. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10132):1830-1841. doi:10.1016/S0140-6736(18)30311-8
8. Wachs TD, Georgieff M, Cusick S, McEwen BS. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience, and psychological research. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1308:89-106. doi:10.1111/nyas.12314
9. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the “First 1000 Days.” *J Pediatr.* 2016;175:16-21. doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.013
10. Krebs NF, Lozoff B, Georgieff MK. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Infancy in Low-Resource Settings. *Pediatrics.* 2017;139(Suppl 1):S50-S58. doi:10.1542/peds.2016-2828G
11. Jensen ET, van der Burg JW, O’Shea TM, et al. The Relationship of Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Pregnancy Weight Gain to Neurocognitive Function at Age 10 Years among Children Born Extremely Preterm. *J Pediatr.* 2017;187:50-57.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2017.02.064
12. Huang L, Yu X, Keim S, Li L, Zhang L, Zhang J. Maternal prepregnancy obesity and child neurodevelopment in the Collaborative Perinatal Project. *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):783-792. doi:10.1093/ije/dyu030

13. Basatemur E, Gardiner J, Williams C, Melhuish E, Barnes J, Sutcliffe A. Maternal prepregnancy BMI and child cognition: a longitudinal cohort study. *Pediatrics*. 2013;131(1):56-63. doi:10.1542/peds.2012-0788
14. Craig WY, Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE. Maternal Body Mass Index during Pregnancy and Offspring Neurocognitive Development. *Obstet Med*. 2013;6(1):20-25. doi:10.1177/1753495X12472643
15. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011;127(6):1034-1042. doi:10.1542/peds.2010-2989
16. Bitta M, Kariuki SM, Abubakar A, Newton CRJC. Burden of neurodevelopmental disorders in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Res*. 2017;2:121. doi:10.12688/wellcomeopenres.13540.3
17. Durkin M. The epidemiology of developmental disabilities in low-income countries. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(3):206-211. doi:10.1002/mrdd.10039
18. Fernandes M, Stein A, Newton CR, et al. The INTERGROWTH-21st Project Neurodevelopment Package: a novel method for the multi-dimensional assessment of neurodevelopment in pre-school age children. *PloS One*. 2014;9(11):e113360. doi:10.1371/journal.pone.0113360
19. Accrombessi M, Yovo E, Cottrell G, et al. Cohort profile: effect of malaria in early pregnancy on fetal growth in Benin (RECIPAL preconceptional cohort). *BMJ Open*. 2018;8(1):e019014. doi:10.1136/bmjopen-2017-019014
20. Lohman T, Roche A, Martorell R (eds). Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics, 1998.
21. Mullen EM. Mullen Scales of Early Learning: AGS Edition. American Guidance Service: Circle Pines, MN, 1995.
22. Koura KG, Boivin MJ, Davidson LL, et al. Usefulness of child development assessments for low-resource settings in francophone Africa. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. 2013;34(7):486-493. doi:10.1097/DBP.0b013e31829d211c
23. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: conclusions of a consensus meeting held 6–8 November 2007 in Washington D.C. Geneva, Switzerland: WHO; 2008. [Accessed 19 September 2018]. Available at: http://www.who.int/nutrition/publications/iycf_indicators_for_peer_review.pdf.
24. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9946):869-879. doi:10.1016/S0140-6736(14)61490-2
25. World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development, Geneva: World Health

- 1
2
3 Organization, 2006. [Accessed 17 August 2017]. Available at:
4 http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/.
5
- 6
7 26. Accrombessi M, Fievet N, Yovo E, et al. Prevalence and Associated Risk Factors of
8 Malaria in the First Trimester of Pregnancy: A Preconceptional Cohort Study in Benin. *J*
9 *Infect Dis*. 2018;217(8):1309-1317. doi:10.1093/infdis/jiy009
- 10
11 27. Mitchell CM, Croy C, Spicer P, Frankel K, Emde RN, Science and Ecology of Early
12 Development (SEED) Project Team. Trajectories of cognitive development among
13 American Indian young children. *Dev Psychol*. 2011;47(4):991-999.
14 doi:10.1037/a0024011
- 15
16 28. Keim SA, Daniels JL, Dole N, Herring AH, Siega-Riz AM, Scheidt PC. A prospective
17 study of maternal anxiety, perceived stress, and depressive symptoms in relation to infant
18 cognitive development. *Early Hum Dev*. 2011;87(5):373-380.
19 doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.02.004
- 20
21 29. Bodeau-Livinec F, Davidson LL, Zoumenou R, Massougbodji A, Cot M, Boivin MJ.
22 Neurocognitive testing in West African children 3-6 years of age: Challenges and
23 implications for data analyses. *Brain Res Bull*. April 2018.
24 doi:10.1016/j.brainresbull.2018.04.001
- 25
26 30. Farmer C, Golden C, Thurm A. Concurrent validity of the differential ability scales,
27 second edition with the Mullen Scales of Early Learning in young children with and
28 without neurodevelopmental disorders. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child*
29 *Adolesc*. 2016;22(5):556-569. doi:10.1080/09297049.2015.1020775
- 30
31 31. Bussu G, Jones EJH, Charman T, Johnson MH, Buitelaar JK, BASIS Team. Prediction of
32 Autism at 3 Years from Behavioural and Developmental Measures in High-Risk Infants:
33 A Longitudinal Cross-Domain Classifier Analysis. *J Autism Dev Disord*.
34 2018;48(7):2418-2433. doi:10.1007/s10803-018-3509-x
- 35
36 32. Barbaro J, Dissanayake C. Developmental profiles of infants and toddlers with autism
37 spectrum disorders identified prospectively in a community-based setting. *J Autism Dev*
38 *Disord*. 2012;42(9):1939-1948. doi:10.1007/s10803-012-1441-z
- 39
40 33. Landa R, Garrett-Mayer E. Development in infants with autism spectrum disorders: a
41 prospective study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006;47(6):629-638. doi:10.1111/j.1469-
42 7610.2006.01531.x
- 43
44 34. Li M, Francis E, Hinkle SN, Ajarapu AS, Zhang C. Preconception and Prenatal Nutrition
45 and Neurodevelopmental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*.
46 2019;11(7). doi:10.3390/nu11071628
- 47
48 35. Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and
49 neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc*
50 *Study Obes*. 2011;12(5):e548-559. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00850.x
- 51
52 36. Hinkle SN, Sharma AJ, Kim SY, Schieve LA. Maternal prepregnancy weight status and
53 associations with children's development and disabilities at kindergarten. *Int J Obes* 2005.
54 2013;37(10):1344-1351. doi:10.1038/ijo.2013.128
- 55
56
57
58
59
60

- 1
- 2
- 3 37. Polańska K, Muszyński P, Sobala W, Dziewirska E, Merecz-Kot D, Hanke W. Maternal
- 4 lifestyle during pregnancy and child psychomotor development - Polish Mother and Child
- 5 Cohort study. *Early Hum Dev.* 2015;91(5):317-325.
- 6 doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.03.002
- 7
- 8 38. Mireku MO, Boivin MJ, Davidson LL, et al. Impact of helminth infection during
- 9 pregnancy on cognitive and motor functions of one-year-old children. *PLoS Negl Trop*
- 10 *Dis.* 2015;9(3):e0003463. doi:10.1371/journal.pntd.0003463
- 11
- 12 39. Dowling D, McAuliffe FM. The molecular mechanisms of offspring effects from obese
- 13 pregnancy. *Obes Facts.* 2013;6(2):134-145. doi:10.1159/000350706
- 14
- 15 40. Vohr BR, Poggi Davis E, Wanke CA, Krebs NF. Neurodevelopment: The Impact of
- 16 Nutrition and Inflammation During Preconception and Pregnancy in Low-Resource
- 17 Settings. *Pediatrics.* 2017;139(Suppl 1):S38-S49. doi:10.1542/peds.2016-2828F
- 18
- 19 41. Van den Bergh BRH. Developmental programming of early brain and behaviour
- 20 development and mental health: a conceptual framework. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53
- 21 Suppl 4:19-23. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.04057.x
- 22
- 23 42. Bale TL. Epigenetic and transgenerational reprogramming of brain development. *Nat Rev*
- 24 *Neurosci.* 2015;16(6):332-344. doi:10.1038/nrn3818
- 25
- 26 43. van Dijk SJ, Molloy PL, Varinli H, Morrison JL, Muhlhausler BS, Members of
- 27 EpiSCOPE. Epigenetics and human obesity. *Int J Obes 2005.* 2015;39(1):85-97.
- 28 doi:10.1038/ijo.2014.34
- 29
- 30 44. Weaver ICG. Epigenetic effects of glucocorticoids. *Semin Fetal Neonatal Med.*
- 31 2009;14(3):143-150. doi:10.1016/j.siny.2008.12.002
- 32
- 33 45. Goodman SH, Rouse MH, Connell AM, Broth MR, Hall CM, Heyward D. Maternal
- 34 depression and child psychopathology: a meta-analytic review. *Clin Child Fam Psychol*
- 35 *Rev.* 2011;14(1):1-27. doi:10.1007/s10567-010-0080-1
- 36
- 37 46. Ronfani L, Vecchi Brumatti L, Mariuz M, et al. The Complex Interaction between Home
- 38 Environment, Socioeconomic Status, Maternal IQ and Early Child Neurocognitive
- 39 Development: A Multivariate Analysis of Data Collected in a Newborn Cohort Study.
- 40 *PloS One.* 2015;10(5):e0127052. doi:10.1371/journal.pone.0127052
- 41
- 42 47. Tong S, Baghurst P, Vimpani G, McMichael A. Socioeconomic position, maternal IQ,
- 43 home environment, and cognitive development. *J Pediatr.* 2007;151(3):284-288, 288.e1.
- 44 doi:10.1016/j.jpeds.2007.03.020
- 45
- 46 48. Yeung EH, Sundaram R, Ghassabian A, Xie Y, Buck Louis G. Parental Obesity and Early
- 47 Childhood Development. *Pediatrics.* 2017;139(2). doi:10.1542/peds.2016-1459
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

1
2
3 **Figure legend**
4

5 **Figure 1:** Study profile, Southern Benin, 2014-2018
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Review Copy

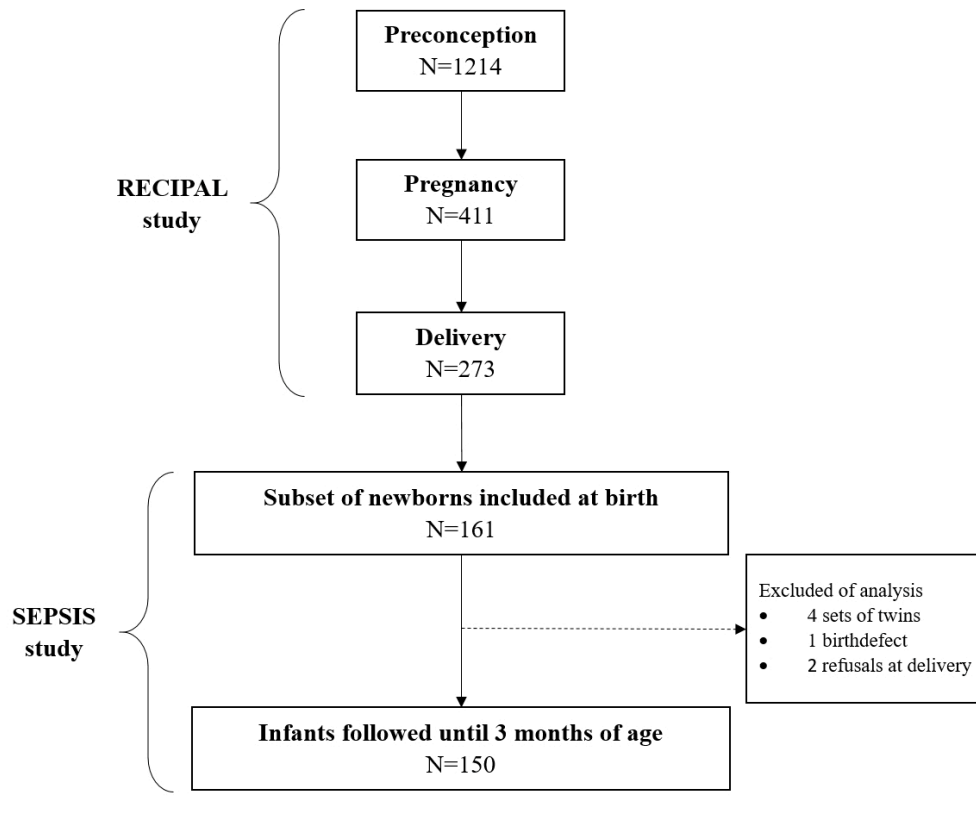


Figure 1: Study profile, Southern Benin, 2014-2018

196x159mm (150 x 150 DPI)

Table 1: Mother-infant pairs general characteristics, Southern Benin, 2014-2018.

| Characteristics | Categories | Effective | Mean (SD) or % |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------|----------------|
| <i>Maternal characteristics</i> | | | |
| Age at enrolment (years) | <i>All participants</i> | 150 | 26.9 (4.9) |
| | <i>18-20</i> | 20 | 13.3 |
| | <i>21-30</i> | 100 | 66.7 |
| | <i>31-40</i> | 30 | 20.0 |
| Ethnic group | <i>Toffin</i> | 91 | 60.7 |
| | <i>Others</i> | 59 | 39.3 |
| Education | <i>Illiterate</i> | 101 | 67.3 |
| | <i>literate</i> | 49 | 32.7 |
| Socioeconomic level | <i>Low</i> | 39 | 26.0 |
| | <i>Medium</i> | 87 | 58.0 |
| | <i>High</i> | 24 | 16.0 |
| Gravidity | <i>Primigravidae</i> | 8 | 5.3 |
| | <i>Multigravidae</i> | 142 | 94.7 |
| Household size | <i>< 5 people</i> | 87 | 58.0 |
| | <i>≥ 5 people</i> | 63 | 42.0 |
| Pre-pregnancy BMI | <i>Underweight</i> | 16 | 10.7 |
| | <i>Normal</i> | 102 | 68.0 |
| | <i>Overweight/Obese*</i> | 32 | 21.3 |
| Anemia before conception (<12g/dL) | <i>Yes</i> | 81 | 54.0 |
| Gestational weight gain | <i>All participants</i> | 150 | 8.9 (4.3) |
| Malaria in pregnancy | <i>≥ 1 microscopic infection</i> | 55 | 36.7 |
| Anemia in pregnancy (<11g/dL) | <i>≥ 1 episode(s)</i> | 100 | 66.7 |
| <i>Infant's characteristics</i> | | | |
| Sex | <i>Male</i> | 73 | 48.7 |
| | <i>Female</i> | 77 | 51.3 |
| Term at birth | <i>Preterm (<37 weeks)</i> | 8 | 5.3 |
| | <i>Normal (≥ 37 weeks)</i> | 142 | 94.7 |
| Birthweight | <i>Low (< 2500 grams)</i> | 11 | 7.3 |
| | <i>Normal (≥ 2500 grams)</i> | 139 | 92.7 |
| Small-for-gestational age** | <i>Yes</i> | 31 | 20.7 |
| | <i>No</i> | 119 | 79.3 |
| Exclusive breastfeeding (0-3 months) | <i>Yes</i> | 80 | 53.3 |
| Wasting (at 3 months) | <i>Yes</i> | 7 | 4.7 |
| Stunting (at 3 months) | <i>Yes</i> | 17 | 11.3 |
| Underweight (at 3 months) | <i>Yes</i> | 12 | 8.0 |

#: percentage;*: Among 32 women with overweight/obesity, 23 (15.3%) were overweight and 9 (6.0%) were affected by obesity; **: defined according to INTERGROWTH-21st standards²⁴; SD: standard deviation; Infant's wasting, stunting and underweight were defined as weight-for-length, length-for-age and weight-for-age z-scores < -2SD at 3 months, respectively; Body mass index (BMI) categories and z-scores were defined according to WHO standards²⁵

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
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Review Copy

Table 2: Infant's Mullen Scales of Early Learning (MSEL) standardized scales and composite (ELC) score at 1 month and 3 months of age, Southern Benin, 2014-2018 (n=150)

| | 1 month of age | | 3 months of age | |
|--|----------------|-----|-----------------|------|
| | Mean | SD | Mean | SD |
| Scales (standardized "T-scores") | | | | |
| Gross motor | 48.3 | 3.0 | 49.1 | 6.0 |
| Visual reception | 44.0 | 6.5 | 50.4 | 7.1 |
| Fine motor | 48.1 | 3.6 | 47.6 | 5.5 |
| Receptive language | 46.3 | 4.8 | 54.4 | 6.8 |
| Expressive language | 47.9 | 3.9 | 53.9 | 5.6 |
| MSEL cognitive composite standardized score | | | | |
| Early Learning Composite (ELC) score | 92.5 | 7.2 | 103.0 | 11.6 |

ELC score is the sum of the four standardized cognitive subscales, namely visual reception, fine motor, receptive language and expressive language. For the standardized ELC score the mean is 100 (SD=15). For T-score (standardized), the mean is 50 (SD=10)

Table 3: Relationship between maternal pre-pregnancy BMI and infant’s gross motor and early learning composite scores at 1 and 3 months of life, linear regression analyses, n=150, Southern Benin, 2014-2018

| Variables | Categories | Mean difference in infant’s GM score | | Mean difference in infant’s ELC score | |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|----------------------|
| | | Crude β [95% CI] | Adjusted β [95% CI] | Crude β [95% CI] | Adjusted β [95% CI] |
| <i>At 1 month of age</i> | | | | | |
| <i>Model 1</i> | | | | | |
| Pre-pregnancy BMI | <i>Underweight</i> | -0.4 [-2.0; 1.2] | -0.4 [-1.9; 1.1] | -0.3 [-4.3; 3.7] | -0.7 [-4.9; 3.5] |
| | <i>Normal (ref)</i> | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | <i>Overweight/Obese</i> | -0.2 [-1.4; 1.1] | 0.2 [-1.0; 1.4] | 0.8 [-2.3; 3.8] | 0.9 [-2.4; 4.2] |
| <i>Model 2</i> | | | | | |
| Pre-pregnancy BMI | <i>Underweight</i> | -0.4 [-2.0; 1.2] | -0.2 [-1.7; 1.3] | -0.3 [-4.3; 3.7] | -0.1 [-4.2; 4.1] |
| | <i>Normal (ref)</i> | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | <i>Overweight/Obese</i> | -0.2 [-1.4; 1.1] | -0.5 [-1.8; 0.8] | 0.8 [-2.3; 3.8] | -0.7 [-4.2; 2.9] |
| <i>At 3 months of age</i> | | | | | |
| <i>Model 1</i> | | | | | |
| Pre-pregnancy BMI | <i>Underweight</i> | -2.1 [-5.2; 1.1] | -0.7 [-3.6; 2.1] | -4.7 [-9.9; 0.6] | -5.4 [-10.5; -0.1]* |
| | <i>Normal (ref)</i> | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | <i>Overweight/Obese</i> | 1.3 [-1.1; 3.7] | 1.1 [-1.2; 3.4] | 0.5 [-3.5; 4.4] | -0.4 [-4.4; 3.7] |
| <i>Model 2</i> | | | | | |
| Pre-pregnancy BMI | <i>Underweight</i> | -2.1 [-5.2; 1.1] | -0.8 [-3.6; 2.0] | -4.7 [-9.9; 0.6] | -5.1 [-10.3; -0.04]* |
| | <i>Normal (ref)</i> | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | <i>Overweight/Obese</i> | 1.3 [-1.1; 3.7] | 1.2 [-1.2; 3.7] | 0.5 [-3.5; 4.4] | -0.9 [-5.3; 3.4] |

* P-value < 0.05


Model 1 adjusted for socioeconomic status, educational level, gravidity and study assessor

Model 2 (adjustment on potential mediators) adjusted for socioeconomic status, educational level, gravidity, study assessor, gestational weight gain, low birthweight, preterm birth and breastfeeding

ref: reference; CI: confidence interval; GM: Gross motor; ELC: standardized early learning composite score; Body mass index (BMI) in categories according to WHO standards ²⁵

VI

DISCUSSION



Les objectifs de ce travail de thèse étaient d'une part de déterminer l'influence de l'état nutritionnel maternel précoce en période pré-conceptionnelle et au cours de la grossesse sur le développement physique (croissance staturo-pondérale) et psychomoteur de l'enfant au cours des premiers mois de vie et, d'autre part, de déterminer l'influence des infections maternelles en période péri-conceptionnelle et au cours de la grossesse sur la morbidité de l'enfant au cours des premiers mois de vie.

L'étude des déterminants précoces de la santé, incluant le mauvais état nutritionnel et la survenue d'infections au cours de la grossesse, est majeure dans un contexte de transition épidémiologique et nutritionnelle dans la plupart des pays d'ASS. Bien que cette transition, caractérisée par l'augmentation des maladies chroniques à l'âge adulte telles que l'obésité, le diabète de type 2, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires, soit en partie attribuable à une urbanisation et une sédentarité croissantes accompagnées de modifications des comportements alimentaires, un environnement défavorable dans la période péri-conceptionnelle tel qu'un mauvais état nutritionnel, pourrait également y contribuer, comme cela a été démontré dans les pays du Nord.

Nous discuterons, dans un premier temps, de la pertinence de l'étude de la DOHaD en ASS et de la contribution de nos résultats à la question de la DOHaD au Sud, puis dans un second temps des principaux résultats obtenus en les comparant avec la littérature sur la DOHaD. Ensuite, nous présenterons les limites et les points forts de l'étude, pour finir par une mise en perspective du travail réalisé et l'émission de recommandations.

6.1. Point synthétique des principaux résultats

Nous avons montré que le retard de croissance intra-utérin, conséquence entre autres d'un mauvais état nutritionnel pendant la grossesse était associé à une morbidité augmentée chez l'enfant, et particulièrement à un risque plus élevé d'infection palustre entre 6 et 12 mois de vie. Ces résultats mettent en évidence les effets néfastes à court et moyen termes d'un environnement délétère pendant la grossesse.

Nos travaux ont montré que le mauvais état nutritionnel (incluant sous et surnutrition) et les infections parasitaires étaient fréquentes chez les femmes dans la période péri-conceptionnelle au Bénin.

Nous avons mis en évidence que le mauvais état nutritionnel de la mère avant conception et pendant la grossesse était significativement associé à une altération de la croissance fœtale et post-natale (de la naissance à 12 mois de vie) de l'enfant. En particulier, la maigreur maternelle avant conception était associée à un poids de naissance plus faible, à une croissance plus faible au cours de la première année de vie et à un risque plus élevé de retard de croissance (malnutrition chronique) à 12 mois de vie. De plus, la dénutrition maternelle avant conception, ou maigreur, était associée à un moins bon développement neurocognitif de l'enfant à 3 mois de vie.

Enfin, nous avons montré que le statut infectieux de la mère avant conception et en tout début de grossesse était associé à la morbidité de l'enfant au cours des 3 premiers mois de vie. En effet, le palustre gestationnel au 1^{er} trimestre de la grossesse était associé à un risque plus élevé d'infections fébriles chez l'enfant au cours de 3 premiers mois de vie. De même, la schistosomiase urinaire avant ou pendant la grossesse et le paludisme avant conception étaient associés à une diminution importante du taux d'hémoglobine de l'enfant au cours des 3 premiers mois de vie.

6.2. Pertinence de l'étude de la DOHaD en Afrique et de l'adéquation de notre cohorte mère-enfant à la recherche sur la DOHaD en Afrique

6.2.1. Y a-t-il un modèle conceptuel universel de la DOHaD ?

La DOHaD est un domaine scientifique et de recherche vaste, multidisciplinaire et complexe. Les données scientifiques disponibles suggèrent l'existence d'un cercle vicieux incluant, dans le cycle de la reproduction, les conséquences des expositions, des modes de vie et des comportements au cours de périodes précises de vulnérabilité telles que la période péri-conceptionnelle, la grossesse et la petite enfance, contribuant à la survenue, puis à la diffusion d'une génération à l'autre, de certaines maladies chroniques. Le mode et les conditions de vie du père et de la mère ²²⁴, leur état nutritionnel (en particulier l'existence d'un surpoids, d'une obésité ou d'un diabète de type 2), le contexte psychosocial et économique dans lequel ils vivent lors de la conception de l'enfant ²²⁵ et pendant la grossesse, ainsi que l'environnement auquel ils sont soumis (comme l'exposition à des substances toxiques) exercent une influence à long terme sur les principaux mécanismes de régulation de l'enfant en développement.

Il est donc difficile de retenir un modèle conceptuel unique et universel de la DOHaD. La figure 11, inspirée des travaux de Barker *et al.* ¹, Gluckman *et al.* ²²⁶ et Marie-Aline Charles *et al.* ²²⁷, résume les principaux facteurs (sans être exhaustif) impliqués dans le concept de la DOHaD, mais ne rend pas compte des nombreuses interactions pouvant exister entre eux, l'environnement et l'individu.

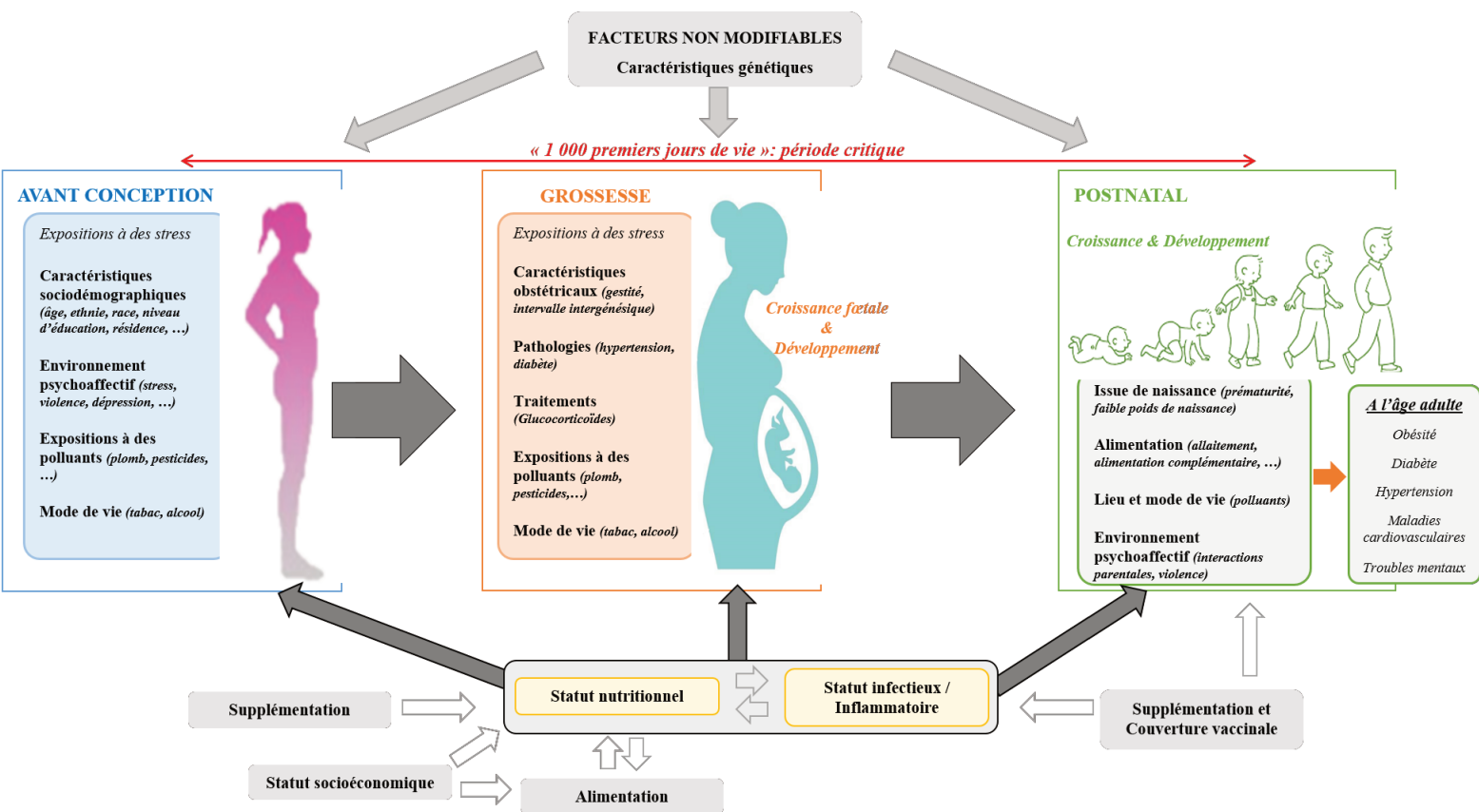


Figure 11: Modèle conceptuel de la DOHAD

Source : Adapté des travaux de Barker *et al.*⁹³, Gluckman *et al.*¹³⁰, et Marie-Aline Charles *et al.*¹³¹

Ce modèle établi dans les pays du Nord ne tient pas compte des particularités propres aux pays du Sud, même si nombre des facteurs impliqués (expositions à des polluants, mode de vie, état nutritionnel, pathologies et traitement médicamenteux) peuvent être qualifiés d’universels.

Comme nous allons le voir, ils sont distribués de manière très différente, en particulier en ASS où les causes nutritionnelles et infectieuses revêtent une forte importance, tempérées toutefois par l’apparition de pathologies chroniques non transmissibles.

6.2.2. Transition épidémiologique en Afrique

La transition épidémiologique a été décrite pour la première fois par Omran dans les années 1970²²⁸. Selon cet auteur, au fil du temps, le degré de transition démographique et le taux de

développement économique conduisent à une transition épidémiologique²²⁸. Cette transition se caractérise par un changement dans le profil des maladies, avec une diminution des maladies infectieuses et une augmentation des maladies chroniques et dégénératives au sein des populations²²⁸. Une telle transition a eu lieu dans les années 1900 dans les pays du Nord avec une augmentation importante des maladies non transmissibles accompagnée d'une baisse importante de la morbidité et de la mortalité liées aux maladies infectieuses²²⁹. Alors que les pays du Sud sont aussi confrontés à une augmentation des maladies non transmissibles qui sont devenues des priorités de santé publique dans ces pays, la région africaine connaît à la fois une charge croissante des maladies non transmissibles et une morbidité et mortalité dues aux maladies transmissibles toujours élevées²³⁰⁻²³³. Selon l'OMS^{3,15}, si la tendance actuelle se maintient, d'ici 2020, les maladies chroniques non-transmissibles (obésité, maladies cardiovasculaires, hypertension, diabète type 2, cancers et pathologies mentales) représenteront 80% de la charge totale des maladies dans les pays du Sud, y compris en ASS, et seront responsables de 7 décès sur 10. Parallèlement, les six principales maladies infectieuses que sont le VIH/SIDA, le paludisme, la tuberculose, les infections respiratoires aiguës, les maladies diarrhéiques et les maladies évitables par la vaccination continuent d'être les principales causes de mortalité en ASS avec plus de 14 millions de décès chaque année^{233,234}. De plus, les maladies émergentes et ré-émergentes comme le choléra, la méningite, l'hépatite, la dengue, la fièvre jaune, Ébola, le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère sont à l'origine de morbidité et de mortalité élevées en ASS^{234,235}. Il en résulte donc un double fardeau des maladies infectieuses et des maladies non-transmissibles dans les pays d'ASS^{3,233}.

6.2.3. Transition nutritionnelle en Afrique

La transition nutritionnelle décrit les changements dans les habitudes alimentaires d'une population²³⁶. Elle peut témoigner d'un passage d'une période de famine à celle de la sécurité

alimentaire, puis à l'apparition de maladies chroniques, de type obésité ou diabète de type 2, liées à une modification de l'alimentation et des modes de vie, résultants de l'augmentation des ressources économiques ^{236,237}. Cette transition nutritionnelle se caractérise par un apport accru en graisses saturées, en protéines animales et en sucre et par une diminution de l'apport en glucides et en fibres, les populations passant d'un régime traditionnel à un régime plus occidental. La transition nutritionnelle s'opère maintenant plus rapidement et à un stade précoce dans les pays du Sud, y compris en ASS ^{238,239} comparée aux pays du Nord. La caractéristique principale de cette transition nutritionnelle en ASS est la coexistence de la surcharge pondérale et de l'obésité maternelle avec la dénutrition et le retard de croissance (ou malnutrition chronique) chez l'enfant au sein d'un même ménage ²⁴⁰. Des pays comme le Burundi et Madagascar ont des prévalences de surpoids/obésité d'environ 40 % et des taux de retard de croissance de plus de 50 %. Les taux de retard de croissance sont supérieurs à 40 % dans sept pays d'ASS que sont la Zambie, la Namibie, le Congo, le Malawi, Madagascar, le Niger et le Burundi ²⁴¹. Une étude réalisée au Bénin, a montré que la malnutrition protéino-énergétique infantile coexistait avec la surcharge pondérale/l'obésité maternelle dans 16,2 % des 148 ménages des quartiers pauvres ²⁴². De plus, on assiste aussi à une augmentation de la prévalence de la surcharge pondérale et de l'obésité pendant l'enfance et chez les adolescents en ASS. En effet, la prévalence de la surcharge pondérale et de l'obésité a également augmenté chez les enfants et les adolescents des pays d'ASS entre 1980 et 2013, passant de 8,1 % à 12,9 % pour les garçons et de 8,4 % à 13,4 % pour les filles ²⁴³. Il s'agit donc d'une situation très hétérogène où coexistent paradoxalement des modèles qu'on pourrait penser incompatibles.

Bien que l'augmentation des revenus disponibles, l'urbanisation, le vieillissement de la population, la mécanisation et la mondialisation des marchés et habitudes alimentaires avec des changements de comportement et de mode de vie (consommation d'aliments manufacturés et transformés, sédentarité, moins d'exercice physique, tabagisme) soient à l'origine de

l'augmentation des maladies non-transmissibles, des expositions maternelles et infantiles délétères tôt dans la vie pourraient également y contribuer ^{16,17}. C'est cette hypothèse que nous avons souhaité étudier dans le présent travail.

6.2.4. Expositions spécifiques en Afrique

Il existe des différences importantes d'exposition entre les pays du Nord et les pays du Sud ²⁴⁴. En effet, les expositions au cours des périodes vulnérables (correspondant à la période de maturation des organes vitaux) que sont les semaines précédant la conception, la gestation et la période post-natale précoce sont fréquentes et pour certaines spécifiques des pays du Sud.

La malnutrition ainsi que l'incidence et la prévalence élevées des maladies infectieuses (VIH/SIDA, tuberculose), parasitaires et à transmission vectorielle (paludisme, schistosomiase) constituent des expositions majeures et spécifiques des pays du Sud, y compris des pays d'ASS ^{245,246}.

Parmi les autres expositions spécifiques aux pays du Sud, la pollution de l'air intérieur due à la combustion de la biomasse et des combustibles solides est responsable d'une augmentation des insuffisances respiratoires aiguës chez l'enfant, notamment des pneumonies et de l'asthme ²⁴⁷, et chaque année, près de 3 millions de décès prématurés sont dus à la pollution de l'air ambiant par des particules fines selon l'OMS dans les pays du Sud ^{248,249}.

Au cours de la dernière décennie, avec la mondialisation, la pollution par les produits chimiques toxiques, les pesticides et les déchets chimiques et électroniques ^{250,251} (que l'on trouvait auparavant uniquement dans les pays du Nord) ont augmenté dans les pays du Sud avec une rapidité croissante ²⁵²⁻²⁵⁵. De plus, on note une augmentation croissante de la présence des métaux lourds dans l'environnement en ASS. Au Bénin, des concentrations élevées en plomb

ont été rapporté chez les mères et les enfants au Sud du Bénin ²⁵⁶ et des concentrations élevées en plomb et en cadmium pendant la grossesse chez les femmes de notre cohorte ²⁵⁷.

Il en résulte des différences importantes dans la nature et la fréquence des expositions dans les pays du Sud. En effet, les populations des pays d'ASS font face à des expositions infectieuses, environnementales, et nutritionnelles spécifiques, multiples, variées et avec de possibles interactions pouvant entraîner des altérations permanentes du fonctionnement des organes en cas d'exposition au cours de la période de vulnérabilité ^{16,258}. Il est possible que les associations exposition-maladie dans les pays du Sud diffèrent de celles observées dans les pays du Nord. Ces expositions environnementales (pollution) ont été également incriminées dans la survenue de maladies à l'âge adulte les pays du Nord. Des analyses sont en cours dans RECIPAL pour étudier l'effet de différents polluants, dont les métaux lourds, sur l'issue de grossesse, le développement psychomoteur et la croissance fœtale et post-natale.

6.2.5. Données disponibles et originalité de la cohorte RECIPAL-SEPSIS

Peu de données provenant de cohortes de naissance sont disponibles en Afrique ²⁵⁹. Actuellement, la plupart des cohortes de naissance existantes se trouvent dans des pays à revenu élevé, et relativement peu dans les pays du Sud. Une étude récente a tenté d'identifier toutes les cohortes de naissance existantes dans les pays du Sud et a noté que, outre le fait qu'il y avait relativement peu de cohortes de naissance dans ces pays par rapport aux pays à revenu élevé, celles qui existaient dans les pays du Sud étaient, en moyenne, de plus petite taille et proposaient un suivi des individus plus court (suivi de moins de 2 ans), même si en général elles étaient comparables en termes de variabilité et de qualité des données recueillies ^{260,261}. Aucune cohorte de naissance n'a été menée en Afrique du Nord et une seule cohorte de naissance a été conduite

en ASS ²⁶². Il s'agit de la cohorte de naissance « Birth to Twenty Plus, Bt20+ » menée en Afrique du Sud ²⁶³. Malgré les difficultés méthodologiques, logistiques et financières liées à la réalisation de telles cohortes, il est important d'en appuyer la réalisation dans les pays du Sud car, car comme mentionné plus haut, la composition des expositions peut différer d'un pays ou d'une région à l'autre, certaines expositions peuvent être propres aux pays du Sud et certaines associations exposition-maladie pourraient, différer de celles observées dans les sociétés des pays du Nord ^{261,264}.

Toutefois, de nouvelles cohortes voient le jour dans les pays du Sud ²⁶⁵. Il s'agit notamment de la cohorte de naissance « cohorts group » incluant 5 pays (Brésil, Guatemala, Inde, Philippines et Afrique du sud) ²⁶⁶, de la cohorte MAL-ED incluant 8 pays (Brésil, Pérou, Afrique du Sud, Tanzanie, Inde, Pakistan, Bengladesh et Népal) ²⁶⁷ et de la cohorte FETAL for NCD en Tanzanie ²⁶⁸.

A notre connaissance, la cohorte mère-enfant RECIPAL-SEPSIS, qui s'appuie sur un recrutement et un suivi prospectif des mères puis des enfants dès la période pré-conceptionnelle est unique en ASS. Elle offre une opportunité particulièrement originale d'étudier l'influence de « stress » maternels pendant la période pré-conceptionnelle et au début de la grossesse sur la santé et le développement du jeune enfant en Afrique. La richesse des informations collectées (démographiques, socioéconomiques, nutritionnelles, cliniques, parasitologiques, échographiques et biologiques) de façon prospective et répétée, avant conception et pendant la grossesse chez la mère, et en période post-natale chez l'enfant, permet la prise en compte de nombreux facteurs pour les études dans le champ de la DOHaD. Le design de l'étude est donc pertinent dans le cadre d'étude sur la DOHaD et apporte des informations précieuses dans ce champ de recherche en Afrique. Cependant, le suivi post-natal relativement court de 12 mois pour le suivi anthropométrique et de 3 mois pour le suivi clinique dans notre étude pose la question de la précocité des événements mesurés et de l'adéquation avec l'hypothèse de la

DOHaD. En effet, dans la littérature sur la DOHaD, les événements sont mesurés habituellement au cours de la petite enfance entre 3 et 9 ans de vie, au cours de l'adolescence et à l'âge adulte. Cependant, il a été montré que l'état nutritionnel de l'enfant au cours de l'enfance ou de la petite enfance était prédictif de la croissance et de la survenue des maladies chroniques plus tard dans sa vie. En particulier, le surpoids/obésité, un gain de poids et une vitesse de croissance élevés chez les enfants ont été associés à un risque accru d'obésité à l'âge adulte ^{28,29}.

6.3. Mise en perspective des résultats avec la littérature sur la DOHaD

6.3.1. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PAG)

Nous avons montré que le RCIU, défini par l'existence d'un PAG, était associé à un risque plus élevé d'infection palustre chez l'enfant au cours du second semestre de vie (entre 6 et 12 mois de vie) ⁸⁶. Dans le cadre de la recherche sur la DOHaD, le RCIU a été associé à la genèse de pathologies chroniques à l'âge adulte, notamment des troubles métaboliques tels que le diabète de type 2, l'obésité, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires ²⁶⁹ ainsi que des troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques pendant l'enfance et à l'âge adulte ⁸⁹. Parmi les mécanismes potentiellement impliqués, le phénomène de rattrapage de la croissance dans la période post-natale et les effets de « programmation », conduisant à des modifications épigénétiques, ont été évoqués ²⁷⁰⁻²⁷³. Le phénomène de « rattrapage de la croissance », associé à une inadéquation nutritionnelle en période post-natale, serait à l'origine d'une augmentation du stress oxydatif conduisant à un risque accru de troubles métaboliques (dyslipidémie et obésité notamment). Les modèles animaux ont montré que des modifications épigénétiques au niveau du système hypothalamique étaient impliquées dans le contrôle de la prise alimentaire et le développement du tissu adipeux pendant l'enfance et à l'âge adulte ^{274,275}. Le RCIU est à

la fois un reflet des expositions de la femme pendant la grossesse, mais aussi la première conséquence, pour l'enfant, des expositions auxquelles la mère est soumise.

6.3.2. Statut anthropométrique de la femme avant conception et pendant la grossesse

Nous avons montré que le statut anthropométrique de la femme avant conception et pendant la grossesse était associé au développement de l'enfant *in utero* et en période post-natale. Ces résultats sont similaires aux données publiées dans la littérature.

L'IMC est un des indicateurs anthropométriques les plus appropriés et les plus objectifs de l'état nutritionnel de l'adulte ²⁷⁶. Cet indicateur, dérivé des mesures du poids et de la taille des individus, est constamment et fortement corrélé au poids corporel (ou réserves d'énergie dans le corps) ^{277,278}. L'IMC est relativement facile à recueillir et peu coûteux à analyser. L'IMC est considéré comme un indice simple et utile pour évaluer l'état nutritionnel avant la grossesse en milieu hospitalier et en population générale ²⁷⁸. Un IMC élevé est associé à un risque plus élevé de maladies cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète de type 2 et d'hypertension artérielle ^{279,280} tandis qu'un IMC faible a été associé à un risque accru de mortalité globale et de mortalité cardiovasculaire ²⁸¹. Les inconvénients de l'utilisation de cet indicateur résident dans le fait que l'IMC ne permet pas de prendre en compte la composition corporelle en termes de répartition ou de distribution de la masse maigre (muscles), de la masse grasse (adiposité) et de la masse osseuse ²⁸². Il ne permet pas non plus de tenir compte des variations corporelles liées à l'âge et au sexe ²⁸². En effet, pour un même IMC, l'adiposité peut varier et les femmes ont tendance à avoir plus de masse grasse que les hommes.

Le gain pondéral pendant la grossesse (GP) est également une mesure anthropométrique simple d'utilisation ²⁸³. Le GP total est la mesure la plus couramment utilisée. Il correspond à la

différence de poids de la mère entre le jour de l'accouchement et le début de la grossesse ²⁸³. Une autre définition est celle du GP net, dans laquelle le poids du nouveau-né et du placenta est déduit du gain de poids total ²⁸⁴. D'autres méthodes de calcul du GP existent, dont le gain pondéral total hebdomadaire pendant la grossesse, le rythme de prise de poids sur certains trimestres ou mensuel. Les inconvénients majeurs de toutes ces méthodes sont qu'elles reposent sur une hypothèse non vérifiée de gain de poids linéaire pendant la grossesse et la non prise en compte, d'une part, de la durée de la gestation dans les calculs, et d'autre part, du statut anthropométrique de la femme avant la conception. L'"Institute of Medicine (IOM)" a proposé une méthode de calcul du GP tenant compte de l'IMC de la femme avant conception et des trimestres de la grossesse ²⁸⁵. Aucune de ces méthodes n'a été universellement adoptée, ce qui peut conduire à des résultats ou à des recommandations contradictoires en raison de définitions différentes.

Concernant l'hypothèse de l'origine développementale de la santé et des maladies, il existe aujourd'hui une masse critique de données probantes (notamment dans les pays du Nord) ²¹³ montrant l'influence de l'état nutritionnel de la femme avant et pendant la grossesse sur l'état de santé de l'individu plus tard au cours de la vie. L'IMC avant conception et le gain pondéral ont été associés au poids de naissance, à des troubles du développement physique et neurocognitif pendant l'enfance et à la survenue de maladies chroniques à l'âge adulte ^{16,17}. Le GP a été corrélé à la croissance *in utero* de l'enfant, au poids à la naissance ²⁸⁶⁻²⁸⁹, au risque de prématurité ^{290,291} et à des troubles métaboliques et aux maladies chroniques chez la mère ²⁹²⁻²⁹⁴. Les futures études permettront de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués. L'épigénétique est le mécanisme le plus évoqué et constitue un domaine de recherche pour lequel l'intérêt de la communauté scientifique est de plus en plus fort.

6.3.3. Infections maternelles dans la période péri-conceptionnelle

Nous avons montré que la schistosomiase urinaire chez la femme avant et pendant la grossesse et l'infection palustre avant conception et en tout début de grossesse (1^{er} trimestre) étaient associées à la santé de l'enfant au cours des premiers mois de vie. Ces résultats viennent s'ajouter à ceux déjà existants dans la littérature sur le risque élevé d'infections au cours des premières années de vie chez les enfants nés de mères infectées par le paludisme pendant la grossesse, notamment en fin de grossesse (paludisme placentaire) ^{74,149-154}.

De nombreuses études suggèrent qu'une infection maternelle pendant la grossesse affecte le développement du système immunitaire du fœtus, indépendamment de la transmission verticale des agents pathogènes ⁸. En outre, il a été montré que la proportion de cellules immunitaires circulantes et les réponses immunitaires innées différaient entre les enfants nés dans les pays du Nord et ceux nés dans les pays du Sud ²⁹⁵. Cela pourrait ensuite affecter la sensibilité des jeunes enfants aux agents pathogènes infectieux, leur réponse aux vaccins et le développement de troubles immuno-pathologiques, comme l'asthme et les allergies, dans les pays du Sud ^{152,155,296-299}. Les infections chroniques, par des parasites ou des virus, pendant la grossesse sont très répandues dans les pays du Sud et pourraient avoir un rôle important dans ce processus ^{71,76,300,301}. Il a été montré que l'infection chronique à *Schistosoma* avant et pendant la grossesse pouvait induire une réponse inflammatoire dans le placenta et le sang du cordon ^{78,302}. Il en résulterait une sensibilisation *in utero* des lymphocytes T et B aux antigènes parasitaires chez les nouveau-nés, qui serait à l'origine d'une susceptibilité accrue aux infections plus tard dans la vie ^{79,303}. C'est le principal mécanisme également incriminé dans le cadre du paludisme pendant la grossesse et de la susceptibilité plus élevée des enfants aux infections plus tard dans la vie. Par ailleurs, les infections maternelles, notamment celles survenant au tout début de grossesse, ont été associées à des troubles du développement neurocognitif plus tard dans la vie

304.

6.4. Limites de l'étude

La cohorte RECIPAL-SEPSIS est l'une des premières cohortes mère-enfant en ASS avec un suivi dès la période pré-conceptionnelle. Cependant, elle présente certaines limites à prendre en considération. Ces limites ne remettent pas en cause la validité des résultats annoncés mais apportent des éléments utiles pour la mise en place des futures cohortes pré-conceptionnelles en Afrique.

Tout d'abord, en raison des contraintes liées à la conception de l'étude (longue durée du suivi pré-conceptionnel entraînant une lassitude des femmes) et des réalités socioculturelles africaines (rumeurs sur la collecte de sang, suspicion quant à l'existence de soins médicaux fournis gratuitement), une proportion non négligeable des femmes en âge de procréer (22 %) ont retiré leur consentement éclairé avant la fin du suivi pré-conceptionnel. Cela a pu influencer certains de nos résultats propres aux femmes en âge de procréer. Pendant la grossesse, il y a eu une proportion importante (17,5 %) de fausses couches spontanées, ce qui a contribué à l'attrition de la cohorte. De plus, le suivi des enfants a été mis en place plusieurs mois après les premières naissances, réduisant l'effectif des enfants pouvant être inclus dès la naissance. Cependant, nous avons réalisé les mesures anthropométriques à l'âge de 12 mois chez tous les enfants nés des mères RECIPAL.

Ensuite, la durée du suivi post-natal des enfants a été limitée. En effet, en raison de contraintes financières, le suivi des enfants n'est pas allé au-delà de 12 mois de vie. Le suivi clinique et biologique (suivi actif et passif) a été effectué de la naissance à 3 mois de vie et, un suivi anthropométrique minimal (mesures du poids, de la taille et du périmètre brachial chaque trimestre) a été effectué jusqu'à 12 mois de vie. Cependant, il a été montré que l'état nutritionnel de l'enfant au cours de l'enfance ou de la petite enfance était prédictif de la croissance et de la

survenue des maladies chroniques plus tard dans sa vie. La possibilité de revoir ces enfants plus tard n'est pas non plus exclus.

De plus, le design de notre étude avec un suivi rapproché et rigoureux des femmes et des enfants a probablement influencé l'état de santé des couples mère-enfant. En effet, les infections ont été détectées systématiquement avant conception (infections génito-urinaires, paludisme) et pendant la grossesse (dépistage mensuel systématique du paludisme et en cas de symptômes lors des consultations d'urgence, dépistage des infections génito-urinaires). Les enfants ont été suivis de façon bimensuelle avec dépistage systématique des symptômes ou signes d'alerte de maladies lors des visites. De plus, pour des raisons éthiques, toutes les pathologies et infections détectées dans le cadre de l'étude ont été immédiatement prises en charge. Tous les frais de consultation prénatale (CPN) et de traitement étaient à la charge des projets. Globalement, les femmes et les enfants ont été mieux suivis (monitorage échographique et nutritionnel régulier) par rapport aux femmes enceintes et aux enfants en population générale au Bénin. Ces conditions optimales de suivi ne reflètent pas les conditions réelles de suivi anténatal des femmes enceintes et post-natal des enfants en ASS. Aussi, notre travail s'est limité à l'étude de pathologies parasitaires précises (paludisme et schistosomiase urinaire). Tout cela a pu entraîner une sous-estimation de l'effet des expositions maternelles sur le développement et la santé de l'enfant.

Aussi, dans notre étude, nous avons défini de façon opérationnelle la période pré-conceptionnelle comme étant la période entre le moment où la femme a été incluse dans la cohorte RECIPAL et le moment où elle a été identifiée comme étant enceinte. Cette période pouvait être variable d'une femme à l'autre. Ainsi, toutes les expositions au cours de cette période ont été considérées comme des expositions pré-conceptionnelles dans notre étude. Cependant, il n'existe pas de définition universelle de la période pré-conceptionnelle ¹⁷. Elle est habituellement définie comme les trois mois précédant la conception, probablement parce

qu'il s'agit du délai moyen de conception pour les couples fertiles ^{305,306}. Toutefois, une période précédant la conception ne peut être identifiée qu'après qu'une femme soit devenue enceinte. Trois définitions différentes ont été proposées dans la littérature. Ces définitions se rapportent au développement embryonnaire ou aux aspects interventionnels chez l'individu ou à l'échelle populationnelle. Sur le plan biologique (i), la période critique de développement s'étend sur les semaines qui entourent la conception, lorsque les gamètes arrivent à maturité, que la fécondation a lieu et que l'embryon se forme ¹⁷. Ces événements sont les plus sensibles aux facteurs environnementaux, tels que la disponibilité en nutriments, l'exposition au tabagisme, à l'alcool, aux polluants, ou à d'autres tératogènes. Sur le plan individuel (ii), la période pré-conceptionnelle commence dès qu'une femme ou un couple décide d'avoir un enfant, le moment précis de la survenue de la conception étant généralement inconnu ^{305,306}. La période pré-conceptionnelle peut également correspondre au temps requis par les individus pour obtenir un état de santé désiré préalable à la grossesse. En effet, la motivation de la femme pour atteindre un état de santé à ce stade peut être forte. Dans une étude récente ³⁰⁷, 65 % des femmes obèses étaient disposées à améliorer leur état de santé pré-conceptionnel en reportant la suppression de la contraception de six mois afin de leur permettre de suivre un régime intensif pour perdre du poids. Sur un plan santé publique (iii), la période pré-conceptionnelle peut correspondre à une phase cruciale de la vie comme l'adolescence, où les comportements liés à la santé et qui influent sur l'alimentation, l'exercice physique et l'obésité, ainsi que le tabagisme et l'alcoolisme, s'établissent avant la première grossesse ¹⁷. L'ensemble de ces définitions peuvent être combinées pour définir la période pré-conceptionnelle comme la période visant l'amélioration de l'état de santé avant la conception. L'exemple le plus parlant est celui de la supplémentation en acide folique avant conception dans le cadre de la prévention des malformations du tube neural chez le fœtus. Pour prévenir les anomalies du tube neural, il faut

au moins 4 à 6 semaines de supplémentation en acide folique pour atteindre des concentrations adéquates avant que la neurulation ne commence, environ 3 semaines après la conception³⁰⁸.

Enfin, très peu de données paternelles, notamment l'IMC des pères, ont été collectées au cours de notre étude, ne permettant pas leur prise en compte dans nos analyses. En effet, l'IMC paternel a été associé au statut anthropométrique de l'enfant au cours des premiers mois de vie^{309,310}.

6.5. Forces de l'étude

L'étude pré-conceptionnelle RECIPAL-SEPSIS combine des informations nutritionnelles, alimentaires, cliniques, échographiques, anthropométriques et biologiques détaillées collectées de façon rigoureuse et prospective depuis la période pré-conceptionnelle en population générale, pendant la grossesse et au cours des 12 premiers mois de vie. En ce sens, elle est unique.

A la différence de la plupart des études précédentes, les mesures anthropométriques des femmes avant conception ont été collectées de façon prospective. Un large panel de mesures anthropométriques (poids, taille, IMC, périmètre brachial, plis cutanés) a été réalisé avant et pendant la grossesse. La composition corporelle (basée sur la méthode d'analyse de l'impédance bioélectrique) a été également évaluée avant et pendant la grossesse, de même que les apports alimentaires grâce à un questionnaire quantitatif de rappel des 24 heures.

Nous avons également pu estimer de façon précise l'âge gestationnel des femmes enceintes par une échographie précoce réalisée avant 14 SA. Ainsi, la prématurité et le RCIU ont été évalués avec précision grâce à l'estimation correcte de l'AG et le suivi longitudinal de la croissance fœtale par des échographies rapprochées. Ce type de suivi échographique est rare en Afrique,

l'estimation de l'âge gestationnel se faisant généralement via la mesure de la hauteur utérine, les femmes connaissant que rarement leur date des dernières règles, ou de façon imprécise.

Enfin, en plus des différentes expositions évaluées, nous avons collecté des données sur un large éventail de facteurs maternels, infantiles et environnementaux pouvant influencer la santé et le développement de l'enfant. En particulier, le statut socioéconomique et le niveau d'éducation, les troubles hypertensifs liés à la grossesse, l'anémie, le mode d'allaitement et l'état vaccinal de l'enfant ont été évalués de façon précise et pris en compte dans nos analyses.

De façon plus générale, les contraintes logistiques et éthiques rencontrées lors de la mise en place de cette étude, et rapportées dans ce mémoire, pourront aider au développement des futures cohortes pré-conceptionnelles mère-enfant en ASS.

6.6. Perspectives du travail mené et recommandations

Au vu du travail mené au cours de notre thèse, plusieurs perspectives sont envisageables :

- Avec l'ensemble et la richesse des données collectées, il serait très intéressant de réaliser une analyse plus globale de l'influence conjointe des expositions maternelles multiples et les voies (*pathways*) qui associent ces expositions à la santé de l'enfant (développement physique neurocognitif de l'enfant par exemple) au cours des premiers mois de vie, en utilisant les modèles d'équation structurelle (analyse en chemins ou *path analysis*)³¹¹. Cette analyse globale permettra de mieux comprendre et de déterminer les effets propres et indirects des différents facteurs associés au développement de l'enfant et de façon générale à la santé de l'enfant au cours des premiers mois de vie au Bénin.
- Les données alimentaires et les données de composition corporelle commencent seulement à être exploitées. Il serait intéressant d'étudier le rôle et l'influence du régime alimentaire et de la composition corporelle sur la croissance de l'enfant dans les futures

analyses. Diane Djossinou, une doctorante en nutrition est actuellement en charge de l'étude de l'influence du régime alimentaire avant et pendant la grossesse sur l'état nutritionnel maternel et l'issue de la grossesse. Cette approche permettra d'approfondir le questionnement sur l'effet de l'état nutritionnel maternel sur la santé de l'enfant.

- Enfin, en fonction des contraintes financières, il serait souhaitable de revoir les enfants à 3, 5 ou 10 ans d'âge pour une réévaluation des hypothèses de la DOHaD dans le contexte africain. En particulier, un chercheur associé aux projets RECIPAL-SEPSIS envisage de chercher des financements pour suivre les enfants à 5-10 ans d'âge sur le plan du développement psychomoteur.

Au vu des résultats obtenus au cours de notre étude, la principale recommandation pour l'amélioration de la santé de l'enfant au cours des premiers mois de vie au Bénin consiste à encourager la mise en place de stratégies de prévention, avant conception ou dans la période péri-conceptionnelle intégrant à la fois la prévention de la malnutrition (incluant sous et surnutrition), mais aussi des maladies infectieuses chez les femmes ³¹².

- L'amélioration de l'état nutritionnel des femmes dès la période pré-conceptionnelle est cruciale. Les données épidémiologiques et les résultats de la biologie expérimentale du développement suggèrent qu'intervenir avant la grossesse pour améliorer l'état nutritionnel améliore la santé à long terme des mères et des enfants. Des études menées dans les pays du Nord ^{313,314} ont montré une augmentation du poids à la naissance chez les nouveau-nés de mères ayant reçu des suppléments en micro/macronutriments pendant plusieurs mois après la naissance de leur premier enfant. Une revue de la littérature sur les stratégies d'intervention pour l'amélioration de l'état nutritionnel et la santé avant la conception a également rapporté l'efficacité d'une intervention


comprenant l'enrichissement alimentaire et la supplémentation en micronutriments, notamment en acide folique et en iode chez les femmes avant conception dans les pays du Sud ^{308,315}.

- La prévention des maladies infectieuses en période péri-conceptionnelle, notamment le paludisme et les helminthiases, qui contribuent également au fardeau de la malnutrition, est importante dans la stratégie visant à l'amélioration de la santé future de l'enfant. La stratégie actuelle de prévention du paludisme pendant la grossesse passe par le traitement préventif intermittent avec la sulfadoxine-pyriméthamine, dont l'administration ne débute qu'au 2^{ème} trimestre de la grossesse. En raison de la prévalence élevée des infections palustres au 1^{er} trimestre de la grossesse ⁷⁰, il est important d'envisager des stratégies de protection des femmes durant cette période sensible. Pour cela, la dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-PQ) est l'une des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine les plus prometteuses car elle est bien tolérée et pourrait être administrée au 1^{er} trimestre de la grossesse ^{316,317}. Elle est déjà recommandée par l'OMS pour le traitement des accès palustres aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse, et est en cours d'évaluation pour être administrée dès le 1^{er} trimestre de la grossesse. Le développement d'un vaccin contre le paludisme placentaire est également une stratégie envisageable. Des études vaccinales portant sur le variant VAR2CSA sont actuellement en cours d'évaluation et sont prometteuses ³¹⁸. Concernant les infections helminthiques, elles sont fréquentes et endémiques dans notre zone d'étude et contribuent également à la prévalence élevée d'anémie et de malnutrition. En zone d'endémie, l'OMS recommande déjà un déparasitage systématique chez les femmes en âge de procréer, chez les femmes enceintes au 2^{ème} et au 3^{ème} trimestre de la grossesse et chez les femmes allaitantes, de même que chez les adultes exerçant certains métiers à haut risque.

Cependant, l'enjeu principal de la mise en œuvre d'une telle stratégie intégrée dans les pays du Sud réside dans la difficulté à atteindre les femmes dans la période pré-conceptionnelle ³¹². De plus, avec un faible taux de recours à la planification familiale, il est très difficile de déterminer la période pré-conceptionnelle ³¹². Des approches communautaires de type groupe de résolution de problèmes regroupant des femmes de tout âge, des leaders communautaires et des professionnels de santé qualifiés pour des échanges et conseils concernant les problèmes de santé maternelle et infantile, y compris nutritionnels ont été associés à des effets positifs en termes de diversité alimentaire, d'hygiène et de lavage des mains ³¹⁹⁻³²¹. Ce type d'approche pourrait permettre de réaliser des séances de sensibilisation et d'informations pour les femmes, mais aussi pourrait faciliter la mise en place des interventions de santé publique.

VII

CONCLUSION



Les résultats originaux rapportés dans cette thèse s'appuient sur un suivi prospectif et rigoureux de couples mère-enfant suivis dès la période pré-conceptionnelle au Bénin.

La recherche découlant de la DOHaD est en expansion partout dans le monde, y compris en ASS, en témoignent le nombre croissant de cohortes de naissance et de cohortes pré-conceptionnelles mises en place en Afrique au cours des cinq dernières années. La cohorte mère-enfant RECIPAL-SEPSIS a permis l'évaluation de certaines hypothèses émises dans le cadre de la DOHaD en Afrique. Nous pensons avoir apporté des connaissances supplémentaires quant à l'influence de certaines expositions maternelles pendant la période pré-conceptionnelle et au début de la grossesse sur la santé et le développement du jeune enfant en Afrique. Notre travail a porté sur deux des principaux facteurs de « stress » maternels en Afrique que sont le mauvais état nutritionnel et l'existence d'infections, notamment le paludisme et la schistosomiase urinaire. D'autres facteurs tels que l'exposition à des produits chimiques (environnementaux ou médicamenteux), la composition corporelle, le régime alimentaire, les troubles métaboliques et l'environnement psychosocial ont également été associés à des conséquences à long terme sur la santé des individus et méritent d'être étudiés dans le contexte africain.

La vérification des hypothèses émises dans la DOHaD dans un cadre plus large (plus grand nombre d'individus, suivi plus long et évaluation d'un nombre plus important d'expositions maternelles et paternelles) pourrait à terme aider à définir des interventions efficaces, notamment pendant la période pré-conceptionnelle, qui permettraient une amélioration de la santé de la mère mais aussi celle de son enfant.

VIII

REFERENCES

1. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412-417. doi:10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x
2. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet Lond Engl.* 1989;2(8663):577-580.
3. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO; 2011.
4. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):322-327; quiz 466-467. doi:10.1093/ajcn/84.1.322
5. Roseboom TJ, Painter RC, van Abeelen AFM, Veenendaal MVE, de Rooij SR. Hungry in the womb: what are the consequences? Lessons from the Dutch famine. *Maturitas.* 2011;70(2):141-145. doi:10.1016/j.maturitas.2011.06.017
6. de Rooij SR, Roseboom TJ. The developmental origins of ageing: study protocol for the Dutch famine birth cohort study on ageing. *BMJ Open.* 2013;3(6). doi:10.1136/bmjopen-2013-003167
7. Kyle UG, Pichard C. The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2006;9(4):388-394. doi:10.1097/01.mco.0000232898.74415.42
8. Dauby N, Goetghebuer T, Kollmann TR, Levy J, Marchant A. Uninfected but not unaffected: chronic maternal infections during pregnancy, fetal immunity, and susceptibility to postnatal infections. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(4):330-340. doi:10.1016/S1473-3099(11)70341-3
9. Kind KL, Moore VM, Davies MJ. Diet around conception and during pregnancy--effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2006;12(5):532-541.
10. Fleming TP, Eckert JJ, Denisenko O. The Role of Maternal Nutrition During the Periconceptional Period and Its Effect on Offspring Phenotype. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1014:87-105. doi:10.1007/978-3-319-62414-3_5
11. Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2005;16(1):189-194. doi:10.1681/ASN.2004060474
12. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels & Trends in Child Mortality: Report 2018, Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. United Nations Children's Fund, New York, 2018.
13. Katz J, Lee ACC, Kozuki N, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet Lond Engl.* 2013;382(9890):417-425. doi:10.1016/S0140-6736(13)60993-9
14. Beaglehole R, Yach D. Globalisation and the prevention and control of non-communicable disease: the neglected chronic diseases of adults. *Lancet Lond Engl.* 2003;362(9387):903-908. doi:10.1016/S0140-6736(03)14335-8
15. World Health Organization. Preventing chronic disease: a vital investment. WHO; Geneva, Switzerland: 2005.
16. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10132):1842-1852. doi:10.1016/S0140-6736(18)30312-X

17. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10132):1830-1841. doi:10.1016/S0140-6736(18)30311-8
18. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet Lond Engl.* 1986;1(8489):1077-1081. doi:10.1016/s0140-6736(86)91340-1
19. Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med.* 1977;31(2):91-95. doi:10.1136/jech.31.2.91
20. Barker DJP. Programming the baby. Mothers, babies and health in later life. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1998 : 13–42.
21. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* 1992;35(7):595-601.
22. Joseph KS, Kramer MS. Review of the evidence on fetal and early childhood antecedents of adult chronic disease. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):158-174. doi:10.1093/oxfordjournals.epirev.a017923
23. Leon DA, Lithell HO, Vågerö D, et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ.* 1998;317(7153):241-245. doi:10.1136/bmj.317.7153.241
24. Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *BMJ.* 1997;315(7105):396-400. doi:10.1136/bmj.315.7105.396
25. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82(8):485-491. doi:10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001
26. Lucas A, Morley R, Isaacs E. Nutrition and mental development. *Nutr Rev.* 2001;59(8 Pt 2):S24-32; discussion S32-33. doi:10.1111/j.1753-4887.2001.tb05499.x
27. Gluckman PD, Hanson MA, Bateson P, et al. Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9675):1654-1657. doi:10.1016/S0140-6736(09)60234-8
28. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2016;17(2):95-107. doi:10.1111/obr.12334
29. Botton J, Heude B, Maccario J, Ducimetière P, Charles M-A, FLVS Study Group. Postnatal weight and height growth velocities at different ages between birth and 5 y and body composition in adolescent boys and girls. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1760-1768. doi:10.1093/ajcn/87.6.1760
30. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG. Predictive adaptive responses and human evolution. *Trends Ecol Evol.* 2005;20(10):527-533. doi:10.1016/j.tree.2005.08.001
31. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet Lond Engl.* 1993;341(8850):938-941. doi:10.1016/0140-6736(93)91224-a
32. Kensara OA, Wootton SA, Phillips DI, et al. Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and

- anthropometric methods in older Englishmen. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):980-987. doi:10.1093/ajcn/82.5.980
33. Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent.* 2010;19(2):87-98. doi:10.1159/000273066
 34. Tarry-Adkins JL, Chen J-H, Jones RH, Smith NH, Ozanne SE. Poor maternal nutrition leads to alterations in oxidative stress, antioxidant defense capacity, and markers of fibrosis in rat islets: potential underlying mechanisms for development of the diabetic phenotype in later life. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2010;24(8):2762-2771. doi:10.1096/fj.10-156075
 35. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature.* 2004;430(6998):419-421. doi:10.1038/nature02725
 36. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27(2):248-253. doi:10.1097/MOP.0000000000000191
 37. Mamun AA, O'Callaghan MJ, Williams GM, Najman JM. Maternal smoking during pregnancy predicts adult offspring cardiovascular risk factors - evidence from a community-based large birth cohort study. *PLoS One.* 2012;7(7):e41106. doi:10.1371/journal.pone.0041106
 38. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest.* 1998;101(10):2174-2181. doi:10.1172/JCI1567
 39. Lindsay RS, Lindsay RM, Waddell BJ, Seckl JR. Prenatal glucocorticoid exposure leads to offspring hyperglycaemia in the rat: studies with the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *Diabetologia.* 1996;39(11):1299-1305.
 40. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med.* 2008;359(1):61-73. doi:10.1056/NEJMra0708473
 41. Martin-Gronert MS, Ozanne SE. Mechanisms underlying the developmental origins of disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(2):85-92. doi:10.1007/s11154-012-9210-z
 42. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2003;33 Suppl:245-254. doi:10.1038/ng1089
 43. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(44):17046-17049. doi:10.1073/pnas.0806560105
 44. Doak CM, Adair LS, Bentley M, Monteiro C, Popkin BM. The dual burden household and the nutrition transition paradox. *Int J Obes.* 2005;29(1):129-136. doi:10.1038/sj.ijo.0802824
 45. Popkin BM. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(2):289-298. doi:10.1093/ajcn/84.1.289
 46. Duran P, Caballero B, de Onis M. The association between stunting and overweight in Latin American and Caribbean preschool children. *Food Nutr Bull.* 2006;27(4):300-305. doi:10.1177/156482650602700403

47. Doak C, Adair L, Bentley M, Fengying Z, Popkin B. The underweight/overweight household: an exploration of household sociodemographic and dietary factors in China. *Public Health Nutr.* 2002;5(1A):215-221. doi:10.1079/PHN2001296
48. Adair LS, Cole TJ. Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2003;41(3):451-456. doi:10.1161/01.HYP.0000054212.23528.B2
49. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CHD, et al. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med.* 2004;350(9):865-875. doi:10.1056/NEJMoa035698
50. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation.* 2002;105(9):1088-1092.
51. Corvalán C, Gregory CO, Ramirez-Zea M, Martorell R, Stein AD. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. *Int J Epidemiol.* 2007;36(3):550-557. doi:10.1093/ije/dym010
52. Mendez MA, Monteiro CA, Popkin BM. Overweight exceeds underweight among women in most developing countries. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(3):714-721. doi:10.1093/ajcn/81.3.714
53. Lartey A. Maternal and child nutrition in Sub-Saharan Africa: challenges and interventions. *Proc Nutr Soc.* 2008;67(1):105-108. doi:10.1017/S0029665108006083
54. Lindsay KL, Gibney ER, McAuliffe FM. Maternal nutrition among women from Sub-Saharan Africa, with a focus on Nigeria, and potential implications for pregnancy outcomes among immigrant populations in developed countries. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* 2012;25(6):534-546. doi:10.1111/j.1365-277X.2012.01253.x
55. Garenne M. Trends in Nutritional Status of Adult Women in Sub-Saharan Africa. DHS Comparative Reports No. 27. 2011;Calverton, Maryland, USA: ICF Macro.
56. Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, Loudon ED, Schaffer JE, Moley KH. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology.* 2010;151(8):4039-4046. doi:10.1210/en.2010-0098
57. Watkins AJ, Wilkins A, Cunningham C, et al. Low protein diet fed exclusively during mouse oocyte maturation leads to behavioural and cardiovascular abnormalities in offspring. *J Physiol.* 2008;586(8):2231-2244. doi:10.1113/jphysiol.2007.149229
58. Watkins AJ, Ursell E, Panton R, et al. Adaptive responses by mouse early embryos to maternal diet protect fetal growth but predispose to adult onset disease. *Biol Reprod.* 2008;78(2):299-306. doi:10.1095/biolreprod.107.064220
59. Kwong WY, Wild AE, Roberts P, Willis AC, Fleming TP. Maternal undernutrition during the preimplantation period of rat development causes blastocyst abnormalities and programming of postnatal hypertension. *Dev Camb Engl.* 2000;127(19):4195-4202.
60. Gardner DS, Pearce S, Dandrea J, et al. Peri-implantation undernutrition programs blunted angiotensin II evoked baroreflex responses in young adult sheep. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2004;43(6):1290-1296. doi:10.1161/01.HYP.0000126991.67203.7b
61. Hernandez CE, Harding JE, Oliver MH, Bloomfield FH, Held SDE, Matthews LR. Effects of litter size, sex and periconceptional ewe nutrition on side preference and cognitive flexibility in the offspring. *Behav Brain Res.* 2009;204(1):82-87. doi:10.1016/j.bbr.2009.05.019

62. Todd SE, Oliver MH, Jaquiery AL, Bloomfield FH, Harding JE. Periconceptional undernutrition of ewes impairs glucose tolerance in their adult offspring. *Pediatr Res*. 2009;65(4):409-413. doi:10.1203/PDR.0b013e3181975efa
63. Torrens C, Snelling TH, Chau R, et al. Effects of pre- and periconceptional undernutrition on arterial function in adult female sheep are vascular bed dependent. *Exp Physiol*. 2009;94(9):1024-1033. doi:10.1113/expphysiol.2009.047340
64. Denisenko O, Lucas ES, Sun C, et al. Regulation of ribosomal RNA expression across the lifespan is fine-tuned by maternal diet before implantation. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859(7):906-913. doi:10.1016/j.bbagr.2016.04.001
65. Holland ML, Lowe R, Caton PW, et al. Early-life nutrition modulates the epigenetic state of specific rDNA genetic variants in mice. *Science*. 2016;353(6298):495-498. doi:10.1126/science.aaf7040
66. Moore SE, Cole TJ, Poskitt EM, et al. Season of birth predicts mortality in rural Gambia. *Nature*. 1997;388(6641):434. doi:10.1038/41245
67. Waterland RA, Kellermayer R, Laritsky E, et al. Season of conception in rural gambia affects DNA methylation at putative human metastable epialleles. *PLoS Genet*. 2010;6(12):e1001252. doi:10.1371/journal.pgen.1001252
68. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun*. 2014;5:3746. doi:10.1038/ncomms4746
69. Huynh B-T, Cottrell G, Cot M, Briand V. Burden of malaria in early pregnancy: a neglected problem? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;60(4):598-604. doi:10.1093/cid/ciu848
70. Accrombessi M, Fievet N, Yovo E, et al. Prevalence and Associated Risk Factors of Malaria in the First Trimester of Pregnancy: A Preconceptional Cohort Study in Benin. *J Infect Dis*. 2018;217(8):1309-1317. doi:10.1093/infdis/jiy009
71. Adegnika AA, Ramharter M, Agnandji ST, et al. Epidemiology of parasitic co-infections during pregnancy in Lambaréné, Gabon. *Trop Med Int Health TM IH*. 2010;15(10):1204-1209. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02598.x
72. WHO. World malaria report 2018. Geneva: World Health Organization, 2018.
73. Dellicour S, Tatem AJ, Guerra CA, Snow RW, ter Kuile FO. Quantifying the number of pregnancies at risk of malaria in 2007: a demographic study. *PLoS Med*. 2010;7(1):e1000221. doi:10.1371/journal.pmed.1000221
74. Le Port A, Watier L, Cottrell G, et al. Infections in infants during the first 12 months of life: role of placental malaria and environmental factors. *PloS One*. 2011;6(11):e27516. doi:10.1371/journal.pone.0027516
75. Rachas A, Le Port A, Cottrell G, et al. Placental malaria is associated with increased risk of nonmalaria infection during the first 18 months of life in a Beninese population. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;55(5):672-678. doi:10.1093/cid/cis490
76. Brooker S, Hotez PJ, Bundy DAP. Hookworm-related anaemia among pregnant women: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(9):e291. doi:10.1371/journal.pntd.0000291

77. Straubinger K, Paul S, Prazeres da Costa O, et al. Maternal immune response to helminth infection during pregnancy determines offspring susceptibility to allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(6):1271-1279.e10. doi:10.1016/j.jaci.2014.05.034
78. Friedman JF, Mital P, Kanzaria HK, Olds GR, Kurtis JD. Schistosomiasis and pregnancy. *Trends Parasitol*. 2007;23(4):159-164. doi:10.1016/j.pt.2007.02.006
79. King CL, Malhotra I, Mungai P, et al. B cell sensitization to helminthic infection develops in utero in humans. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1998;160(7):3578-3584.
80. Gbédandé K, Varani S, Ibitokou S, et al. Malaria modifies neonatal and early-life toll-like receptor cytokine responses. *Infect Immun*. 2013;81(8):2686-2696. doi:10.1128/IAI.00237-13
81. Tweyongyere R, Naniima P, Mawa PA, et al. Effect of maternal *Schistosoma mansoni* infection and praziquantel treatment during pregnancy on *Schistosoma mansoni* infection and immune responsiveness among offspring at age five years. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(10):e2501. doi:10.1371/journal.pntd.0002501
82. Carrera JM, Mandruzzato GP, Maeda K. Ultrasound and Fetal growth. 2001. The Parthenon Publishing Group Inc. 2001.
83. Lausman A, Kingdom J, MATERNAL FETAL MEDICINE COMMITTEE. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2013;35(8):741-748. doi:10.1016/S1701-2163(15)30865-3
84. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med*. 1985;312(2):82-90. doi:10.1056/NEJM198501103120204
85. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1072-1077. doi:10.1542/peds.2008-3288
86. Agbota G, Accrombessi M, Cottrell G, et al. Increased Risk of Malaria During the First Year of Life in Small-for-Gestational-Age Infants: A Longitudinal Study in Benin. *J Infect Dis*. 2019;219(10):1642-1651. doi:10.1093/infdis/jiy699
87. Irving RJ, Belton NR, Elton RA, Walker BR. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet Lond Engl*. 2000;355(9221):2135-2136. doi:10.1016/S0140-6736(00)02384-9
88. Rossi P, Tauzin L, Marchand E, Boussuges A, Gaudart J, Frances Y. Respective roles of preterm birth and fetal growth restriction in blood pressure and arterial stiffness in adolescence. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2011;48(5):520-522. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.08.004
89. Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, Cartar L, Borawski E, Klein N. Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2002;346(3):149-157. doi:10.1056/NEJMoa010856
90. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011;127(4):e883-891. doi:10.1542/peds.2010-2442
91. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1987;65(5):663-737.
92. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):1592S-1596S. doi:10.1093/jn/133.5.1592S

93. Salafia CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):236-256.
94. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(3):161-165. doi:10.1053/j.semperi.2008.02.004
95. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40(4):723-729.
96. Accrombessi M, Zeitlin J, Massougbojji A, Cot M, Briand V. What Do We Know about Risk Factors for Fetal Growth Restriction in Africa at the Time of Sustainable Development Goals? A Scoping Review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(2):184-196. doi:10.1111/ppe.12433
97. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288-300. doi:10.1016/j.ajog.2010.08.055
98. Hemachandra AH, Klebanoff MA. Use of serial ultrasound to identify periods of fetal growth restriction in relation to neonatal anthropometry. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc.* 2006;18(6):791-797. doi:10.1002/ajhb.20552
99. Gaillard R, Steegers EA, de Jongste JC, Hofman A, Jaddoe VW. Tracking of fetal growth characteristics during different trimesters and the risks of adverse birth outcomes. *Int J Epidemiol.* 2014;43(4):1140-1153. doi:10.1093/ije/dyu036
100. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul.* 2000;34(1):33-36.
101. Altman DG, Hytten FE. Intrauterine growth retardation: let's be clear about it. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(10):1127-1132.
102. Le Meaux JP, Tsatsaris T. Le retard de croissance intra-utérin. Aspects cliniques et fondamentaux. 1ère édition. Elsevier Masson 2012;1:3–7.
103. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Lond Engl.* 2014;384(9946):869-879. doi:10.1016/S0140-6736(14)61490-2
104. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220. doi:10.1371/journal.pmed.1002220
105. United Nations Administrative Committee on Coordination; Sub-Committee on Nutrition (ACC/SCN). Sixth report on the world nutrition situation: Progress in nutrition. Geneva; 2010.
106. World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development, Geneva: World Health Organization, 2006. [Accessed 17 August 2017]. Available at: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/.
107. World Health Organization. Nutrition Landscape Information System (NLIS) country profile indicators: interpretation guide. WHO, Geneva, 2010.
108. UNICEF. State of the World's Children 2010. New York: UNICEF.

109. 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.
110. United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization, The World Bank. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2013 Edition of the Joint Child Malnutrition Estimates. Geneva: World Health Organization; 2013.
111. Danaei G, Andrews KG, Sudfeld CR, et al. Risk Factors for Childhood Stunting in 137 Developing Countries: A Comparative Risk Assessment Analysis at Global, Regional, and Country Levels. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002164. doi:10.1371/journal.pmed.1002164
112. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet Lond Engl.* 2013;382(9890):427-451. doi:10.1016/S0140-6736(13)60937-X
113. 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). doi:10.3390/ijerph14080863
114. Akombi BJ, Agho KE, Hall JJ, Merom D, Astell-Burt T, Renzaho AMN. Stunting and severe stunting among children under-5 years in Nigeria: A multilevel analysis. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):15. doi:10.1186/s12887-016-0770-z
115. Adekanmbi VT, Kayode GA, Uthman OA. Individual and contextual factors associated with childhood stunting in Nigeria: a multilevel analysis. *Matern Child Nutr.* 2013;9(2):244-259. doi:10.1111/j.1740-8709.2011.00361.x
116. Demilew YM, Abie DD. Undernutrition and associated factors among 24-36-month-old children in slum areas of Bahir Dar city, Ethiopia. *Int J Gen Med.* 2017;10:79-86. doi:10.2147/IJGM.S126241
117. Yisak H, Gobena T, Mesfin F. Prevalence and risk factors for under nutrition among children under five at Haramaya district, Eastern Ethiopia. *BMC Pediatr.* 2015;15:212. doi:10.1186/s12887-015-0535-0
118. Chirande L, Charwe D, Mbwana H, et al. Determinants of stunting and severe stunting among under-fives in Tanzania: evidence from the 2010 cross-sectional household survey. *BMC Pediatr.* 2015;15:165. doi:10.1186/s12887-015-0482-9
119. Asfaw M, Wondaferash M, Taha M, Dube L. Prevalence of undernutrition and associated factors among children aged between six to fifty nine months in Bule Hora district, South Ethiopia. *BMC Public Health.* 2015;15:41. doi:10.1186/s12889-015-1370-9
120. Fekadu Y, Mesfin A, Haile D, Stoecker BJ. Factors associated with nutritional status of infants and young children in Somali Region, Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2015;15:846. doi:10.1186/s12889-015-2190-7
121. Nordang S, Shoo T, Holmboe-Ottesen G, Kinabo J, Wandel M. Women's work in farming, child feeding practices and nutritional status among under-five children in rural Rukwa, Tanzania. *Br J Nutr.* 2015;114(10):1594-1603. doi:10.1017/S0007114515003116
122. Nagahori C, Tchuani JP, Yamauchi T. Factors associated with nutritional status in children aged 5-24 months in the Republic of Cameroon. *Nurs Health Sci.* 2015;17(2):229-235. doi:10.1111/nhs.12176

123. Akombi BJ, Agho KE, Merom D, Hall JJ, Renzaho AM. Multilevel Analysis of Factors Associated with Wasting and Underweight among Children Under-Five Years in Nigeria. *Nutrients*. 2017;9(1). doi:10.3390/nu9010044
124. Beiersmann C, Bermejo Lorenzo J, Bountogo M, et al. Malnutrition determinants in young children from Burkina Faso. *J Trop Pediatr*. 2013;59(5):372-379. doi:10.1093/tropej/fmt037
125. de Onis M, Dewey KG, Borghi E, et al. The World Health Organization's global target for reducing childhood stunting by 2025: rationale and proposed actions. *Matern Child Nutr*. 2013;9 Suppl 2:6-26. doi:10.1111/mcn.12075
126. Black MM, Walker SP, Fernald LCH, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10064):77-90. doi:10.1016/S0140-6736(16)31389-7
127. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet Lond Engl*. 2007;369(9555):60-70. doi:10.1016/S0140-6736(07)60032-4
128. Fischer Walker CL, Lamberti L, Adair L, et al. Does childhood diarrhea influence cognition beyond the diarrhea-stunting pathway? *PloS One*. 2012;7(10):e47908. doi:10.1371/journal.pone.0047908
129. Adair LS, Fall CHD, Osmond C, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet Lond Engl*. 2013;382(9891):525-534. doi:10.1016/S0140-6736(13)60103-8
130. Richter LM, Victora CG, Hallal PC, et al. Cohort profile: the consortium of health-orientated research in transitioning societies. *Int J Epidemiol*. 2012;41(3):621-626. doi:10.1093/ije/dyq251
131. World Health Organization, World Bank. World report on disability. Geneva, World Health Organization, 2011.
132. Fox SE, Levitt P, Nelson CA. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Dev*. 2010;81(1):28-40. doi:10.1111/j.1467-8624.2009.01380.x
133. Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Kulikova S, Poupon C, Hüppi PS, Hertz-Pannier L. The early development of brain white matter: a review of imaging studies in fetuses, newborns and infants. *Neuroscience*. 2014;276:48-71. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.12.044
134. Stiles J, Jernigan TL. The basics of brain development. *Neuropsychol Rev*. 2010;20(4):327-348. doi:10.1007/s11065-010-9148-4
135. Brown TT, Jernigan TL. Brain development during the preschool years. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(4):313-333. doi:10.1007/s11065-012-9214-1
136. Mullen EM. Mullen Scales of Early Learning: AGS Edition. American Guidance Service: Circle Pines, MN, 1995.
137. Koura KG, Boivin MJ, Davidson LL, et al. Usefulness of child development assessments for low-resource settings in francophone Africa. *J Dev Behav Pediatr JDBP*. 2013;34(7):486-493. doi:10.1097/DBP.0b013e31829d211c

138. Maulik PK, Darmstadt GL. Childhood disability in low- and middle-income countries: overview of screening, prevention, services, legislation, and epidemiology. *Pediatrics*. 2007;120 Suppl 1:S1-55. doi:10.1542/peds.2007-0043B
139. United Nations Children's Fund. Monitoring disability in developing countries: results from the multiple cluster survey. New York, United Nations Children's Fund and University of Wisconsin, 2008.
140. Durkin M. The epidemiology of developmental disabilities in low-income countries. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(3):206-211. doi:10.1002/mrdd.10039
141. Fernandes M, Stein A, Newton CR, et al. The INTERGROWTH-21st Project Neurodevelopment Package: a novel method for the multi-dimensional assessment of neurodevelopment in pre-school age children. *PLoS One*. 2014;9(11):e113360. doi:10.1371/journal.pone.0113360
142. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the "First 1000 Days." *J Pediatr*. 2016;175:16-21. doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.013
143. Krebs NF, Miller LV, Hambidge KM. Zinc deficiency in infants and children: a review of its complex and synergistic interactions. *Paediatr Int Child Health*. 2014;34(4):279-288. doi:10.1179/2046905514Y.0000000151
144. Krebs NF, Lozoff B, Georgieff MK. Neurodevelopment: The Impact of Nutrition and Inflammation During Infancy in Low-Resource Settings. *Pediatrics*. 2017;139(Suppl 1):S50-S58. doi:10.1542/peds.2016-2828G
145. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S101-111; discussion S112-115. doi:10.1177/15648265080292S114
146. Scholl TO. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutr Rev*. 2011;69 Suppl 1:S23-29. doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00429.x
147. McGregor IA. Epidemiology, malaria and pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*. 1984;33(4):517-525.
148. Pasvol G, Weatherall DJ, Wilson RJ. Effects of foetal haemoglobin on susceptibility of red cells to *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 1977;270(5633):171-173.
149. Borgella S, Fievet N, Huynh B-T, et al. Impact of pregnancy-associated malaria on infant malaria infection in southern Benin. *PLoS One*. 2013;8(11):e80624. doi:10.1371/journal.pone.0080624
150. Schwarz NG, Adegnik AA, Breitling LP, et al. Placental malaria increases malaria risk in the first 30 months of life. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008;47(8):1017-1025. doi:10.1086/591968
151. Ndibazza J, Webb EL, Lule S, et al. Associations Between Maternal Helminth and Malaria Infections in Pregnancy and Clinical Malaria in the Offspring: A Birth Cohort in Entebbe, Uganda. *J Infect Dis*. 2013;208(12):2007-2016. doi:10.1093/infdis/jit397
152. Le Hesran JY, Cot M, Personne P, et al. Maternal placental infection with *Plasmodium falciparum* and malaria morbidity during the first 2 years of life. *Am J Epidemiol*. 1997;146(10):826-831.
153. Bardají A, Sigauque B, Sanz S, et al. Impact of malaria at the end of pregnancy on infant mortality and morbidity. *J Infect Dis*. 2011;203(5):691-699. doi:10.1093/infdis/jiq049

154. Mutabingwa TK, Bolla MC, Li J-L, et al. Maternal malaria and gravidity interact to modify infant susceptibility to malaria. *PLoS Med.* 2005;2(12):e407. doi:10.1371/journal.pmed.0020407
155. Fievet N, Varani S, Ibitokou S, et al. Plasmodium falciparum exposure in utero, maternal age and parity influence the innate activation of foetal antigen presenting cells. *Malar J.* 2009;8:251. doi:10.1186/1475-2875-8-251
156. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2001. [Accessed 14 June 2019]. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf.
157. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. WHO, Geneva, 2015.
158. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444-454. doi:10.1017/S1368980008002401
159. Jacob EA. Hematological differences in newborn and aging: a review study. *Hematol Transfusion Int J* 2016;3(3):00067.
160. Lichtman MA, Kaushansky K, Prchal JT, Levi MM, Burns LJ, Armitage J. *Williams Manual of Hematology, Ninth Edition*. USA: McGraw-Hill Education; 2017, 720 p.
161. Goossen LH. Pediatric and geriatric hematology. In: *Hematology: Clinical Principles and Applications*. Elsevier Health Sciences; 2013, 526-540 p.
162. Asobayire FS, Adou P, Davidsson L, Cook JD, Hurrell RF. Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalences of malaria and other infections: a study in Côte d'Ivoire. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(6):776-782. doi:10.1093/ajcn/74.6.776
163. Ouédraogo S, Bodeau-Livinec F, Briand V, et al. Malaria and gravidity interact to modify maternal haemoglobin concentrations during pregnancy. *Malar J.* 2012;11:348. doi:10.1186/1475-2875-11-348
164. Desai MR, Terlouw DJ, Kwena AM, et al. Factors associated with hemoglobin concentrations in pre-school children in Western Kenya: cross-sectional studies. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(1):47-59.
165. Tine RCK, Ndiaye M, Hansson HH, et al. The association between malaria parasitaemia, erythrocyte polymorphisms, malnutrition and anaemia in children less than 10 years in Senegal: a case control study. *BMC Res Notes.* 2012;5:565. doi:10.1186/1756-0500-5-565
166. Righetti AA, Koua A-YG, Adiossan LG, et al. Etiology of anemia among infants, school-aged children, and young non-pregnant women in different settings of South-Central Cote d'Ivoire. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(3):425-434. doi:10.4269/ajtmh.2012.11-0788
167. Magalhães RJS, Clements ACA. Mapping the risk of anaemia in preschool-age children: the contribution of malnutrition, malaria, and helminth infections in West Africa. *PLoS Med.* 2011;8(6):e1000438. doi:10.1371/journal.pmed.1000438
168. World Health Organization. International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM), Volume 2, 5th edition, 2016. [Accessed 12 June 2019]. Available at: https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2016.pdf.

169. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9966):430-440. doi:10.1016/S0140-6736(14)61698-6
170. Qazi S, Aboubaker S, MacLean R, et al. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. Development of the integrated Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea. *Arch Dis Child.* 2015;100 Suppl 1:S23-28. doi:10.1136/archdischild-2013-305429
171. Campbell H, Nair H. Child pneumonia at a time of epidemiological transition. *Lancet Glob Health.* 2015;3(2):e65-66. doi:10.1016/S2214-109X(14)70308-0
172. McAllister DA, Liu L, Shi T, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2019;7(1):e47-e57. doi:10.1016/S2214-109X(18)30408-X
173. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatr Radiol.* 2017;47(11):1392-1398. doi:10.1007/s00247-017-3827-8
174. Chisti MJ, Tebruegge M, La Vincente S, Graham SM, Duke T. Pneumonia in severely malnourished children in developing countries - mortality risk, aetiology and validity of WHO clinical signs: a systematic review. *Trop Med Int Health TM IH.* 2009;14(10):1173-1189. doi:10.1111/j.1365-3156.2009.02364.x
175. Rice AL, Sacco L, Hyder A, Black RE. Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bull World Health Organ.* 2000;78(10):1207-1221.
176. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet Lond Engl.* 2000;355(9202):451-455.
177. Lamberti LM, Zakarija-Grković I, Fischer Walker CL, et al. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13 Suppl 3:S18. doi:10.1186/1471-2458-13-S3-S18
178. Sonogo M, Pellegrin MC, Becker G, Lazzerini M. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS One.* 2015;10(1):e0116380. doi:10.1371/journal.pone.0116380
179. Bruce NG, Dherani MK, Das JK, et al. Control of household air pollution for child survival: estimates for intervention impacts. *BMC Public Health.* 2013;13 Suppl 3:S8. doi:10.1186/1471-2458-13-S3-S8
180. Dherani M, Pope D, Mascarenhas M, Smith KR, Weber M, Bruce N. Indoor air pollution from unprocessed solid fuel use and pneumonia risk in children aged under five years: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ.* 2008;86(5):390-398C. doi:10.2471/blt.07.044529
181. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2010;65(1):14-20. doi:10.1136/thx.2008.112136
182. Edmond K, Scott S, Korczak V, et al. Long term sequelae from childhood pneumonia; systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(2):e31239. doi:10.1371/journal.pone.0031239

183. Theodoratou E, Johnson S, Jhass A, et al. The effect of Haemophilus influenzae type b and pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia incidence, severe morbidity and mortality. *Int J Epidemiol.* 2010;39 Suppl 1:i172-185. doi:10.1093/ije/dyq033
184. Hansen J, Black S, Shinefield H, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(9):779-781. doi:10.1097/01.inf.0000232706.35674.2f
185. Cutts FT, Zaman SMA, Enwere G, et al. Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2005;365(9465):1139-1146. doi:10.1016/S0140-6736(05)71876-6
186. World Health Organization. Diarrhoeal disease. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>. Accessed June 14, 2019.
187. Podewils LJ, Mintz ED, Nataro JP, Parashar UD. Acute, infectious diarrhea among children in developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004;15(3):155-168.
188. Zodpey SP, Deshpande SG, Ughade SN, Hinge AV, Shirikhande SN. Risk factors for development of dehydration in children aged under five who have acute watery diarrhoea: a case-control study. *Public Health.* 1998;112(4):233-236.
189. Wardlaw T, Salama P, Brocklehurst C, Chopra M, Mason E. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. *Lancet Lond Engl.* 2010;375(9718):870-872. doi:10.1016/S0140-6736(09)61798-0
190. Santosham M, Chandran A, Fitzwater S, Fischer-Walker C, Baqui AH, Black R. Progress and barriers for the control of diarrhoeal disease. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9734):63-67. doi:10.1016/S0140-6736(10)60356-X
191. Akogbeto M, Modiano D, Bosman A. Malaria transmission in the lagoon area of Cotonou, Benin. *Parassitologia.* 1992;34(1-3):147-154.
192. Djènontin A, Bio-Bangana S, Moiroux N, et al. Culicidae diversity, malaria transmission and insecticide resistance alleles in malaria vectors in Ouidah-Kpomasse-Tori district from Benin (West Africa): A pre-intervention study. *Parasit Vectors.* 2010;3:83. doi:10.1186/1756-3305-3-83
193. Onzo-Aboki A, Ibikounlé M, Boko PM, et al. Human schistosomiasis in Benin: Countrywide evidence of Schistosoma haematobium predominance. *Acta Trop.* 2019;191:185-197. doi:10.1016/j.actatropica.2019.01.004
194. Lohman T, Roche A, Martorell R (eds). Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics, 1998.
195. Mischlinger J, Pitzinger P, Veletzky L, et al. Validity and reliability of methods to microscopically detect and quantify malaria parasitaemia. *Trop Med Int Health TM IH.* 2018;23(9):980-991. doi:10.1111/tmi.13124
196. Peters PA, Warren KS, Mahmoud AA. Rapid, accurate quantification of schistosome eggs via nuclepore filters. *J Parasitol.* 1976;62(1):154-155.
197. Erhardt JG, Estes JE, Pfeiffer CM, Biesalski HK, Craft NE. Combined measurement of ferritin, soluble transferrin receptor, retinol binding protein, and C-reactive protein by an inexpensive,

- sensitive, and simple sandwich enzyme-linked immunosorbent assay technique. *J Nutr.* 2004;134(11):3127-3132. doi:10.1093/jn/134.11.3127
198. Padonou G, Le Port A, Cottrell G, et al. Factors associated with growth patterns from birth to 18 months in a Beninese cohort of children. *Acta Trop.* 2014;135:1-9. doi:10.1016/j.actatropica.2014.03.005
 199. Kalanda BF, van Buuren S, Verhoeff FH, Brabin BJ. Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F161-165. doi:10.1136/adc.2004.054650
 200. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2013;26(3):222-225. doi:10.3109/14767058.2012.715006
 201. Lee ACC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e26-36. doi:10.1016/S2214-109X(13)70006-8
 202. Vik T, Vatten L, Markestad T, Ahlsten G, Jacobsen G, Bakketeig LS. Morbidity during the first year of life in small for gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(1):F33-37.
 203. Á Rogvi R, Forman JL, Greisen G. Prematurity, smallness-for-gestational age and later hospital admissions: a nation-wide registry study. *Early Hum Dev.* 2015;91(5):299-306. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.02.010
 204. Schmiegelow C, Scheike T, Oesterholt M, et al. Development of a fetal weight chart using serial trans-abdominal ultrasound in an East African population: a longitudinal observational study. *PLoS One.* 2012;7(9):e44773. doi:10.1371/journal.pone.0044773
 205. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1025-1036. doi:10.1016/S2213-8587(16)30217-0
 206. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26 Suppl 1:285-301. doi:10.1111/j.1365-3016.2012.01281.x
 207. Woo Baidal JA, Locks LM, Cheng ER, Blake-Lamb TL, Perkins ME, Taveras EM. Risk Factors for Childhood Obesity in the First 1,000 Days: A Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2016;50(6):761-779. doi:10.1016/j.amepre.2015.11.012
 208. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet Lond Engl.* 1989;2(8663):577-580.
 209. Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ.* 1993;307(6918):1519-1524.
 210. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012;70(1):3-21. doi:10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x
 211. Abrahams Z, McHiza Z, Steyn NP. Diet and mortality rates in Sub-Saharan Africa: stages in the nutrition transition. *BMC Public Health.* 2011;11:801. doi:10.1186/1471-2458-11-801

212. Gayathri R, Ruchi V, Mohan V. Impact of Nutrition Transition and Resulting Morbidities on Economic and Human Development. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(5):452-460. doi:10.2174/1573399812666160901095534
213. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(4):e61627. doi:10.1371/journal.pone.0061627
214. Chico RM, Mayaud P, Ariti C, Mabey D, Ronsmans C, Chandramohan D. Prevalence of malaria and sexually transmitted and reproductive tract infections in pregnancy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *JAMA.* 2012;307(19):2079-2086. doi:10.1001/jama.2012.3428
215. Accrombessi M, Yovo E, Fievet N, et al. Effects of Malaria in the First Trimester of Pregnancy on Poor Maternal and Birth Outcomes in Benin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* December 2018. doi:10.1093/cid/ciy1073
216. Mombo-Ngoma G, Honkpehedji J, Basra A, et al. Urogenital schistosomiasis during pregnancy is associated with low birth weight delivery: analysis of a prospective cohort of pregnant women and their offspring in Gabon. *Int J Parasitol.* 2017;47(1):69-74. doi:10.1016/j.ijpara.2016.11.001
217. Wachs TD, Georgieff M, Cusick S, McEwen BS. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience, and psychological research. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1308:89-106. doi:10.1111/nyas.12314
218. Jensen ET, van der Burg JW, O'Shea TM, et al. The Relationship of Maternal Prepregnancy Body Mass Index and Pregnancy Weight Gain to Neurocognitive Function at Age 10 Years among Children Born Extremely Preterm. *J Pediatr.* 2017;187:50-57.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2017.02.064
219. Huang L, Yu X, Keim S, Li L, Zhang L, Zhang J. Maternal prepregnancy obesity and child neurodevelopment in the Collaborative Perinatal Project. *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):783-792. doi:10.1093/ije/dyu030
220. Basatemur E, Gardiner J, Williams C, Melhuish E, Barnes J, Sutcliffe A. Maternal prepregnancy BMI and child cognition: a longitudinal cohort study. *Pediatrics.* 2013;131(1):56-63. doi:10.1542/peds.2012-0788
221. Craig WY, Palomaki GE, Neveux LM, Haddow JE. Maternal Body Mass Index during Pregnancy and Offspring Neurocognitive Development. *Obstet Med.* 2013;6(1):20-25. doi:10.1177/1753495X12472643
222. Bitta M, Kariuki SM, Abubakar A, Newton CRJC. Burden of neurodevelopmental disorders in low and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Wellcome Open Res.* 2017;2:121. doi:10.12688/wellcomeopenres.13540.3
223. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics.* 2011;127(6):1034-1042. doi:10.1542/peds.2010-2989
224. Rando OJ. Daddy issues: paternal effects on phenotype. *Cell.* 2012;151(4):702-708. doi:10.1016/j.cell.2012.10.020
225. Borghol N, Suderman M, McArdle W, et al. Associations with early-life socio-economic position in adult DNA methylation. *Int J Epidemiol.* 2012;41(1):62-74. doi:10.1093/ije/dyr147
226. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Health Dis.* 2010;1(1):6-18. doi:10.1017/S2040174409990171

227. Charles M-A, Delpierre C, Bréant B. Le concept des origines développementales de la santé: Évolution sur trois décennies. *Med Sci Paris*. 2016;32(1):15-20.
228. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971;49(4):509-538.
229. Detels R. and Breslow L. "Current scope and concerns in public health." In R. Detels, W. W. Holland, J. McEwen, and G. Omenn, eds., Oxford textbook of public health. New York: Oxford University Press, 1997, Volume 1: The scope of public health. 3rd ed. Pp. 3–17.
230. Nabel EG, Stevens S, Smith R. Combating chronic disease in developing countries. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9680):2004-2006. doi:10.1016/S0140-6736(09)61074-6
231. World Health Organization. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: World Health Organization; 2008.
232. Young F, Critchley JA, Johnstone LK, Unwin NC. A review of co-morbidity between infectious and chronic disease in Sub Saharan Africa: TB and diabetes mellitus, HIV and metabolic syndrome, and the impact of globalization. *Glob Health*. 2009;5:9. doi:10.1186/1744-8603-5-9
233. Boutayeb A. The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(3):191-199. doi:10.1016/j.trstmh.2005.07.021
234. WHO. Global defence against the infectious diseases threat. World Health Organization, Geneva, WHO/CDS/ 2003.15.
235. WHO. Reducing Risk: Promoting Health Life 2002. World Health Organization, Geneva, Annual Report.
236. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO; 2003.
237. Mattei J, Malik V, Wedick NM, et al. A symposium and workshop report from the Global Nutrition and Epidemiologic Transition Initiative: nutrition transition and the global burden of type 2 diabetes. *Br J Nutr*. 2012;108(7):1325-1335. doi:10.1017/S0007114512003200
238. Popkin BM. The shift in stages of the nutrition transition in the developing world differs from past experiences! *Public Health Nutr*. 2002;5(1A):205-214. doi:10.1079/PHN2001295
239. Steyn NP, McHiza ZJ. Obesity and the nutrition transition in Sub-Saharan Africa. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311:88-101. doi:10.1111/nyas.12433
240. Vorster HH, Kruger A, Margetts BM. The nutrition transition in Africa: can it be steered into a more positive direction? *Nutrients*. 2011;3(4):429-441. doi:10.3390/nu3040429
241. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
242. Deleuze Ntandou Bouzitou G, Fayomi B, Delisle H. [Child malnutrition and maternal overweight in same households in poor urban areas of Benin]. *Sante Montrouge Fr*. 2005;15(4):263-270.
243. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9945):766-781. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8

244. Landrigan PJ, Sly JL, Ruchirawat M, et al. Health Consequences of Environmental Exposures: Changing Global Patterns of Exposure and Disease. *Ann Glob Health*. 2016;82(1):10-19. doi:10.1016/j.aogh.2016.01.005
245. Pronczuk J, Bruné MN, Gore F. Children's environmental health in developing countries. In: Nriagu JO, editor. *Encyclopedia of Environmental Health*. Burlington: MAElsevier; 2001. p. 601–610.
246. WHO. Global Health Risks: Mortality and Burden of Disease Attributable to Selected Major Risks. Geneva, Switzerland: WHO; 2009. [Accessed July 15, 2019]. Available: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
247. World Health Organization. Burden of disease from household air pollution for 2012. WHO, Geneva; 2014. [Accessed July 15, 2019]. Available at: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/FINAL_HAP_AAP_BoD_24March2014.pdf?ua=1.
248. World Health Organization. 7 million deaths annual linked to air pollution. Geneva: WHO; 2014. [Accessed July 15, 2019]. Available at: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/databases/en/.
249. Brauer M, Amann M, Burnett RT, et al. Exposure assessment for estimation of the global burden of disease attributable to outdoor air pollution. *Environ Sci Technol*. 2012;46(2):652-660. doi:10.1021/es2025752
250. Spitz PH. *The Chemical Industry at the Millenium: Maturity, Restructuring, and Globalization*. Chemical Heritage Press; 2003, 387 p.
251. Suk WA, Ahanchian H, Asante KA, et al. Environmental Pollution: An Under-recognized Threat to Children's Health, Especially in Low- and Middle-Income Countries. *Environ Health Perspect*. 2016;124(3):A41-45. doi:10.1289/ehp.1510517
252. Grant K, Goldizen FC, Sly PD, et al. Health consequences of exposure to e-waste: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2013;1(6):e350-361. doi:10.1016/S2214-109X(13)70101-3
253. Heacock M, Kelly CB, Asante KA, et al. E-Waste and Harm to Vulnerable Populations: A Growing Global Problem. *Environ Health Perspect*. 2016;124(5):550-555. doi:10.1289/ehp.1509699
254. Luzardo OP, Boada LD, Carranza C, et al. Socioeconomic development as a determinant of the levels of organochlorine pesticides and PCBs in the inhabitants of Western and Central African countries. *Sci Total Environ*. 2014;497-498:97-105. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.07.124
255. Perkins DN, Brune Drisse M-N, Nxele T, Sly PD. E-waste: a global hazard. *Ann Glob Health*. 2014;80(4):286-295. doi:10.1016/j.aogh.2014.10.001
256. Bodeau-Livinec F, Glorennec P, Cot M, et al. Elevated Blood Lead Levels in Infants and Mothers in Benin and Potential Sources of Exposure. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(3). doi:10.3390/ijerph13030316
257. Guy M, Accrombessi M, Fievet N, et al. Toxics (Pb, Cd) and trace elements (Zn, Cu, Mn) in women during pregnancy and at delivery, South Benin, 2014-2015. *Environ Res*. 2018;167:198-206. doi:10.1016/j.envres.2018.06.054
258. Miller RW. How environmental hazards in childhood have been discovered: carcinogens, teratogens, neurotoxicants, and others. *Pediatrics*. 2004;113(4 Suppl):945-951.

259. Lawlor DA, Andersen A-MN, Batty GD. Birth cohort studies: past, present and future. *Int J Epidemiol.* 2009;38(4):897-902. doi:10.1093/ije/dyp240
260. Batty GD, Alves JG, Correia J, Lawlor DA. Examining life-course influences on chronic disease: the importance of birth cohort studies from low- and middle- income countries. An overview. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* 2007;40(9):1277-1286. doi:10.1590/s0100-879x2007000900015
261. Batty GD, Victoria CG, Lawlor DA. Family-based life course studies in low- and middle-income countries. In: Lawlor DA and Mishra GD editors. *Family Matters: Designing, Analysing and Understanding Family-based Studies in Life Course Epidemiology.* Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 13-38.
262. Lawlor DA, Leary S, Davey Smith G, Mishra GD. Theoretical underpinning for the use of intergenerational studies. In: Lawlor DA and Mishra GD editors. *Family Matters: Designing, Analysing and Understanding Family-based Studies in Life Course Epidemiology.* Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 13-38.
263. Richter L, Norris S, Pettifor J, Yach D, Cameron N. Cohort Profile: Mandela's children: the 1990 Birth to Twenty study in South Africa. *Int J Epidemiol.* 2007;36(3):504-511. doi:10.1093/ije/dym016
264. Brion M-JA, Lawlor DA, Matijasevich A, et al. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. *Int J Epidemiol.* 2011;40(3):670-680. doi:10.1093/ije/dyr020
265. Tollman SM, Norris SA, Berkman LF. Commentary: The value of life course epidemiology in low- and middle-income countries: an ageing perspective. *Int J Epidemiol.* 2016;45(4):997-999. doi:10.1093/ije/dyw109
266. Fall CHD, Sachdev HS, Osmond C, et al. Association between maternal age at childbirth and child and adult outcomes in the offspring: a prospective study in five low-income and middle-income countries (COHORTS collaboration). *Lancet Glob Health.* 2015;3(7):e366-377. doi:10.1016/S2214-109X(15)00038-8
267. MAL-ED Network Investigators. The MAL-ED study: a multinational and multidisciplinary approach to understand the relationship between enteric pathogens, malnutrition, gut physiology, physical growth, cognitive development, and immune responses in infants and children up to 2 years of age in resource-poor environments. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2014;59 Suppl 4:S193-206. doi:10.1093/cid/ciu653
268. Hjort L, Lykke Møller S, Minja D, et al. FOETAL for NCD-FOetal Exposure and Epidemiological Transitions: the role of Anaemia in early Life for Non-Communicable Diseases in later life: a prospective preconception study in rural Tanzania. *BMJ Open.* 2019;9(5):e024861. doi:10.1136/bmjopen-2018-024861
269. Ozanne SE, Constância M. Mechanisms of disease: the developmental origins of disease and the role of the epigenotype. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(7):539-546. doi:10.1038/ncpendmet0531
270. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(2):257-265.

271. Eriksson JG. Early growth, and coronary heart disease and type 2 diabetes: experiences from the Helsinki Birth Cohort Studies. *Int J Obes* 2005. 2006;30 Suppl 4:S18-22. doi:10.1038/sj.ijo.0803515
272. Finken MJJ, Inderson A, Van Montfoort N, et al. Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years: effects of early growth and current body composition. *Pediatr Res.* 2006;59(4 Pt 1):604-609. doi:10.1203/01.pdr.0000203096.13266.eb
273. Martin RM, McCarthy A, Smith GD, Davies DP, Ben-Shlomo Y. Infant nutrition and blood pressure in early adulthood: the Barry Caerphilly Growth study. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1489-1497. doi:10.1093/ajcn/77.6.1489
274. Attig L, Brisard D, Larcher T, et al. Postnatal leptin promotes organ maturation and development in IUGR piglets. *PLoS One.* 2013;8(5):e64616. doi:10.1371/journal.pone.0064616
275. Coupé B, Grit I, Hulin P, Randuineau G, Parnet P. Postnatal growth after intrauterine growth restriction alters central leptin signal and energy homeostasis. *PLoS One.* 2012;7(1):e30616. doi:10.1371/journal.pone.0030616
276. Eknoyan G. Adolphe Quetelet (1796-1874)--the average man and indices of obesity. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2008;23(1):47-51. doi:10.1093/ndt/gfm517
277. Jelliffe DB, Jelliffe EFP. Community Nutritional Assessment. Oxford: Oxford University Press; 1989.
278. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1995;854:1-452.
279. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71-82. doi:10.1001/jama.2012.113905
280. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today.* 2015;50(3):117-128. doi:10.1097/NT.0000000000000092
281. Troiano RP, Frongillo EA, Sobal J, Levitsky DA. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combined information from existing studies. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 1996;20(1):63-75.
282. Garn SM, Leonard WR, Hawthorne VM. Three limitations of the body mass index. *Am J Clin Nutr.* 1986;44(6):996-997. doi:10.1093/ajcn/44.6.996
283. Institute of Medicine (US) Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactation. Nutrition During Pregnancy: Part I Weight Gain: Part II Nutrient Supplements. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.
284. Johnson JW, Longmate JA, Frentzen B. Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(2):353-370; discussion 370-372. doi:10.1016/s0002-9378(11)91414-8
285. Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington, D.C: The National Academies Press; 2009.

286. Abrams B, Selvin S. Maternal weight gain pattern and birth weight. *Obstet Gynecol.* 1995;86(2):163-169.
287. Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Prenatal weight gain patterns and birth weight among nonobese black and white women. *Obstet Gynecol.* 1996;88(4 Pt 1):490-496.
288. Mitchell MC, Lerner E. Weight gain and pregnancy outcome in underweight and normal weight women. *J Am Diet Assoc.* 1989;89(5):634-638, 641.
289. Ogunyemi D, Hullett S, Leeper J, Risk A. Prepregnancy body mass index, weight gain during pregnancy, and perinatal outcome in a rural black population. *J Matern Fetal Med.* 1998;7(4):190-193. doi:10.1002/(SICI)1520-6661(199807/08)7:4<190::AID-MFM5>3.0.CO;2-D
290. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *J Nutr.* 1996;126(1):146-153. doi:10.1093/jn/126.1.146
291. Schieve LA, Cogswell ME, Scanlon KS, et al. Prepregnancy body mass index and pregnancy weight gain: associations with preterm delivery. The NMIHS Collaborative Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000;96(2):194-200.
292. Olson CM, Strawderman MS, Hinton PS, Pearson TA. Gestational weight gain and postpartum behaviors associated with weight change from early pregnancy to 1 y postpartum. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2003;27(1):117-127. doi:10.1038/sj.ijo.0802156
293. Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Ances IG, Smith WK. Gestational weight gain, pregnancy outcome, and postpartum weight retention. *Obstet Gynecol.* 1995;86(3):423-427.
294. Luke B, Hediger ML, Scholl TO. Point of diminishing returns: when does gestational weight gain cease benefiting birthweight and begin adding to maternal obesity? *J Matern Fetal Med.* 1996;5(4):168-173. doi:10.1002/(SICI)1520-6661(199607/08)5:4<168::AID-MFM2>3.0.CO;2-I
295. Lisciandro JG, van den Biggelaar AHJ. Neonatal immune function and inflammatory illnesses in later life: lessons to be learnt from the developing world? *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 2010;40(12):1719-1731. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03629.x
296. Mussi-Pinhata MM, Motta F, Freimanis-Hance L, et al. Lower respiratory tract infections among human immunodeficiency virus-exposed, uninfected infants. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2010;14 Suppl 3:e176-182. doi:10.1016/j.ijid.2010.01.006
297. Dauby N, Alonso-Vega C, Suarez E, et al. Maternal infection with *Trypanosoma cruzi* and congenital Chagas disease induce a trend to a type 1 polarization of infant immune responses to vaccines. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(12):e571. doi:10.1371/journal.pntd.0000571
298. Malhotra I, Dent A, Mungai P, et al. Can prenatal malaria exposure produce an immune tolerant phenotype? A prospective birth cohort study in Kenya. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000116. doi:10.1371/journal.pmed.1000116
299. Epalza C, Goetghebuer T, Hainaut M, et al. High incidence of invasive group B streptococcal infections in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics.* 2010;126(3):e631-638. doi:10.1542/peds.2010-0183
300. Woodburn PW, Muhangi L, Hillier S, et al. Risk factors for helminth, malaria, and HIV infection in pregnancy in Entebbe, Uganda. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(6):e473. doi:10.1371/journal.pntd.0000473

301. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(2):93-104. doi:10.1016/S1473-3099(07)70021-X
302. Kurtis JD, Higashi A, Wu H-W, et al. Maternal Schistosomiasis japonica is associated with maternal, placental, and fetal inflammation. *Infect Immun.* 2011;79(3):1254-1261. doi:10.1128/IAI.01072-10
303. Malhotra I, Ouma J, Wamachi A, et al. In utero exposure to helminth and mycobacterial antigens generates cytokine responses similar to that observed in adults. *J Clin Invest.* 1997;99(7):1759-1766. doi:10.1172/JCI119340
304. Khandaker GM, Zimbron J, Lewis G, Jones PB. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med.* 2013;43(2):239-257. doi:10.1017/S0033291712000736
305. Potter RG, Parker MP. Predicting the time required to conceive. *Popul Stud.* 1964;18(1):99-116. doi:10.1080/00324728.1964.10405512
306. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2003;18(9):1959-1966. doi:10.1093/humrep/deg366
307. Brackenridge L, Finer N, Batterham RL, et al. Pre-pregnancy weight loss in women with obesity requesting removal of their intra-uterine contraceptive device in order to conceive: a pilot study of full meal replacement. *Clin Obes.* 2018;8(4):244-249. doi:10.1111/cob.12252
308. Mastroiacovo P, Leoncini E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. *BioFactors Oxf Engl.* 2011;37(4):272-279. doi:10.1002/biof.172
309. Regnault N, Botton J, Forhan A, et al. Determinants of early ponderal and statural growth in full-term infants in the EDEN mother-child cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):594-602. doi:10.3945/ajcn.2010.29292
310. Knight B, Shields BM, Hill A, Powell RJ, Wright D, Hattersley AT. The impact of maternal glycemia and obesity on early postnatal growth in a nondiabetic Caucasian population. *Diabetes Care.* 2007;30(4):777-783. doi:10.2337/dc06-1849
311. Ashorn P, Hallamaa L, Allen LH, et al. Co-causation of reduced newborn size by maternal undernutrition, infections, and inflammation. *Matern Child Nutr.* 2018;14(3):e12585. doi:10.1111/mcn.12585
312. Barker M, Dombrowski SU, Colbourn T, et al. Intervention strategies to improve nutrition and health behaviours before conception. *Lancet Lond Engl.* 2018;391(10132):1853-1864. doi:10.1016/S0140-6736(18)30313-1
313. McDonald EC, Pollitt E, Mueller W, Hsueh AM, Sherwin R. The Bacon Chow study: maternal nutrition supplementation and birth weight of offspring. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(10):2133-2144. doi:10.1093/ajcn/34.10.2133
314. Caan B, Horgen DM, Margen S, King JC, Jewell NP. Benefits associated with WIC supplemental feeding during the interpregnancy interval. *Am J Clin Nutr.* 1987;45(1):29-41. doi:10.1093/ajcn/45.1.29
315. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* 2011;3(3):370-384. doi:10.3390/nu3030370

316. Moore KA, Simpson JA, Paw MK, et al. Safety of artemisinins in first trimester of prospectively followed pregnancies: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(5):576-583. doi:10.1016/S1473-3099(15)00547-2
317. Benjamin JM, Moore BR, Salman S, et al. Population pharmacokinetics, tolerability, and safety of dihydroartemisinin-piperaquine and sulfadoxine-pyrimethamine-piperaquine in pregnant and nonpregnant Papua New Guinean women. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):4260-4271. doi:10.1128/AAC.00326-15
318. Pehrson C, Salanti A, Theander TG, Nielsen MA. Pre-clinical and clinical development of the first placental malaria vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(6):613-624. doi:10.1080/14760584.2017.1322512
319. Nair N, Tripathy P, Sachdev HS, et al. Participatory women's groups and counselling through home visits to improve child growth in rural eastern India: protocol for a cluster randomised controlled trial. *BMC Public Health*. 2015;15:384. doi:10.1186/s12889-015-1655-z
320. Nair N, Tripathy P, Sachdev HS, et al. Effect of participatory women's groups and counselling through home visits on children's linear growth in rural eastern India (CARING trial): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(10):e1004-e1016. doi:10.1016/S2214-109X(17)30339-X
321. Prost A, Colbourn T, Seward N, et al. Women's groups practising participatory learning and action to improve maternal and newborn health in low-resource settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9879):1736-1746. doi:10.1016/S0140-6736(13)60685-6

IX

ANNEXES

Annexe 1. Listes des autres articles publiés pendant la thèse

1. Kamaliddin C, Rombaut D, Guillochon E, Royo J, Ezinmegnon S, **Agbota G**, Huguet S, Guemouri S, Peirera C, Coppée R, Broussard C, Alao JM, Aubouy A, Guillonneau F, Deloron P, Bertin GI. From genomic to LC-MS/MS evidence: Analysis of PfEMP1 in Benin malaria cases. PLoS One. 2019;14(6):e0218012.
2. Bertin GI, Sabbagh A, Argy N, Salnot V, Ezinmegnon S, **Agbota G**, Ladipo Y, Alao JM, Sagbo G, Guillonneau F, Deloron P. Proteomic analysis of Plasmodium falciparum parasites from patients with cerebral and uncomplicated malaria. Sci Rep. 2016;6:26773.

Annexe 2. Listes des autres posters articles publiés pendant la thèse

1. **Agbota G**, Fievet N, Accrombessi M, Martin-Prével Y, Massougbodji A, Cot M, Briand V. Déterminants de la santé de l'enfant au cours des premiers mois de vie en Afrique. Congrès de l'École Doctorale Pierre Louis de Santé Publique Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale. Saint Malo (France), 24-26 Octobre 2016 (poster).
2. **Agbota G**, Fievet N, Cot M, Briand V. Croissance staturo-pondérale de l'enfant au cours des 3 premiers mois de vie : influence de l'état nutritionnel de la mère avant conception et pendant la grossesse. Congrès de l'École Doctorale Pierre Louis de Santé Publique Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale. Saint Malo (France), 23-25 Octobre 2017 (poster).
3. **Agbota G**, Fievet N, Accrombessi M, Cot M, Briand V. Preconceptional and early maternal determinants of infant health in Benin: An application of the DOHaD concept. Congrès de l'École Doctorale Pierre Louis de Santé Publique Épidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale. Saint Malo (France), 22-24 Octobre 2018 (poster).
4. **Agbota G**, Fievet N, Accrombessi M, Ahouayito U, Gartner A, Cot M, Briand V. Croissance staturo-pondérale de l'enfant au cours des 12 premiers mois de vie: influence de l'état nutritionnel de la mère avant conception et pendant la grossesse. Rencontres scientifiques du réseau doctoral de l'École des Hautes Études de Santé Publique (EHESP). Bordeaux (France), 13-14 Mars 2018 (poster).

Annexe 3. Enquêteurs SEPSIS



Annexes 4. Crue importante à Sô-Ava, Octobre 2016

