



**HAL**  
open science

**Évaluation d'une stratégie de prise en charge simplifiée  
de la malnutrition aiguë chez des enfants de 6 à 59 mois  
en Afrique Sub-saharienne dans le cadre d'un  
programme de recherche co-construit entre humanitaires  
et chercheurs**

Maguy Daures

► **To cite this version:**

Maguy Daures. Évaluation d'une stratégie de prise en charge simplifiée de la malnutrition aiguë chez des enfants de 6 à 59 mois en Afrique Sub-saharienne dans le cadre d'un programme de recherche co-construit entre humanitaires et chercheurs. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux, 2024. Français. NNT : 2024BORD0067 . tel-04648678

**HAL Id: tel-04648678**

**<https://theses.hal.science/tel-04648678>**

Submitted on 15 Jul 2024

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

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

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

ÉCOLE DOCTORALE : Société, Politique et Santé publique

SPÉCIALITÉ : Santé Publique, OPTION : Epidémiologie

Par Maguy DAURES

**Evaluation d'une stratégie de prise en charge simplifiée de la  
malnutrition aiguë chez des enfants de 6 à 59 mois  
en Afrique Sub-saharienne  
dans le cadre d'un programme de recherche co-construit entre  
humanitaires et chercheurs.**

Sous la direction de : Renaud Becquet

Soutenue publiquement le 16 avril 2024 à Bordeaux

Membres du Jury :

M. Martin-Prevel Yves	DR IRD, UMR MoiSA, Montpellier, France	Rapporteur
M. Roberfroid Dominique	Pr, Université de Namur, Belgique	Rapporteur
M. Anglaret Xavier	DR Inserm, U1219, Université Bordeaux, France	Président
M. Paluku Bahwere	Consultant international en santé publique, Belgique	Examineur
Mme Minh Tram Le	Nutrition Specialist, UNICEF, NYC, USA	Examineur
M. Renaud Becquet	DR Inserm, U1219, Université Bordeaux, France	Directeur
M. Kevin Phelan	MSc, Senior Nutrition Advisor, ALIMA, Paris, France	Invité

## Résumé

La malnutrition aiguë (MA) est un défi mondial, touchant 45 millions d'enfants de moins de 5 ans et est une cause sous-jacente de 800 000 décès annuels. Les protocoles de prise en charge, bien que efficaces, souffrent d'un financement insuffisant et d'une couverture limitée. Ces protocoles divisés en deux programmes pour les enfants malnutris aigus sévères et modérés sont complexes et utilisent des traitements différents avec des dosages non optimaux. Pour répondre à ces défis, l'organisation non gouvernementale (ONG) « The Alliance for International medical action » (ALIMA) a développé le protocole « the Optimizing treatment for acute malnutrition » (OptiMA) visant à traiter tous les enfants présentant un Périmètre Brachial (PB) < 125 mm ou des œdèmes en utilisant un unique aliment thérapeutique prêt à l'emploi (ATPE) avec un dosage dégressif en fonction du PB et du poids. En 2016, ALIMA, l'équipe de recherche GHiGS (Global Health in the Global South, Inserm/IRD/Université de Bordeaux) et le programme PAC-CI à Abidjan, ont fondé le consortium CORAL (Clinical and Operational Research Alliance) visant à co-construire une recherche entre humanitaires et chercheurs dans des pays souvent oubliés par la recherche mondiale en raison de l'instabilité politique et des conflits. Ce travail de thèse explore l'évaluation du protocole OptiMA à travers plusieurs études, dont un essai pilote au Burkina Faso et un essai clinique randomisé au Niger, conduits au sein de CORAL.

Un premier essai pilote pragmatique « OptiMA Burkina Faso » mené en 2017 auprès de 4,958 enfants inclus avec PB<125mm ou œdèmes a montré une bonne compréhension de la table de dosage OptiMA à l'échelle d'un district, avec un taux de récupération de 86,3%. Néanmoins, l'absence d'un groupe de comparaison avait souligné la nécessité d'essais cliniques robustes.

Le consortium CORAL a alors initié deux essais cliniques dans des contextes différents en République démocratique du Congo (RDC) puis au Niger. Ce travail se concentre sur l'essai OptiMA Niger, qui a évalué les protocoles simplifiés de prise en charge de la MA, comparant OptiMA et la stratégie CompPAS, « The Combined Protocol for Acute Malnutrition Study » (interventions) au protocole national du Niger (contrôle). CompPAS, développé par l'ONG International Rescue Committee (IRC), propose la même approche qu'OptiMA mais détermine la ration d'ATPE de façon très simplifiée sur la base seule du PB et fournit moins d'ATPE qu'OptiMA. Cet essai de non-infériorité à trois bras, randomisé individuellement et mené à Mirriah, au Niger, en 2021-22, a inclus des enfants de 6 à 59 mois souffrant de MA non compliquée définie par un PB < 125 mm ou des œdèmes. Le critère principal était l'issue favorable à 6 mois, définie comme étant en vie et sans rechute. Le critère secondaire était la récupération chez les enfants avec un PB< 115 mm ou des œdèmes défini au cours des 6 mois par : au moins 4 semaines de traitement, absence de fièvre (>37,5°), absence d'œdèmes et PB≥125 mm pendant deux semaines consécutives. Entre le 31 mars et le 23 décembre 2021, 1 732 enfants avec PB <125 mm ou œdèmes et 1 140 enfants présentant un PB <115 mm ou des œdèmes ont été randomisés (1 :1 :1). Les résultats n'ont pas démontré la non-infériorité pour les critères de jugement mais les trajectoires de gains de poids et de PB similaires 6 mois post randomisation dans les 3 bras suggèrent que la réduction progressive de la supplémentation n'a pas eu d'impact négatif sur la croissance de l'enfant, même les plus vulnérables, alors que 40 % d'enfants supplémentaires pourraient être traités sans que le coût des ATPE n'augmente.

Dans cet essai mené au Niger, bien que la non-infériorité (ITT et PP) pour les critères de jugement n'ait pas été démontrée, les gains de poids et de PB similaires 6 mois post randomisation dans les bras CompPAS et contrôle suggèrent que la réduction de la ration de supplémentation n'a pas eu d'impact négatif sur la croissance de l'enfant, même les plus vulnérables. Ces essais ont apporté des preuves scientifiques nécessaires pour le passage à l'échelle des protocoles simplifiés dans des régions d'urgences sanitaires. Le consortium CORAL s'est construit et a montré sa force à travers la mise en place d'essais cliniques randomisés individuellement conduits de manière rigoureuses dans des zones complexes.

## Abstract

Acute malnutrition (AM) is a major public health concern, affecting 45 million children under 5 years of age. It is an underlying cause of 800,000 deaths each year. Existing treatment protocols, while effective, suffer from insufficient funding and limited coverage. Furthermore, these protocols, divided into two programmes for severe and moderate acute malnourished children, are complex to put in place and use different treatments with sub-optimal dosages.

In response to these challenges, the non-governmental organisation (NGO) The Alliance for medical action (ALIMA) has developed the « Optimising treatment for acute malnutrition » (OptiMA) protocol. The OptiMA aims to treat any children presenting Mid-Upper Arm Circumference (MUAC) $<125$  mm or oedema with a single ready-to-use therapeutic food (RUTF) with degressive dosage according to MUAC and weight. In 2016, ALIMA, the GHiGS research team (Global Health in the Global South, Inserm/IRD/University of Bordeaux) in Bordeaux and the PAC-CI programme in Abidjan, founded the CORAL (Clinical and Operational Research Alliance) consortium in order to co-construct research activities between humanitarians and researchers in countries often forgotten by global research due to political instability and conflict. This thesis explores the evaluation of the OptiMA protocol through several studies, including a pilot trial in Burkina Faso and a randomized clinical trial in Niger, conducted within CORAL.

A first pragmatic pilot trial "OptiMA Burkina Faso" was conducted in 2017 including 4,958 children with MUAC $<125$ mm or oedema. The study has shown a good understanding of the OptiMA dosing table at district level, which led to a recovery rate of 86.3%. However, the lack of a comparison group was an issue, highlighting the need for more robust clinical trials.

The CORAL consortium therefore initiated two clinical trials in different settings in the Democratic Republic of Congo (DRC) and Niger. This thesis work focuses on the OptiMA Niger trial, which evaluated two simplified AM management protocols, namely the OptiMA and the ComPAS "The Combined Protocol for Acute Malnutrition Study" strategies (interventions), which were compared with the Niger's national protocol (control). The ComPAS, developed by the NGO International Rescue Committee (IRC) with the same approach as OptiMA, determines the RUTF in a very simplified way, based solely on MUAC, and provides fewer RUTF than OptiMA. This three-arm, individually randomized, non-inferiority controlled trial, conducted in Mirriah, Niger, in 2021-22, included children aged 6-59 months with uncomplicated AM defined by MUAC $<125$  mm or oedema. The primary endpoint was the « favorable » outcome at 6 months, defined as being alive and without relapse. The secondary endpoint was nutritional recovery in children with MUAC $<115$  mm or oedema defined over 6 months as at least 4 weeks of treatment, absence of fever ( $>37.5^{\circ}$ ) and MUAC $\geq 125$  mm and no oedema for two consecutive weeks. Between 31 March and 23 December 2021, 1,732 children with MUAC  $<125$  mm or oedema and 1,140 children with MUAC  $<115$  mm or oedema were randomized (1:1:1). The findings did not demonstrate non-inferiority for any of the main outcomes, but the similar weight and MUAC gains trajectories 6 months post-randomization in the 3 arms suggest that the progressive reduction in supplementation did not have a negative impact on growth, even for the most vulnerable children, whereas 40% more children could be treated without increasing the cost of RUTFs.

These trials have provided scientific evidence needed to scale up simplified protocols in emergency health setting. The CORAL consortium demonstrated its strength through the implementation of individually randomized clinical trials conducted rigorously in complex areas.



## **Remerciements**

### ***Aux membres du jury,***

A mon **directeur de thèse**, Dr **Renaud Becquet**, un très grand merci pour ta confiance depuis mon arrivée dans l'équipe. C'était un défi de faire travailler deux domaines opposés qui sont la recherche clinique et le monde humanitaire, et j'ai le sentiment que nous avons accomplis de belles choses. Ton engagement à croire en les personnes avec qui tu travailles, nous amène à aller plus loin. Sans ton soutien, je n'aurais jamais imaginé réaliser un doctorat après ma spécialisation en épidémiologie de terrain. J'ai beaucoup appris durant ces années en termes de réflexion scientifique, gestion d'essai clinique et d'autonomie et j'espère que nos travaux se poursuivront dans l'avenir. Merci également pour ton écoute et ta gentillesse, ce n'est pas donné à tous d'aller au travail avec plaisir.

Aux **membres du jury**, merci aux Dr **Yves Martin-Prevel** et **Roberfroid Dominique** pour avoir gentiment accepté d'être les rapporteurs de ma thèse. Je suis honorée que deux experts reconnus dans les domaines de la dénutrition, de la recherche clinique et de l'épidémiologie des pays à revenus faibles et intermédiaires relisent mon travail de thèse. Vos avis seront précieux pour approfondir mes réflexions dans le domaine de la malnutrition aiguë de l'enfant. J'ai déjà eu l'occasion de côtoyer Dr Yves Martin Prevel lors de comités indépendants de surveillance de l'essai clinique OptiMA Niger et je sais que son point de vue sera exigeant et pertinent. Je suis ravi d'avoir son avis sur l'ensemble du travail de thèse que j'ai mené ces dernières années.

Merci à **Paluku Bahwere** et **Minh Tram Le** pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Vos expertises dans les domaines de la dénutrition chez l'enfant, du monde humanitaire et institutionnel me donneront des recommandations précieuses pour mes futurs travaux de recherche.

Merci à Dr **Xavier Anglaret**, pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Depuis mon arrivée dans l'équipe, je suis admirative de ta vision de la recherche, de ton éthique et de ton humilité. Je suis ravie de clôturer ce long travail de thèse en recevant tes conseils avisés qui nous seront bénéfiques pour continuer nos travaux de recherche.

Merci à Dr **Susan Shepherd** et **Kevin Phelan** pour votre engagement passionné dans la lutte contre la malnutrition chez les enfants vivants dans les pays à ressources limités. J'ai découvert le monde humanitaire à vos côtés, et je suis honorée d'avoir pu travailler avec des personnes inspirantes comme vous qui mènent des projets concrets à fort impact parmi les populations les plus vulnérables du monde. Votre expertise et votre intégrité ont été d'une aide précieuse tout au long de mon travail de thèse. Je vous remercie profondément pour toute l'expérience que vous avez partagée durant ces dernières années.

### ***Pour ceux sans qui ce travail de thèse n'aurait pu être possible,***

Aux équipes d'**ALIMA** au Niger, à Dakar et à Paris, pour avoir permis de mener à bien cet essai sur le terrain. Votre professionnalisme, votre expertise des contextes difficiles et votre réactivité ont rendu ce travail

possible. Un merci particulier au Dr **Jérémie Hien**, pour la qualité de ton travail depuis ton stage de master en santé internationale au poste de chef de projet national de l'essai OptiMA Niger. Ce travail de thèse n'aurait pu se faire sans ton implication, ta grande expérience du terrain et ton professionnalisme. Ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés et j'espère que nous aurons l'occasion dans le futur de continuer à collaborer ensemble. Merci à **Harouna Boubacar** pour ton travail précieux de monitoring de l'essai OptiMA. Ta connaissance du terrain et des communautés a également été une aide précieuse pour l'acceptabilité de l'essai et pour mieux comprendre les résultats parfois complexes que nous avons mis en avant. Je remercie également, Victoire Hubert (qui nous manque !), Dr Baweye Mayoum, Dr Ahmad Mohamed Aly, Dr Gédéon Kiwila Kama, Chafouridine Lawan qui ont été tous été impliqués dans l'essai OptiMA Niger.

A l'équipe **Global Health in the Global South (GHIGS)**, le centre de méthodologie et de gestion **MEREVA** et le **programme PAC-CI** à Abidjan, merci pour ces années à vos côtés, qui m'ont beaucoup appris sur l'ingénierie scientifique, la méthodologie et la rigueur de la recherche clinique. Ce fut un travail d'équipe de mettre en place un essai clinique randomisé individuellement dans un contexte rural du Niger. Pour cela, je remercie tout particulièrement Delphine Gabillard, Aurélie Beuscart, Sophie Karsher, Eric Balestre, Cyrille Yao, Jean-Claude Azani, Jean-Jacques Koffi, Benjamin Séri pour votre implication dans l' (les) essai(s) OptiMA. Sans vos expertises respectives, ce travail n'aurait pu être possible. Un merci particulier à **Valérie Journot**, qui a accepté de réaliser une double analyse de l'essai OptiMA Niger. Je pense qu'aucune de nous deux n'avait imaginé la complexité de ce travail. Ce fut un exploit d'aboutir ces analyses toujours dans la bonne humeur. Merci pour ta pédagogie, c'est un réel plaisir d'apprendre à tes côtés.

Aux **partenaires nationaux** du ministère de la santé à Niamey, à Zinder et dans les centres de santé, le Haut-Commissariat à l'Initiative les Nigériens Nourrissent les Nigériens (HC3N), BEFEN, merci d'avoir cru en la stratégie OptiMA et de porter l'essai auprès des acteurs nationaux.

Aux **bailleurs Elra, ECHO et Givewell** d'avoir financé cette recherche et le projet d'urgence médicale au Niger sans qui tout ça n'aurait pu être possible.

Aux **mères** et aux **enfants** qui ont participé aux essais OptiMA, merci pour votre confiance.

***Pour ceux qui ont suivi mon parcours de « jeune » doctorante au plus près,***

A la **plateforme CORAL**, que je prends plaisir à voir grandir. Merci tout particulier à Cécile, Laure et Anne (vous me manquez !), Camille, Alice et Marie qui sont toutes des femmes incroyables et inspirantes. Je suis très heureuse d'avoir croisé vos chemins.

A mes deux compères de l'ISPED. **Angéline Galvin**, coach en écriture de thèse. Mille mercis pour ta relecture attentive de mon manuscrit (c'était courageux !) et pour ton énergie communicative en particulier pendant le long travail de rédaction de thèse. Ce co-voiturage jusque Albi aura vraiment été une bonne idée ! **Mélanie**

**Plazy**, mille mercis pour tes encouragements, ta gentillesse, et surtout tes relectures toujours très pertinentes (je ne peux plus m'en passer !). Je nous souhaite que nos projets communs se concrétisent.

A mes **collègues** et amis de bureau, en commençant par Shino, mon amie de sport et bien plus, sans qui mes journées au bureau seraient bien moins agréables, Céline pour ta bonne humeur communicative et ton amitié qui m'est chère, Jean-Baptiste, Priscilla, Thierry, Mathias, Karen, Elodie, Maria, Anthony, Julien, Marie, Marie-Hélène, Valérie, Johanna, Olivier et ceux que j'oublie, merci à tous pour votre présence. C'est toujours très agréable de vous croiser, de faire du sport ou d'aller boire un verre ensemble !

A mes **amis** de Bretagne, de Bordeaux et d'ailleurs, la famille qu'on se choisit. Pas sure que vous savez tous exactement sur quoi je travaille mais MERCI car sans vous ma vie ne serait pas ce qu'elle est.

A ma **famille**, à mes **parents**, qui m'ont donné l'esprit scientifique, la persévérance, merci pour votre soutien et vos encouragements. A mes **frères**, que je suis tellement heureuse d'avoir. J'ai une pensée particulière pour ma grand-mère, cette femme extraordinaire partie trop tôt à l'âge de 101 ans et qui je le sais doit être tellement fière de là où elle nous regarde.

A **Michael**, merci d'être là au quotidien, de toujours m'encourager et de croire en moi plus que personne, même si parfois tout ça te semble un grand charabia ! Je dédie cette thèse à mes enfants, **Léon et Chloé**, mes merveilles, qui j'espère trouveront un métier qui les passionnent tout autant que moi.

***A tous ceux qui, de près ou de loin, ont aidé à réaliser ce travail ou que j'ai croisé sur mon chemin pour partager une tranche de vie.***

# Sommaire

Table des figures .....	9
Table des tableaux.....	9
Liste des acronymes .....	11
Valorisation scientifique et activités pédagogiques en lien avec la thèse .....	13
<b>CHAPITRE I : ETAT DES CONNAISSANCES.....</b>	<b>16</b>
<b>I.1 La malnutrition .....</b>	<b>17</b>
I.1.1 Définitions des critères anthropométriques utilisés pour les diagnostics de dénutrition .....	18
I.1.2 La malnutrition aiguë.....	20
I.1.2.1 Physiopathologie .....	20
I.1.2.2 Les principaux symptômes cliniques .....	21
I.1.2.3 Le diagnostic de la malnutrition aiguë .....	22
I.1.3 Le retard de croissance.....	23
I.1.4 L'insuffisance pondérale.....	25
I.1.5 Les interactions entre les déficits nutritionnels .....	25
I.1.6 Le cadre conceptuel des causes de dénutrition .....	26
I.1.7 Des conséquences à court et long termes .....	27
<b>I.2 L'agenda politique de lutte contre la dénutrition mis à mal par la récente situation sanitaire .....</b>	<b>29</b>
I.2.1 Rappel des enjeux et agenda politiques en terme de nutrition.....	29
I.2.2 Insécurité alimentaire dans le monde : un scénario alarmant avant la pandémie covid-19 ...	31
I.2.3 La pandémie COVID-19 et ses impacts sanitaires indirects dans les PRFI.....	32
I.2.4 La faim dans le monde et l'état nutritionnel des enfants post-pandémie COVID-19 .....	33
<b>I.3 D'une stratégie de traitement hospitalière de la malnutrition aiguë vers une stratégie communautaire .....</b>	<b>35</b>
I.3.1 Une première stratégie de traitement hospitalière .....	35
I.3.2 La révolution des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi.....	36
I.3.3 Vers une stratégie communautaire de traitement de la malnutrition aiguë.....	38
I.3.4 Le protocole générique de prise en charge intégrée à base communautaire de la malnutrition aiguë .....	39
I.3.5 Les limites du protocole intégré de prise en charge de la malnutrition aiguë.....	42
<b>I.4 Les approches « simplifiées » de prise en charge de la malnutrition aiguë .....</b>	<b>43</b>
I.4.1 Le développement des approches dites « simplifiées » de prise en charge de la malnutrition aiguë .....	43

I.4.2	Focus sur les approches combinées basées sur le PB et l'optimisation du traitement de malnutrition aiguë .....	46
I.4.2.1	Justification scientifique .....	46
I.4.3	Revue des essais cliniques évaluant les approches combinées basées sur le PB et l'optimisation du traitement de malnutrition aiguë .....	50
<b>CHAPITRE II : L'évaluation de la stratégie OptiMA dans le cadre d'une recherche co-construite entre humanitaires et chercheurs .....</b>		<b>52</b>
II.1	<b>Le consortium « Clinical and Operational Research Alliance » (CORAL).....</b>	<b>53</b>
II.2	<b>« OptiMA Burkina Faso » : un premier essai pilote au Burkina Faso au sein du consortium CORAL .....</b>	<b>55</b>
II.2.1	Contexte épidémiologique et sanitaire du Burkina Faso .....	56
II.2.2	Article OptiMA Burkina Faso .....	59
II.2.3	Les rechutes : un enjeu majeur pour améliorer l'efficacité des programmes de traitement ..	71
II.3	<b>Les essais cliniques randomisés « OptiMA » .....</b>	<b>81</b>
II.3.1	L'essai « OptiMA- RDC » .....	81
II.3.2	L'essai « OptiMA Niger » .....	83
II.3.2.1	Le rationnel de l'essai OptiMA Niger .....	83
II.3.2.2	Le contexte du Niger .....	85
II.3.2.3	Parties prenantes de l'essai OptiMA Niger.....	87
II.3.2.4	Article du protocole de l'essai OptiMA Niger .....	90
II.3.2.5	Article principes de l'essai OptiMA Niger .....	101
II.4	<b>Un nouvel enjeu : la non réponse au traitement de la malnutrition aiguë .....</b>	<b>136</b>
<b>CHAPITRE III : Discussion et perspectives .....</b>		<b>160</b>
III.1	Synthèse des résultats .....	161
III.2	Les dernières recommandations OMS en terme de manutrition aiguë.....	163
III.3	Perspectives de recherche sur les stratégies simplifiées .....	165
III.3.3	Autres questions de recherche sur les stratégies simplifiées .....	167
III.4	Orientation de mes futurs travaux de recherche .....	167
III.5	Conclusion .....	171
III.6	Conclusion personnelle .....	172
<b>Bibliographie .....</b>		<b>174</b>
<b>Annexes.....</b>		<b>188</b>

## Table des figures

Figure 1: Différents type de malnutrition, .....	18
Figure 2: Distribution normale du Z-score à partir de la population de référence de l'OMS des rapports anthropométriques (source : OMS) .....	19
Figure 3: Différents types de dénutrition (source ACF).....	19
Figure 4: Bandelette pour mesurer le perimetre brachial (source: projet fanta) .....	20
Figure 5: Déficiences fonctionnelles de la malnutrition aigues sévères (sources: Bhutta et al. Nature Reviews 2017) .....	21
Figure 6: Illustration d'enfants kwashiorkor (gauche) et marasmique (droite). (Source : projet Fanta).....	21
Figure 7: Mesures de la taille, du poids, du périmètre brachial et recherche des œdèmes nutritionnels (source : projet Fanta et référence NACS) .....	23
Figure 8: Cadre conceptuel du contexte et des causes lies au retard de croissance (source: OMS) .....	24
Figure 9: Cadre conceptuel des causes de la malnutrition (source : unicef) .....	27
Figure 10: ODD en lien avec la nutrition (source: scaling up nutrition) .....	31
Figure 11 - Estimation de la faim dans le monde depuis 2005 (source: FAO. 2023).....	34
Figure 12: Percentage of children with stunting 2000–2022 and projections to 2030 . (source : Joint Child Malnutrition Estimates 2023) .....	34
Figure 13: Pourcentage d'enfants de moins de 5 ans touchés par l'émaciation, par pays et sous-région des Nations Unies, 2022 (source : Joint Child Malnutrition Estimates 2023).....	35
Figure 14 : Sachet de plumpy'Nut® (source: Nutriset).....	36
Figure 15 : Sachet de Plumpy Sup (source : Nutriset) .....	37
Figure 16: Sachets de SQ-LNS (Source Nutriset) .....	38
Figure 17: Circuit unique d'un enfant de moins de 5 ans dans un centre de santé (source : PECIMA Niger 2016) .....	40
Figure 18 : Dépistage et triage de la malnutrition aiguë (source : PECIMA Niger 2016) .....	40
Figure 19: traitement des enfants MAS au niveau mondial (source : acutemalnutrition.org) .....	42
Figure 20: Barrières "horizontales" au déploiement du PCIMA (source: Renzaho, Arch Public Health, 2022) .....	43
Figure 21: principales approches simplifiées (source : simplifiedapproaches.org) .....	44
Figure 22: tableau de bord des approches simplifiées (source: simplifiedapproaches.org).....	46
Figure 23 : Gain Cumulé du Poids et du Périmètre Brachial ( Goossens et al., PLoSOne, Novembre 2012..	49
Figure 24: Vitesse de prise de poids des enfants MAS selon le bras de randomisation (dose réduite ou standard) inclus dans l'essai Mango. Kangas et al. Plos Med 2019. ....	50
Figure 25: carte des districts sanitaires de Yako (source: BNDT) .....	57
Figure 26: Carte du Burkina Faso (source: Wikipédia) .....	57
Figure 27 : Carte du Niger et localisation l'essai OptiMA, district sanitaire de Mirriah, région de Zinder (source: ministère des affaires étrangères et du développement international, France, 2014) .....	86
Figure 28: Mises à jour sur la prise en charge des cas graves malnutrition aiguë chez les nourrissons et les enfants (Source : WHO, 2023).....	163

## Table de tableaux

Tableau 1: Définitions des degrés de malnutrition aigue .....	23
Tableau 2: Ration d'ASPE et farines enrichies au CRENAM (Source : PECIMA Niger V2016).....	40
Tableau 3: Rations sèches à base d'aliments locaux pour les enfants de 6 à 59 mois.....	40
Tableau 4: Quantité d'ATPE au CRENAS (170 kcal/kg/j) (source : protocole du Niger 2016) .....	41
Tableau 5 : Comparaison du gain de poids et du gain de PB moyen, selon la catégorie de PB à l'admission au Burkina Faso (Goossens et al, PLoS One, novembre 2012).....	49

## Liste des acronymes

ACF	Action Contre la Faim
ALIMA	The Alliance for International Medical Action
ASS	Afrique Sub-Saharienne
ASBC	Agent de santé à base communautaire
ASPE	Aliment supplémentaire prêt à l'emploi
ATPE	Aliment thérapeutique prêt à l'emploi
BPH	Bordeaux Population Health
BF	Burkina Faso
CEEI/IRB	Comité d'Evaluation Ethique de l'INSERM/ International Review Board
CMG	Centre de méthodologie et de gestion
ComPAS	Combined Protocole for Acute malnutrition Study
CORAL	Clinical & Operational Research Alliance
CPP	Comité de protection des personnes
CRENAM	Centre de REcupération Nutritionnelle Ambulatoire pour Modérés
CRENAS	Centre de REcupération Nutritionnelle Ambulatoire pour Sévères
CRENI	Centre de REcupération Nutritionnelle en Intensif
CS	Conseil Scientifique
CSI	Comité de Surveillance Indépendant
DALYs	Disability-Adjusted Life Years
DSMB	Data Safety and Monitoring Board
DTP	Diphtérie-Tétanos- Poliomyélite
ECHO	commission européenne à la protection civile et opérations d'aide humanitaire européennes
eCRF	Case report Form (Cahier d'observation) électronique
DS	District de Santé
EIG	Evénement indésirable grave
GAVI	Alliance du Vaccin
GHIGS	Global Health in the Global South
IC 95%	Intervalle de confiance à 95 %
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ITT	Intention de Traiter
INSERM	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
IRC	International Rescue Committee
IRD	Institut de Recherche pour le Développement
MA	Malnutrition Aiguë
MAS	Malnutrition Aiguë Sévère
MAM	Malnutrition Aiguë Modérée
MEREVA	Méthodologie et Evaluation pour la Recherche clinique et Epidémiologique sur le VIH en Afrique
MEC	Moniteur d'Essai Clinique
MSF	Médecin Sans Frontière
NCHS	National Center for Health Statistics
NSN	Nombre de sujets nécessaires
ODD	Objectifs de Développement Durable
OMD	Objectifs du Millénaire pour le Développement
OMS	Organisation Mondiale de la Sante
ONG	Organisation Non Gouvernementale



ONU	Organisation des Nations Unies
OptiMA	Optimizing acute Malnutrition treatment
PAM	Programme Alimentaire Mondial
PB	Périmètre brachial
PP	Per Protocol
PPN	PlumpyNut™
PPS	PlumpySup™
PEC	Prise En Charge
PECIMA	Prise En Charge Intégrée de traitement de la Malnutrition Aiguë
PRFI	Pays à Revenus Faibles et Intermédiaires
R2HC	Research for Health in Humanitarian Crises
Rapport P/A	rapport Poids sur Age
Rapport P/T	Rapport Poids sur Taille
Rapport T/A	Rapport Taille sur Age
RDC	République Démocratique du Congo
ROR	Rougeole-Oreillons-Rubéole
RR	Risque Relatif
SQ-LNS	Small-Quantity Lipid-based Nutrient Supplements
SMART	Standardized Monitoring and Assessment of Relief and Transitions
SUN	Scaling Up Nutrition
TEC	Technicien d'Essai Clinique
UNICEF	Fonds des Nations unies pour l'enfance

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

- **Production scientifique relative au sujet de thèse**

- Articles publiés

Phelan K, Seri B, **Daures M**, Yao C, Alitanou R, Aly AAM, Maidadji O, Sanoussi A, Mahamadou A, Cazes C, Moh R, Becquet R, Shepherd S. Treatment outcomes and associated factors for hospitalization of children treated for acute malnutrition under the OptiMA simplified protocol: a prospective observational cohort in rural Niger. *Front Public Health*. 2023 Jul 5;11:1199036.

Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, Senge BB, Baya N, Alitanou R, Kouamé A, Yao C, Gabillard D, **Daures M**, Augier A, Anglaret X, Kinda M, Shepherd S, Becquet R. Optimising the dosage of ready-to-use therapeutic food in children with uncomplicated severe acute malnutrition in the Democratic Republic of the Congo: a non-inferiority, randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2023 Feb 28;58:101878.

Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, Tshiala BK, Tusuku T, Alitanou R, Kouamé A, Yao C, Gabillard D, Kinda M, **Daures M**, Augier A, Anglaret X, Shepherd S, Becquet R. Simplifying and optimising the management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6-59 months in the Democratic Republic of the Congo (OptiMA-DRC): a non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2022 Apr;10(4):e510-e520.

**Daures M**, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, Aly AAGM, Mayoum B, Azani JC, Koffi JJ, Séri B, Beuscart A, Gabillard D, Hubert V, Cazes C, Kinda M, Anglaret X, Kangas S, Shepherd S, Becquet R. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a 3 arms community-based individually randomised controlled trial in decentralised Niger. *Trials*. 2022 Jan 28;23(1):89.

Sato R, **Daures M**, Phelan K, Shepherd S, Kinda M, Becquet R, Hecht R, Resch S. Utilization patterns, outcomes and costs of a simplified acute malnutrition treatment programme in Burkina Faso. *Matern Child Nutr*. 2022 Apr;18(2):e13291. doi: 10.1111/mcn.13291. Epub 2021 Dec 26. PMID: 34957682; PMCID: PMC8932691.

**Daures M**, Phelan K, Issoufou M, Sawadogo O, Akpakpo B, Kinda M, Shepherd S, Becquet R. Incidence of relapse following a new approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6-59 months: a prospective cohort in rural Northern Burkina Faso. *J Nutr Sci*. 2021 Apr 19;10:e27. doi: 10.1017/jns.2021.18. PMID: 33996040; PMCID: PMC8080230.

**Daures M**, Phelan K, Issoufou M, Kouanda S, Sawadogo O, Issaley K, Cazes C, Séri B, Ouaro B, Akpakpo B, Mendiboure V, Shepherd S, Becquet R. New approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6-59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr*. 2020 Apr 14;123(7):756-767.

- Articles en cours de publication

**Daures M**, Hien J, Cazes C, Alitanou R, Sallet L, Séri B, Ag Mohamed Aly A, Maidadji O, Sanoussi A, Mahamadou A, Altmann M, Phelan K, Becquet R, Shepherd S. Factors associated with non-response and nutritional status of non-responders at 6-month post-discharge: a cohort study nested in a MUAC-based nutrition programme for acutely malnourished children in Mirriah, Niger. *Front Public Health*. Under review since Dec 2018.

**Daures M**, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, Aly AAGM, Mayoum B, Azani JC, Koffi JJ, Séri B, Beuscart A, Gabillard D, Hubert V, Cazes C, Kinda M, Anglaret X, Kangas S, Shepherd S, Becquet R.

Simplifying and optimizing management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: a 3-arm community-based individually randomized controlled trial in rural Niger.

-> *Soumission prévue en avril 2024 au groupe The Lancet*

- **Communication orale dans des congrès internationaux durant la thèse**

**Daures M**, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, Aly AAGM, Mayoum B, Azani JC, Koffi JJ, Séri B, Beuscart A, Gabillard D, Hubert V, Cazes C, Kinda M, Anglaret X, Kangas S, Shepherd S, Becquet R. Simplifying and optimizing management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: a 3-arm community-based individually randomized controlled trial in rural Niger. American Society of Nutrition, Chicago, USA, poster presentation, June 29 – July 02, 2024

-> *sélection en cours*

**Daures M**, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, Aly AAGM, Mayoum B, Azani JC, Koffi JJ, Séri B, Beuscart A, Gabillard D, Hubert V, Cazes C, Kinda M, Anglaret X, Kangas S, Shepherd S, Becquet R. Simplifying and optimizing management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: a 3-arm community-based individually randomized controlled trial in rural Niger. American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH), Chicago, USA, poster presentation, Oct 19-21, 2023

**Daures M**, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, Aly AAGM, Mayoum B, Azani JC, Koffi JJ, Séri B, Beuscart A, Gabillard D, Hubert V, Cazes C, Kinda M, Anglaret X, Kangas S, Shepherd S, Becquet R. Simplifying and optimizing management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: a 3-arm community-based individually randomized controlled trial in rural Niger. Federation of African Nutrition Societies (FANUS), Dakar, Senegal, oral presentation, Nov 19-24, 2023

**Daures M**, Hien J, Cazes C, Alitanou R, Sallet L, Séri B, Ag Mohamed Aly A, Maidadji O, Sanoussi A, Mahamadou A, Altmann M, Phelan K, Becquet R, Shepherd S. Factors associated with non-response and nutritional status of non-responders at 6-month post-discharge: a cohort study nested in a MUAC-based nutrition programme for acutely malnourished children in Mirriah, Niger. Federation of African Nutrition Societies (FANUS), Dakar, Senegal, oral presentation, Nov 19-24, 2023

**Daures M**, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, Aly AAGM, Mayoum B, Azani JC, Koffi JJ, Séri B, Beuscart A, Gabillard D, Hubert V, Cazes C, Kinda M, Anglaret X, Kangas S, Shepherd S, Becquet R. Simplifying and optimizing management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: a 3-arm community-based individually randomized controlled trial in rural Niger. R4NUT, ACF, Paris, France, oral presentation, Nov 06, 2023.

- **Autre valorisation**

Soumission du projet de thèse « Évaluation d'une stratégie de prise en charge simplifiée de la malnutrition aiguë chez des enfants de 6 à 59 mois en Afrique Sub-saharienne dans le cadre d'un programme de recherche co-construit entre humanitaires et chercheurs » au programme Jeunes Talents France L'Oréal-UNESCO "Pour les femmes et la science". Février 2024.

-> *Sélection en Septembre 2024*

- **Activité pédagogique**

Directrice de stage : Analyse des rechutes chez les enfants de 6 à 59 mois malnutris aigus traités dans le cadre d'un essai clinique randomisé évaluant deux stratégies simplifiées de traitement de la malnutrition aiguë au protocole standard du Niger- Mars-Juin 2024 - Master 2 santé publique en e-learning

Responsable projet tutoré : facteurs de risque de la dengue en Afrique – Master 1 santé publique 2024

Tutrice : Prise en charge de la malnutrition aiguë selon une approche simplifiée chez les enfants de 6 à 59 mois dans l'Etat de Katsina, Nigéria – 2023 – Master 2 - Santé Globale dans les Suds

Rapporteur : Identification des facteurs associés au stress chez les adultes pendant le confinement lié au Covid-19 en Tunisie - 2021 - Master 2 santé internationale

Tutrice : Comportements de recours aux soins en cas de paludisme dans le district de Farafangana (Madagascar) – 2021 - Master 2 santé internationale

Directrice de stage : Facteurs associés à la non réponse au traitement de la malnutrition aiguë chez les enfants de 6 à 59 mois suivis par le protocole OptiMA (Optimisation de prise en charge de la Malnutrition Aiguë), Mirriah, Niger – 2020 – Master Santé internationale

# CHAPITRE I

## ETAT DES CONNAISSANCES

*« Chaque enfant a le droit à une bonne nutrition. Les enfants bien nourris grandissent et se développent à leur plein potentiel. Une nutrition adéquate les prépare à mener une vie saine, à échapper à la pauvreté, à apprendre et à participer, assurant un épanouissement continu tout au long de leur existence, avec des avantages transmis aux générations suivantes » (1).*

Malgré les progrès significatifs de la dernière décennie dans l'amélioration de la santé maternelle et infantile, la malnutrition, sous ses diverses formes de dénutrition, carences en micronutriments ou surpoids, constitue actuellement l'un des défis les plus importants en santé mondiale. Près d'un enfant de moins de 5 ans sur trois est actuellement touché par au moins une forme de malnutrition, ce qui représente plus de 200 millions d'enfants souffrant de dénutrition ou de surpoids à travers le monde (2). On estime que la dénutrition, y compris les carences en micronutriments, les retards de croissance et l'émaciation, est à l'origine d'environ 45 % des décès d'enfants, soit 3,1 millions de décès par an (3). Les conséquences de ce fardeau sont graves et durables, engendrant des répercussions sociales, médicales, économiques et environnementales à l'échelle mondiale.

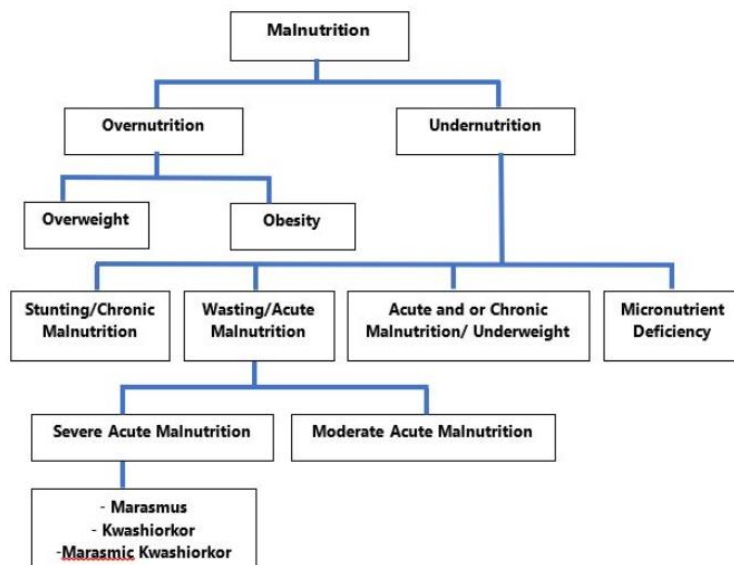
Dans un contexte sanitaire, économique, politique et climatique complexe, cette thèse se concentre sur l'optimisation des traitements de la malnutrition aiguë (ou émaciation). Elle aborde spécifiquement la prise en charge de la malnutrition aiguë chez les enfants de 6 à 59 mois en Afrique sub-saharienne. Ce travail vise à apporter des solutions concrètes et adaptées à un problème de santé publique majeur, en mettant en lumière des stratégies optimisées pour améliorer l'accès au traitement de la malnutrition aiguë chez les enfants de moins de 5 ans.

Cette première section examine l'état actuel des connaissances sur la malnutrition et son traitement, dans le but de fournir un cadre scientifique pour présenter les études menées au sein de cette thèse. La première partie définit les différents termes de dénutrition allant de la malnutrition aiguë aux carences en micronutriments ainsi que leurs critères anthropométriques de diagnostic. La deuxième partie présente la situation nutritionnelle mondiale et l'impact de la pandémie de COVID-19 sur l'agenda politique de lutte contre la dénutrition. La troisième partie aborde ensuite l'évolution des stratégies de traitement de la malnutrition, passant d'une approche hospitalière à une approche communautaire, mettant en lumière l'émergence des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi et les limites du protocole intégré de prise en charge. Enfin, la dernière partie se concentre sur les approches "simplifiées" de prise en charge de la malnutrition aiguë, en mettant l'accent sur l'utilisation du périmètre brachial (PB) comme outil principal de dépistage, d'admission et de décharge dans les programmes de prise en charge, l'optimisation du traitement et l'adaptation d'un dosage unique à base d'Aliment Thérapeutique Prêt à l'Emploi (ATPE).

## I.1 La malnutrition

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la « malnutrition sous toute ses formes » se définit par les carences, les excès ou les déséquilibres dans l'apport énergétique et/ou nutritionnel par rapport aux besoins de l'organisme (4). Ce terme générique couvre 3 grands groupes d'affections :

- la dénutrition, qui comprend l'émaciation ou la malnutrition aiguë, le retard de croissance ou la malnutrition chronique et l'insuffisance pondérale ;
- la malnutrition en matière de micronutriments, qui comprend les carences en micronutriments (manque de vitamines et de minéraux essentiels) ou l'excès de micronutriments ;
- le surpoids, l'obésité et les maladies non transmissibles liées à l'alimentation (par exemple, les cardiopathies, les accidents vasculaires cérébraux, le diabète et certains cancers).



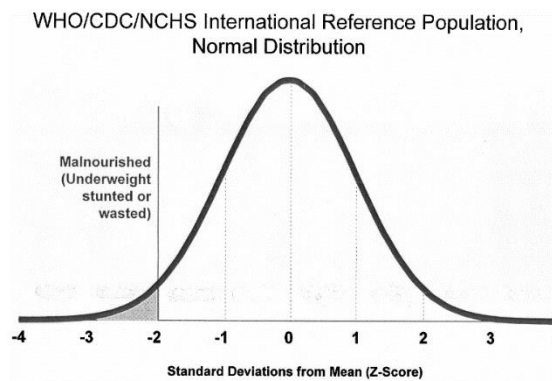
**Figure 1:** Différents type de malnutrition,  
 Source : <https://www.publichealthnotes.com/malnutrition-causes-types/>

Ce travail de thèse n’abordera pas la problématique du surpoids mais s’intéresse au problème de dénutrition chez les enfants de 6 à 59 mois.

### I.1.1 Définitions des critères anthropométriques utilisés pour les diagnostics de dénutrition

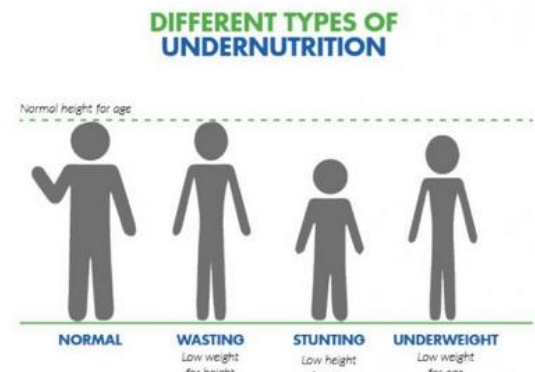
Les critères principaux utilisés pour caractériser les diverses formes de dénutrition, tels que le retard de croissance, l’émaciation et l’insuffisance pondérale, reposent sur la taille, le poids et l’âge, à partir desquels des rapports anthropométriques sont établis et comparés aux normes de croissance définies par l’OMS. En avril 2006, l’OMS a publié de nouveaux standards permettant d’évaluer la croissance de la naissance à l’âge de 5 ans (5). Pour cela, l’OMS a mené une étude longitudinale entre 1997 et 2003 dans 6 pays aux contextes différents : Brésil, États-Unis d’Amérique, Ghana, Inde, Norvège et Oman. Cette étude a inclus des enfants dont les mères suivaient les recommandations de l’OMS en matière d’alimentation (allaitement exclusif ou prédominant pendant au moins 4 mois, diversification alimentaire à l’âge de 6 mois et poursuite de l’allaitement jusqu’au moins l’âge de 12 mois), excluant les facteurs de santé ou d’environnement défavorables tels que les femmes fumeuses et les grossesses gémellaires. Les résultats ont montré une croissance de poids et de taille similaire chez les enfants élevés dans des conditions favorables (proches des recommandations OMS) jusqu’à l’âge de 5 ans, malgré la diversité ethnique mondiale (6). Dans cette population de référence, 95% des mesures anthropométriques étaient comprises entre -2 et +2 écarts-types autour de la médiane, établissant ainsi les degrés de gravité des divers types de dénutrition (Figure 2) (7). C’est ainsi que les rapports anthropométriques ont permis de classifier les diverses formes de dénutrition. Les indicateurs les plus fréquemment observés sont les rapports Poids pour Taille (P/T), Taille pour Âge (T/A), et Poids pour Âge (P/A). Ces indicateurs sont quantifiés par le "Z-score," mesurant l’écart entre la valeur individuelle et la médiane de la population de référence de l’OMS, divisé par l’écart type de

cette population. Les Z-scores sont utilisés selon des seuils conventionnels,  $< -3$  indiquant la sévérité,  $\geq -3$  et  $< -2$  la modération, et  $\geq -2$  normo-nourris. Ces mesures fournissent une évaluation standardisée de la croissance et permettent de classer les degrés de gravité des différents types de dénutrition, offrant ainsi une base objective pour le diagnostic et la prise en charge nutritionnels.



**Figure 2:** Distribution normale du Z-score à partir de la population de référence de l'OMS des rapports anthropométriques (source : OMS)

Ainsi, comme décrit dans la figure 3, pour un enfant avec un faible poids en fonction de sa taille (P/T), on parlera de maigreur, d'amaigrissement, d'émaciation, ou de « *wasting* » en anglais, et par extension de malnutrition aiguë. Pour un enfant avec une faible taille en fonction de son âge (T/A), on parlera de retard de croissance, malnutrition chronique ou « *stunting* » en anglais, et pour un enfant avec un faible poids pour âge (P/A), d'insuffisance pondérale ou « *underweight* » en anglais.



**Figure 3:** Différents types de dénutrition (source ACF)

Le périmètre brachial (PB) est également un critère anthropométrique utilisé pour le diagnostic de la malnutrition aiguë. Il mesure l'épaisseur des tissus musculaires et des graisses sous-cutanées et est pris à la hauteur du biceps. Il se mesure à l'aide d'une bandelette millimétrée colorée (Figure 4) indiquant le stade de gravité ; rouge pour sévère, orange pour modéré et vert pour normo-nourris. L'utilisation du périmètre brachial comme critère de diagnostic de la malnutrition aiguë a été introduit plus tardivement que les critères précédents avec le développement des programmes à base communautaire. L'utilisation du PB dans le dépistage de la malnutrition aiguë est reconnue comme une méthode simple et peu coûteuse qui peut être appliquée facilement par une seule personne (mères ou agents communautaires) après une formation minimale et qui est moins sujette aux erreurs de mesure que le rapport P/T (8–10). Bien que ces deux indicateurs soient couramment utilisés dans les programmes de prise en charge de la MA, il n'existe actuellement pas de gold standard et nous verrons ultérieurement dans cette thèse que ces deux critères



ne dépistent pas systématiquement les mêmes enfants ce qui a suscité des débats entre les chercheurs en nutrition.

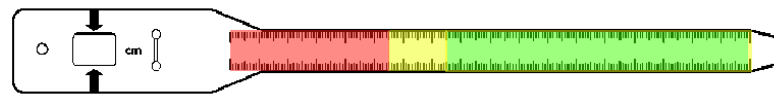


Figure 4: Bandelette pour mesurer le perimetre brachial (source: projet fanta)

## I.1.2 La malnutrition aiguë

### I.1.2.1 Physiopathologie

La malnutrition aiguë est un problème fonctionnel défini comme un « état résultant d'un manque d'absorption ou d'apport nutritionnel entraînant une modification de la composition corporelle, une diminution de la masse cellulaire corporelle conduisant à une diminution des fonctions physiques et mentales » (11). Elle est ainsi caractérisée par la perte de tissu musculaire et adipeux causée par un apport inadéquat en protéines et en énergie. Un apport énergétique insuffisant entraîne diverses adaptations physiologiques, notamment une restriction de la croissance, une perte de masse grasse, musculaire et viscérale, une réduction du métabolisme de base et une réduction de la dépense énergétique totale (12). Des études visant à comprendre les mécanismes et la physiopathologie métabolique et spécifique aux organes de la malnutrition aiguë ont été menées depuis de nombreuses années. Buttha *et al.* ont résumé ces différentes déficiences fonctionnelles engendrées par la malnutrition aiguë dans une revue systématique de la littérature publiée en 2017 (12). Comme décrit dans la figure 5, de nombreuses différences fonctionnelles ont pu être observées notamment au stade de sévérité de la maladie comme une baisse de l'immunité, une altération des fonctions gastro-intestinales, pulmonaires, cutanées, cardiaques, endocriniennes, pancréatiques et du métabolisme des macronutriments, et une diminution de la fonction thyroïdienne. Ces déficiences fonctionnelles nombreuses et complexes ont été caractérisées, mais les mécanismes sous-jacents n'ont pas été entièrement élucidés. Nous ne rentrerons pas dans les détails dans le cadre de cette thèse.

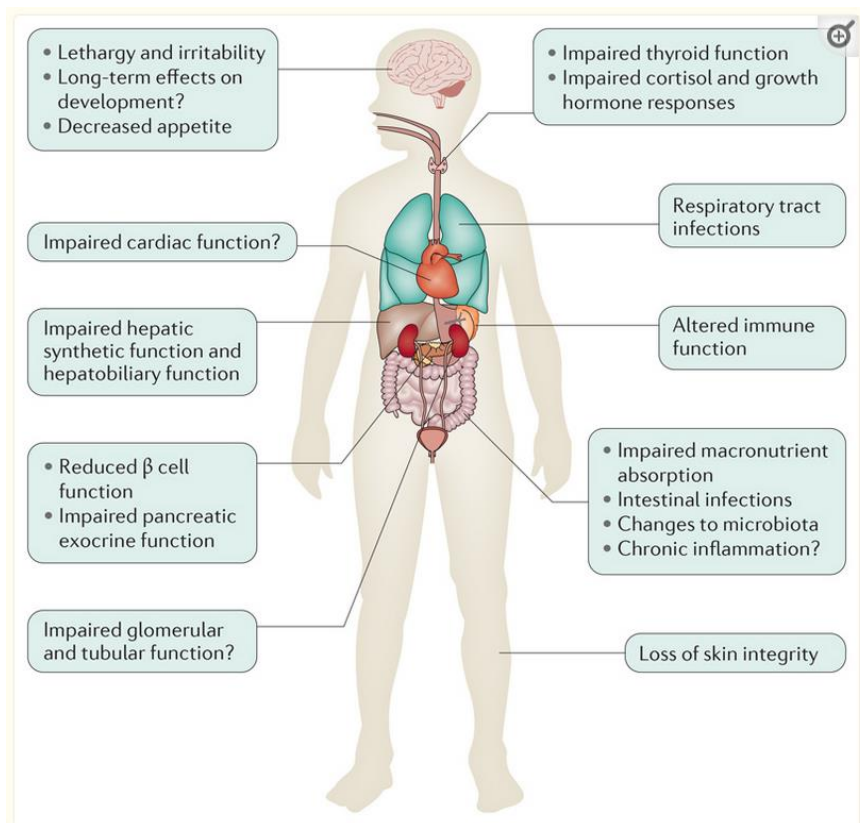


Figure 5: Déficiences fonctionnelles de la malnutrition aigues sévères (sources: Bhutta et al. Nature Reviews 2017)

### I.1.2.2 Les principaux symptômes cliniques

La malnutrition aiguë comprend plusieurs symptômes dans ces formes les plus sévères dont la kwashiorkor, le marasme et les états intermédiaires du kwashiorkor marasmique.

Le terme "marasme" est dérivé du mot grec "marasmus", qui signifie dépérissement ou flétrissement. Le marasme est le syndrome le plus fréquent de la malnutrition aiguë (13). Il résulte d'un apport énergétique insuffisant allant de plusieurs semaines à plusieurs années, entraînant une fonte des tissus corporels, surtout des muscles et de la graisse sous-cutanée. Les enfants de moins de cinq ans sont les concernés en raison de leurs besoins caloriques accrus et de leur plus grande sensibilité aux infections (14). Ces enfants apparaissent émaciés, faibles et léthargiques, accompagnés de bradycardie, d'hypotension et d'hypothermie. Leur peau devient xérotique, ridée et lâche en raison de



Figure 6: Illustration d'enfants kwashiorkor (gauche) et marasmique (droite). (Source : projet Fanta)

la perte de graisse sous-cutanée. La fonte musculaire débute généralement au niveau des aisselles et de l'aîne (grade I), puis s'étend aux cuisses et aux fesses (grade II), à la poitrine et à l'abdomen (grade III), et enfin aux muscles faciaux (grade IV)

Le terme "kwashiorkor" provient de la langue kwa du Ghana et sa signification équivaut à "la maladie du sevrage" car elle affecte souvent les enfants sevrés à un trop jeune âge suite à la naissance d'un autre enfant. Le kwashiorkor est le résultat d'une insuffisance en protéines mais d'un apport calorique raisonnablement normal. L'étiologie du kwashiorkor est mal comprise, mais les régimes alimentaires basés principalement sur le maïs, le manioc ou le riz sont fréquemment associés à la maladie (15). L'œdème est la caractéristique distinctive de la kwashiorkor, qui n'existe pas dans le marasme, et résulte généralement de la combinaison d'un faible taux d'albumine sérique, d'une augmentation du cortisol et de l'incapacité à activer l'hormone antidiurétique. Elle débute généralement par un œdème pédiex (grade I), puis un œdème facial (grade II), un œdème paraspinal et thoracique (grade III) jusqu'à l'association avec une ascite (grade IV). Outre l'œdème, les caractéristiques cliniques sont un poids presque normal pour l'âge, des dermatoses, des cheveux hypopigmentés, un abdomen distendu et une hépatomégalie. Les diverses modifications cutanées observées chez les enfants atteints de kwashiorkor comprennent une peau brillante d'aspect verni (64 %), des macules pigmentées érythémateuses foncées (48 %), une peau pavée xérotique (28 %), une hypopigmentation résiduelle (18 %) et une hyperpigmentation et un érythème (11 %) (16).

Le kwashiorkor marasmique est représenté par des caractéristiques mixtes de marasme et de kwashiorkor. De manière caractéristique, les enfants atteints de kwashiorkor marasmique présentent simultanément une émaciation et un œdème. Ils présentent généralement de légères manifestations cutanées et capillaires, ainsi qu'une steatose hépatique.

#### I.1.2.3 Le diagnostic de la malnutrition aiguë

Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur la terminologie et la définition, le diagnostic de la malnutrition aiguë est basé sur l'anthropométrie de l'enfant et non sur les déficits fonctionnels qui sont difficiles à mesurer directement (12,17). L'anthropométrie est donc un indicateur et non une mesure directe de la malnutrition *i.e.* les différentes mesures anthropométriques évaluent différents aspects et durées du déficit fonctionnel sous-jacent. Ainsi, le rapport poids pour taille (P/T), la recherche des œdèmes nutritionnels et la mesure du PB sont utilisés pour évaluer l'état nutritionnel des enfants de 6 à 59 mois (Figure 4). Il est important de noter qu'il n'existe pas de « gold standard » pour le diagnostic de la MA.



Figure 7: Mesures de la taille, du poids, du périmètre brachial et recherche des œdèmes nutritionnels (source : projet Fanta et référence NACS)

L'OMS distingue deux degrés de malnutrition aiguë, la malnutrition aiguë modérée (MAM) et la malnutrition aiguë sévère (MAS) selon des seuils de rapport P/T, PB et œdèmes présentés dans le tableau 1. La MAS est la forme la plus dangereuse de la malnutrition et se manifeste par un marasme sévère ou la présence d'œdème (kwashiorkor) décrits dans le paragraphe précédent. Il s'agit du stade où le risque de mortalité des enfants de moins de cinq ans est le plus élevé. La MAM se détermine par une émaciation plus modérée que la MAS. Ces enfants sont également vulnérables aux maladies, ont un risque accru de décès et peuvent rapidement basculer dans la MAS (18).

Tableau 1: Définitions des degrés de malnutrition aiguë

Terme	Définition
Malnutrition aiguë modérée (MAM)	PB $\geq$ 115 mm et PB < 125 mm <i>ou</i> PT < -2 et $\geq$ -3 Z-score <i>et</i> Absence d'œdème
Malnutrition aiguë sévère (MAS)	PB < 115 mm <i>ou</i> PT < -3 <i>ou</i> Présence d'œdème bilatéraux
Malnutrition aiguë globale (MAG)	PB < 125 mm <i>ou</i> PT < -2 Z-score <i>ou</i> Présence d'œdème bilatéraux

### I.1.3 Le retard de croissance

Le retard de croissance ou malnutrition chronique est défini par un rapport taille pour âge (T/A) inférieur à -2 Z-score de la moyenne des normes de références de l'OMS. Un retard de croissance compris entre -2 et -3 Z-score est considéré comme modéré alors qu'un retard de croissance < -3 Z-score comme sévère. En 2012, l'Assemblée mondiale de la santé a approuvé un plan global de mise en œuvre sur la nutrition de la mère, du nourrisson et du jeune enfant, qui définit six objectifs mondiaux en matière de nutrition pour 2025

dont le premier objectif est une réduction de 40 % du nombre d'enfants de moins de 5 ans souffrant d'un retard de croissance (19,20). Malgré des efforts importants pour réduire le retard de croissance, la malnutrition chronique reste la forme de dénutrition la plus répandue dans le monde avec 148,1 millions d'enfants concernés, soit 22,3 %, des enfants de moins de 5 ans en 2022 (1).

Des études ont montré que les pratiques d'allaitement et d'alimentation complémentaire sous-optimales, les infections récurrentes et les carences en macro et micronutriments sont des déterminants essentiels du retard de croissance en particulier durant les 1000 premiers jours de de vie de l'enfant, ce qui correspond à la période entre la grossesse et les deux premières années de vie (21–23). Il a été montré que la malnutrition maternelle pouvait déclencher le processus de ralentissement de la croissance in utero, contribuant à un retard de croissance intra-utérin et à un faible poids à la naissance (22,23). Le retard de croissance s'inscrit également dans une interaction complexe de facteurs communautaires et sociétaux, tels que l'accès aux soins de santé et à l'éducation, la stabilité politique, l'urbanisation, la densité de population et les réseaux de soutien social comme décrit dans le cadre conceptuel de l'OMS (Figure 8) (24).



Figure 8: Cadre conceptuel du contexte et des causes liées au retard de croissance (source: OMS)

Le retard de croissance a été longtemps considéré comme un état non traitable et fait généralement l'objet d'interventions préventives, il n'existe donc pas de programme de traitement pour ces enfants (25). L'émaciation et le retard de croissance chez les enfants sont donc appréhendés séparément dans les programmes, les politiques et la recherche, cependant cette séparation est remise en question dans plusieurs articles (26–28). Les interactions entre les différents déficits comme décrits dans le paragraphe 1.1.5 soulèvent la question de savoir si ces enfants devraient être inclus dans les programmes d'alimentation thérapeutique qui, historiquement, n'ont traité que les enfants atteints de MAS. Nous verrons également plus tard, que des études récentes ont montrées qu'une alimentation complémentaire préventive chez les

enfants de moins de 2 ans pouvait réduire le retard de croissance (29,30). Une méta-analyse menée à partir de 14 essais contrôlés randomisés a notamment montré que la distribution de suppléments nutritionnels à base de lipides (SQ-LNS) pendant au moins 6 mois chez les enfants âgés entre 6 et 24 mois pouvait réduire le retard de croissance de 17% (29).

#### I.1.4 L'insuffisance pondérale

L'insuffisance pondérale après la naissance est définie par un rapport poids pour âge (P/A) <-2 Z-score de la moyenne des courbes de référence de l'OMS. Une insuffisance pondérale comprise entre -2 et -3 Z-score est considérée comme modérée et une insuffisance pondérale <-3 Z-score comme sévère. Alors que le retard de croissance et l'émaciation indiquent respectivement une malnutrition chronique et aiguë, l'insuffisance pondérale est un indicateur composite qui peut inclure la malnutrition aiguë (émaciation), chronique (retard de croissance), ou les deux, sans faire de distinction. Cet indicateur n'est actuellement pas utilisé dans les programmes de routine de prise en charge de la malnutrition aiguë. Cependant, une analyse des données d'une cohorte communautaire au Sénégal a révélé qu'une combinaison des critères rapport P/A et PB permettait d'identifier tous les enfants exposés à un risque de décès à court terme associé à des déficits anthropométriques graves, y compris l'émaciation et le retard de croissance (26). Cette même étude suggère que le rapport P/A devrait être utilisé comme critère d'admission supplémentaire pour les nouveaux protocoles simplifiés de traitement de la malnutrition aiguë, qui nous le verrons plus tard, ont été développés récemment et qui admettent les enfants MA uniquement sur la base d'un PB<125 mm ou de la présence d'oedèmes, sans considérer le rapport P/T.

#### I.1.5 Les interactions entre les déficits nutritionnels

Bien qu'ils soient généralement décrits séparément, le retard de croissance, l'insuffisance pondérale et l'émaciation coexistent fréquemment. Plusieurs études ont montré que les enfants présentant plusieurs mesures d'insuffisance anthropométrique ont un risque accru de morbidité et de mortalité (22,25,31–34). Une méta-analyse, publiée en 2013 et incluant 53 767 enfants d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine, a montré que la mortalité chez les enfants souffrant de retard de croissance et d'insuffisance pondérale était plus de trois fois supérieure à celle des enfants bien nourris [HR 3,4 (95% CI 2,6-4,3)] ; ce risque était multiplié par 12 [RR=12,3 ; IC 95%(7,7- 19,6)] chez les enfants souffrant de retard de croissance, d'insuffisance pondérale et d'émaciation (32).

Plusieurs études ont également démontré que l'émaciation était un facteur de risque de survenue du retard de croissance (22,25,31,34–37). L'une des hypothèses principales suggère que la perte de poids entraînerait une réponse de l'organisme qui ralentirait ou arrêterait la croissance linéaire de l'enfant jusqu'à ce qu'il reprenne du poids et que l'infection soit traitée. A l'inverse, le retard de croissance peut aussi mener à l'émaciation, bien que les mécanismes physiologiques soient moins compris (36,38). Une récente méta-analyse portant sur 45 études menées dans les Pays à Revenus Faibles et Intermédiaires (PRFI) chez les

enfants de moins de 5 ans a montré que le pic d'incidence chez les enfants cumulant émaciation et retard de croissance se situait entre la naissance et les 3 mois du nourrisson (36). Cette même étude montre également que les enfants souffrant à la fois d'émaciation et de retard de croissance présentent un risque élevé de décès et devraient être considérés comme des enfants à haut risque. Une cohorte, menée au Niger auprès de 6 567 enfants suivis de la naissance à 24 mois entre 2014 et 2019, rapporte un pic de prévalence à 15 mois et montre que seuls les épisodes d'émaciation survenus après 6 mois constituent un facteur prédictif de retard de croissance à 24 mois (39). Même si les facteurs conduisant à ces multiples déficits ne sont pas encore bien compris, toutes ces études soutiennent le fait de considérer le retard de croissance et l'émaciation ensemble, bien qu'ils soient généralement considérés séparément.

#### I.1.6 Le cadre conceptuel des causes de dénutrition

Les facteurs de la malnutrition sont multiples et interagissent entre eux. L'UNICEF a initié un cadre conceptuel en 1990, mis à jour en 2013, qui place la malnutrition dans une perspective multisectorielle et multidimensionnelle (Figure 9). Ce cadre comprend les causes fondamentales, sous-jacentes et immédiates de la malnutrition détaillées ci-dessous.

Les principales causes immédiates sont l'apport alimentaire insuffisant et la maladie. L'apport alimentaire concerne à la fois la quantité et la qualité de l'alimentation. La qualité nutritionnelle joue un rôle important dans les processus biologiques qui régissent la croissance et le développement de l'organisme, le rendant plus vulnérable aux maladies en cas de mauvaise qualité nutritionnelle. Les infections telles que la rougeole, la diarrhée, les infections respiratoires, le paludisme peuvent être la cause de malnutrition aiguë et la répétition de ces maladies peuvent avoir des effets sur la croissance linéaire de l'enfant pouvant alors entraîner l'enfant dans ce qu'on appelle le cercle vicieux de la maladie et de la malnutrition.

Les causes sous-jacentes se concentrent sur la sécurité alimentaire des ménages, les pratiques adéquates de soins et d'alimentation, l'accès aux services de santé et l'environnement du ménage en matière d'hygiène. La sécurité alimentaire est caractérisée par la combinaison d'aliments disponibles, d'un accès à des aliments nutritifs et d'une bonne utilisation de la nourriture. Les systèmes agricoles et leurs composantes environnementales, tels que le sol, l'eau et l'agro-biodiversité ont un impact sur la sécurité alimentaire à travers la quantité, la qualité et la diversité des aliments disponibles. D'autres causes sous-jacentes de la malnutrition telles que les pratiques de soins inadéquates sont également décrites et comprennent l'allaitement maternel et les pratiques d'alimentation du nourrisson et de l'enfant, l'hygiène et les soins des femmes. Le lait maternel est un élément important de l'alimentation du nourrisson recommandé exclusivement jusqu'à l'âge de 6 mois par l'« United Nations International Children's Emergency Fund » (UNICEF) (40). Il est un élément clé de la constitution d'un système immunitaire (41) mais il peut aussi être associé à un retard de croissance ou à une émaciation quand il n'est pas accompagné d'aliments complémentaires adéquats après l'âge de 6 mois (21). Parmi les causes sous-jacentes de la malnutrition on

retrouve également l'environnement de santé et l'accès aux soins. Plus précisément, il s'agit d'un accès insuffisant aux services de santé et à une mauvaise qualité de l'eau, de l'assainissement, des pratiques d'hygiène et de la préparation inadéquate des aliments (42). A noter que de nombreuses interactions existent entre ces différentes causes sous-jacentes et amplifient les problèmes de malnutrition.

Les causes fondamentales concernent les aspects sociaux, économiques, environnementaux et politiques d'un pays (42). Le manque de ressources financières ou humaines à l'échelle d'un pays est un frein à son développement et peuvent être à l'origine des causes sous-jacentes décrites dans le paragraphe précédent. La pauvreté et les inégalités socio-économiques sont notamment des déterminants fondamentaux de la dénutrition chez la femme et l'enfant. Les changements ou catastrophes climatiques peuvent également avoir une incidence sur la prévalence du retard de croissance par l'augmentation de la morbidité et la dégradation des ressources du système alimentaire local.

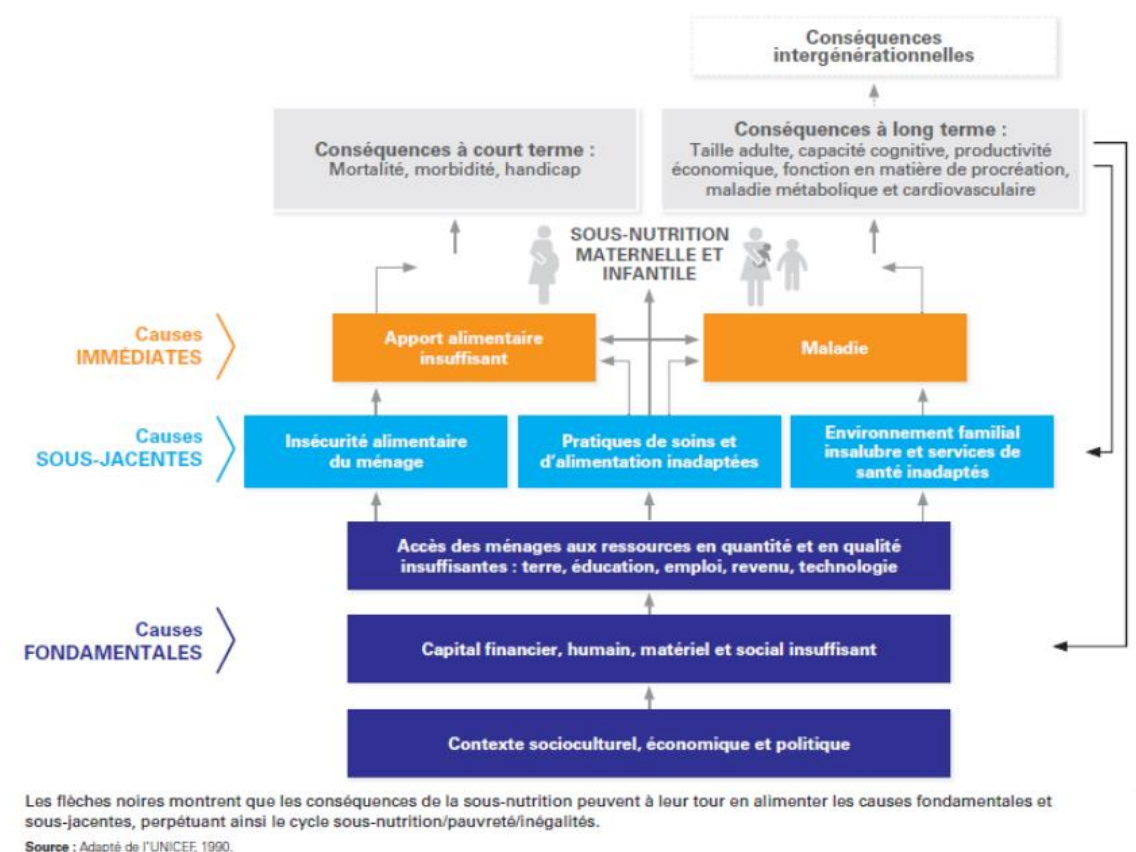


Figure 9: Cadre conceptuel des causes de la malnutrition (source : unicef)

### I.1.7 Des conséquences à court et long termes

Plusieurs études ont montré que le retard de croissance, la malnutrition aiguë et l'insuffisance pondérale étaient des causes sous-jacentes de décès (43–45). Dans la deuxième série Lancet parue en 2013, Black *et al.* estiment que la dénutrition infantile sous toutes ses formes, y compris le retard de croissance,



l'émaciation, les carences en micronutriments ainsi que l'allaitement maternel non optimal, était impliquée dans 45 % de tous les décès d'enfants en 2011, représentant 3,1 millions de décès par an (45). Une méta-analyse issue de 10 études en Afrique, Asie et Amérique du sud incluant 53 809 enfants dont 1 315 décès a montré une forte association entre la sévérité de la dénutrition et le risque de mortalité (46). Cette même étude montre que la malnutrition aiguë était le plus fort déterminant de mortalité par rapport au retard de croissance ou à l'insuffisance pondérale. L'émaciation était associée à un risque relatif (RR) de mortalité de 11,36 (IC 95% 9,84 – 13,74) comparé à 5,48 (IC 95% 4,62 - 6,50) pour le retard de croissance (46).

Au-delà de la mortalité, la dénutrition contribue également de manière significative à la morbidité, les enfants souffrant de dénutrition ayant une susceptibilité plus accrue aux infections (47,48). Ainsi, la dénutrition est considérée comme une cause sous-jacente de décès dans une synergie avec des maladies infectieuses et a été associée à des risques accrus de décès par diarrhée, pneumonie et rougeole (45).

Une récente étude estime que la malnutrition sous toutes ses formes est liée à 50 millions de DALYs (Disability-Adjusted Life Years ou Année de vie corrigées du facteur d'invalidité) en 2019, définis par « la somme des années de vie potentiellement perdues en raison d'un décès prématuré et des années de vie productives perdues car en incapacité » (49). Un résultat rassurant montre cependant que ces taux de DALYs ont diminué entre 2000 et 2019 (-2.86% par an) et cette tendance devrait se confirmer entre 2020 et 2030 avec une projection de -8.4% (49).

La malnutrition materno-infantile a des effets délétères sur le développement physique, neuro-cognitif et social de l'enfant, avec des répercussions à l'âge adulte. Les dommages physiques et neurocognitifs potentiellement irréparables liés au retard de croissance constituent un obstacle majeur au développement humain. De nombreuses études ont montré que le retard de croissance avait des conséquences immédiates et à long terme sur la santé et le développement, en particulier quand il survenait avant l'âge de 2-3 ans (22,23,42,50-55). A court terme, la malnutrition materno-infantile entraîne un retard ou une diminution du développement physique, neurocognitif et physiologique, de même qu'un risque accru de morbidité et de mortalité des enfants (22,23,50). A long terme, la réduction des capacités physiques peut entraîner une perte de productivité et de développement socio-économique notamment dans les environnements fortement dépendants au travail manuel, comme c'est souvent le cas dans les PRFI (51,56). Les enfants souffrant d'un retard de croissance qui ont connu une prise de poids rapide après l'âge de 2 ans ont également un risque accru de surpoids ou d'obésité plus tard dans leur vie (51). La dénutrition infantile a également été associée à des maladies chroniques à l'âge adulte telles que le diabète, l'hypertension et les maladies coronariennes (51,56).

Chez les femmes, la dénutrition peut entraîner des complications obstétriques susceptibles d'augmenter la mortalité maternelle et infantile. Les femmes sous-alimentées sont plus susceptibles d'avoir des enfants de faible poids à la naissance, ce qui instaure un cycle de sous-alimentation qui peut s'étendre sur plusieurs générations s'il n'est pas contrôlé (56).

## I.2 L'agenda politique de lutte contre la dénutrition mis à mal par la récente situation sanitaire

### I.2.1 Rappel des enjeux et agenda politiques en terme de nutrition

L'agenda politique mondial pour lutter contre la dénutrition est vaste et implique la collaboration de nombreux acteurs, notamment les gouvernements, les organisations internationales, les ONG, le secteur privé et la société civile. Nous détaillerons ici quelques dates et éléments clés marquants de l'agenda politique mondial lié à la dénutrition afin de pouvoir par la suite mieux situer l'état de dénutrition dans le monde.

Lancée en **2010**, l'initiative **Scaling Up Nutrition (SUN)** rassemble des gouvernements, des organisations de la société civile, des donateurs, des organismes des Nations Unies et des partenaires du secteur privé pour coordonner les efforts visant à éradiquer la malnutrition sous toutes ses formes (57). Le mouvement SUN, qui regroupe à ce jour 62 pays, se base sur le principe que le renforcement de la nutrition nécessite une approche multipartite et multisectorielle et. Il souligne l'importance d'intégrer la nutrition dans les efforts de développement plus larges, car la malnutrition est souvent liée à divers facteurs sociaux, économiques et environnementaux (58).

En **2012**, l'**Assemblée mondiale de la Santé**, par sa résolution WHA65.6, a établi un plan d'application exhaustif concernant la nutrition chez la mère, le nourrisson et le jeune enfant (19,59). Ce plan fixe une série de six cibles mondiales de nutrition à atteindre d'ici 2025, développées en réponse aux préoccupations croissantes liées à la malnutrition sous toutes ses formes, y compris la sous-nutrition, la malnutrition chronique, la suralimentation et l'obésité :

- réduire de 40% le nombre d'enfants de moins de 5 ans présentant un retard de croissance ;
- réduire de 50% l'anémie chez les femmes en âge de procréer ;
- réduire de 30% l'insuffisance pondérale à la naissance ;
- ne pas augmenter le pourcentage d'enfants en surcharge pondérale ;
- porter les taux d'allaitement exclusif au sein au cours des 6 premiers mois de la vie à au moins 50% ;
- réduire et maintenir au-dessous de 5% l'émaciation chez l'enfant.

En **2014**, les États membres de l'Assemblée mondiale de la santé ont approuvé un cadre de suivi mondial sur la nutrition de la mère, du nourrisson et du jeune enfant, pour suivre les progrès par rapport à ces objectifs, ce qui a conduit à l'approbation d'un ensemble d'indicateurs de base par l'Assemblée mondiale de la santé en 2015 (60).

En septembre 2015, plus de 150 dirigeants mondiaux ont assisté au Sommet du développement durable de l'ONU pour adopter formellement un nouveau programme de développement durable ambitieux. Il est ressorti la définition de 17 **objectifs de développement durable** (ODD) généraux (61), universels pour tous les pays membres de l'ONU pour succéder aux objectifs du Millénaire pour le développement (OMD). Les

OMD, qui étaient en vigueur de 2000 à 2015, étaient axés sur huit objectifs spécifiques, principalement centrés sur la réduction de la pauvreté, l'amélioration de la santé maternelle et infantile, l'éducation de base, et d'autres aspects du développement humain. Les ODD élargissent la portée et l'ambition des OMD, en couvrant un éventail plus large de questions, y compris la justice sociale, l'égalité des sexes, la paix et la durabilité environnementale. Adopté par les 193 États membres de l'ONU, l'agenda est officiellement intitulé « Transformer notre monde : Agenda 2030 pour le développement durable ». Les ODD tiennent compte équitablement de la dimension économique, de la dimension sociale et de la dimension environnementale du développement durable. Les objectifs obligent les états, et non seulement les pays en développement, à mettre un terme à la pauvreté, à atteindre la parité homme-femme, à améliorer la santé et l'éducation, à rendre les villes durables, à combattre le changement climatique, à protéger les forêts, et bien plus.

L'**objectif 2 « Faim zéro »** vise à éliminer la faim, assurer la sécurité alimentaire, améliorer la nutrition et promouvoir l'agriculture durable d'ici 2030. Il est le seul ODD qui mentionne clairement le concept de « nutrition », avec deux des cinq cibles définies dans cet objectif visant spécifiquement la nutrition :



« 2.1 D'ici à 2030, éliminer la faim et faire en sorte que chacun, en particulier les pauvres et les personnes en situation vulnérable, y compris les nourrissons, ait accès tout au long de l'année à une alimentation saine, nutritive et suffisante

2.2 D'ici à 2030, mettre fin à toutes les formes de malnutrition, y compris en réalisant d'ici à 2025 les objectifs arrêtés à l'échelle internationale relatifs aux retards de croissance et à l'émaciation parmi les enfants de moins de 5 ans, et répondre aux besoins nutritionnels des adolescentes, des femmes enceintes ou allaitantes et des personnes âgées ». Cependant, au moins 12 des 17 objectifs contiennent des indicateurs très pertinents pour la nutrition (Figure 10). Comme déjà discuté, la malnutrition résulte non seulement d'un manque d'aliments suffisants, suffisamment nutritifs et sûrs, mais aussi d'une multitude de facteurs entrelacés liant la santé, les soins, l'éducation, l'eau, l'assainissement et l'hygiène, l'accès à la nourriture et aux ressources, l'autonomisation des femmes (et plus encore), et représentera un obstacle souvent invisible à la réussite des ODD.

En **2021**, année d'action pour la nutrition, plusieurs événements dont le Sommet des Nations Unies sur les systèmes alimentaires, la Conférence des Nations Unies sur les changements climatiques (COP26) et le Sommet Nutrition pour la croissance tenue à Tokyo, ont souligné l'importance de la nutrition, notamment le rôle de l'alimentation et son impact sur la santé, le climat et la biodiversité.

En **2022**, la 7<sup>ème</sup> conférence mondiale sur la nutrition, a été l'occasion de discuter des stratégies de lutte contre la malnutrition sous toutes ses formes. En réponse à ces différents événements récents, ONU-Nutrition, réunissant le Comité permanent du système des Nations Unies sur la nutrition et le Réseau des Nations Unies pour le renforcement de la nutrition, a lancé une nouvelle stratégie mondiale pour la nutrition 2022-2030 visant à coordonner une action conjointe et une mise en œuvre cohérentes des

politiques pour s'attaquer efficacement à la malnutrition sous toutes ces formes dans l'ensemble du système des Nations Unies (70).

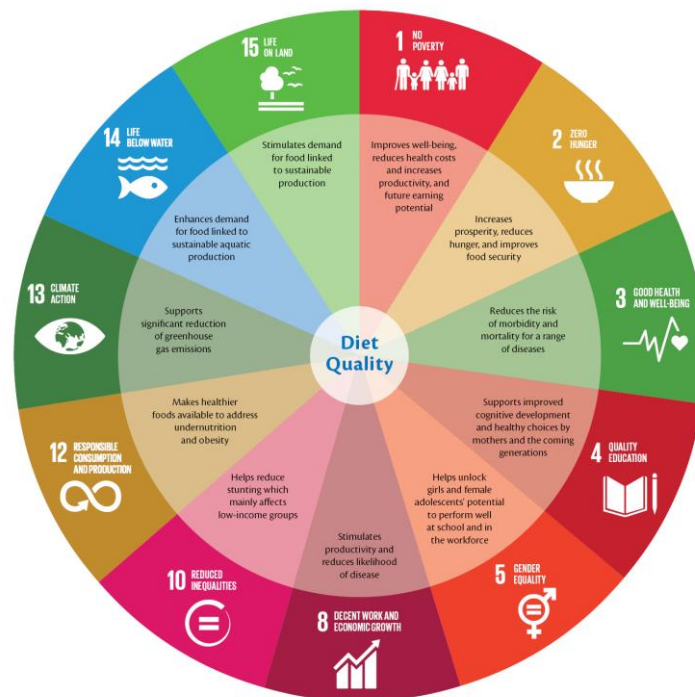


Figure 10: ODD en lien avec la nutrition (source: scaling up nutrition)

### I.2.2 Insécurité alimentaire dans le monde : un scénario alarmant avant la pandémie covid-19

Malgré les efforts des pays pour atteindre les ODD, le nombre de personnes souffrant de la faim dans le monde était déjà en augmentation et cela avant la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (63). L'OMS et la banque mondiale avait publié en 2020 un rapport alarmant sur la sécurité alimentaire et nutritionnelle mondiale. Selon les estimations avant la pandémie, ils estimaient que près de 690 millions de personnes souffraient de la faim dans le monde en 2019, soit 8,9 % de la population mondiale, ce qui représentaient une augmentation de 10 millions de personnes par rapport à 2018 et de près de 60 millions en cinq ans (63). L'Asie comptait pour plus de la moitié de ces cas mais c'est en Afrique que le nombre de personnes sous-alimentées augmentaient le plus rapidement. En matière de nutrition, malgré l'amélioration de certains indicateurs, la malnutrition est loin d'être éradiquée à l'échelle mondiale. En 2019, 144 millions d'enfants dans le monde souffraient de retard de croissance et 47 millions de malnutrition aiguë (64). Le nombre d'enfants en retard de croissance était en baisse, sauf en Afrique où il continuait d'augmenter. Il était déjà évoqué que si une accélération de la baisse de ces indicateurs n'était pas observée, la cible des ODD ne serait pas atteinte d'ici à 2030 mais que ce n'était encore trop tard.

### I.2.3 La pandémie COVID-19 et ses impacts sanitaires indirects dans les PRFI

La *COVID-19* est une maladie infectieuse respiratoire causée par un coronavirus appelé SARS-CoV-2. Des cas de nouveau COVID-19 ont été détectés pour la première fois en Chine en décembre 2019, et le virus s'est rapidement propagé à d'autres pays à travers le monde. Cela a conduit l'OMS à déclarer une urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020 et à caractériser l'épidémie comme une pandémie le 11 mars 2020 (65). Cette pandémie COVID-19 a eu des impacts majeurs à l'échelle mondiale sur de nombreux secteurs tels qu'économiques, financiers, sociaux, environnementaux, politiques, scolaires, culturels et sanitaires.

Bien que les enfants soient souvent asymptomatiques et présentent des formes plus bénignes de la maladie à COVID-19 (66), il est important de comprendre les impacts indirects de la pandémie qui sont venus exacerber une situation sanitaire et alimentaire déjà alarmante dans les PRFI. Les mesures gouvernementales prises pour contenir la pandémie telles que la distanciation physique, la fermeture des écoles, les restrictions commerciales et le confinement des pays ont eu des répercussions indirectes sur le système alimentaire et l'état nutritionnel en particulier chez les jeunes enfants vivant dans les PRFI (67,68). La pandémie amplifiée par les répercussions de la guerre en Ukraine ont également entraîné des difficultés économiques et perturbé les systèmes alimentaires provoquant des pénuries d'aliments nutritifs et une augmentation des prix alimentaires (69,70). Ces perturbations ont compliqué l'accès aux services essentiels de nutrition, tels que le soutien à l'allaitement maternel, la supplémentation en micronutriments et l'accès aux programmes de nutrition, impactant ainsi indirectement la situation nutritionnelle mondiale.

En effet, les systèmes de santé des PRFI, déjà confrontés à des difficultés (personnel de santé insuffisant, morbidité élevée, problèmes d'approvisionnement, infrastructures inégales et parfois obsolètes...), ont subi des répercussions importantes. Des estimations mondiales évaluant l'impact indirect du COVID-19 ont fait état d'une augmentation de 38,6 % de la mortalité maternelle et de 44,7 % de la mortalité infantile par mois dans 118 PRFI en raison de l'augmentation des besoins en matière de soins de santé et du retard des réponses médicales (71). Pour mieux comprendre l'ampleur des perturbations des services de santé essentiels causées par la pandémie de COVID-19, l'OMS a mené trois séries d'enquêtes mondiales sur la continuité des services de santé essentiels pendant la pandémie de COVID-19 (72). Parmi les 129 pays qui ont participé, 92% rapportaient des perturbations de leur système de santé jusqu'en 2021 et tous les secteurs étaient concernés, notamment l'accès aux services essentiels de nutrition avec plus de 50% des pays rapportant des perturbations (72). Plusieurs études menées en Afrique ont également rapporté une diminution de la fréquentation des services de santé allant jusqu'à 70% durant la première vague, une diminution ou suspension de services de soins et une réduction de la qualité des services (73–77).

De nombreux programmes de lutte et interventions de santé ont également été interrompus entraînant un risque de recrudescences de certaines maladies évitables (78). En Afrique sub-saharienne, il a été rapporté une baisse du dépistage pour la tuberculose (79,80), de l'accès aux services de santé sexuelle et

reproductive, aux soins prénataux, à la planification familiale (81,82) et aux soins du VIH (82,83). Une enquête transversale comparative menée dans les établissements de santé du sud-ouest de l'Éthiopie a démontré une diminution du recours aux soins prénataux, aux accouchements dans les établissements de santé, aux consultations prénatales (CPN) et aux visites de planification familiale de 27,4 %, 23,5 %, 29,1 % et 15,9 %, respectivement entre mars-juin 2019 et mars-juin 2020 (84). L'OMS, l'UNICEF et GAVI ont également signalé que les programmes de vaccination de routine avaient été considérablement perturbés dans au moins 68 pays, affectant environ 80 millions d'enfants (85). Plusieurs études ont montré que les vaccinations infantiles (BCG, diphtérie-tétanos- poliomyélite (DTP), rougeole-oreillons-rubéole) avaient fortement diminué durant la pandémie COVID-19 (76,78,85–87). Une récente analyse menée sur les données de vaccinations de routine de l'OMS et du Fonds des Nations Unies pour l'enfance portant sur 182 pays a également montré que les couvertures mondiales des vaccins ROR, DTP1 et DTP3 avaient significativement diminué entre 2019 à 2021 (86). La couverture DTP3 est passée de 89,7 % en 2019 à 87,0% en 2020 et 86,4% en 2021 puis a connu un petit rebond en 2022 avec une couverture de 87.2%, mais reste toujours inférieure aux couvertures pré-pandémiques (86). La même tendance est observée pour le vaccin ROR. Cette même analyse a également estimé plus de 8 millions d'enfants « zéro dose » supplémentaires entre 2020 et 2022.

#### I.2.4 La faim dans le monde et l'état nutritionnel des enfants post-pandémie COVID-19

Ainsi, dans ce contexte post-pandémique exacerbé par des conflits et des événements climatiques récents, l'UNICEF, l'OMS et la banque mondiale révèlent dans un rapport publié en 2023, que la faim dans le monde mesurée par la prévalence de la sous-alimentation (indicateur 2.1.1 des ODD) est restée relativement stable entre 2021 et 2022 (figure 11) mais s'est maintenue à un niveau bien supérieur à celui enregistré avant la pandémie COVID-19 (88). Ce rapport estime qu'en moyenne 735 millions de personnes ont souffert de la faim en 2022, ce qui représente près de 122 millions de personnes en plus qu'en 2019, avant la pandémie mondiale par COVID-19 (88). Des progrès ont néanmoins été accomplis dans certaines régions telles que l'Asie et l'Amérique latine mais la faim dans le monde continue d'augmenter en Asie de l'ouest, dans les Caraïbes et dans toutes les sous-régions d'Afrique (88).

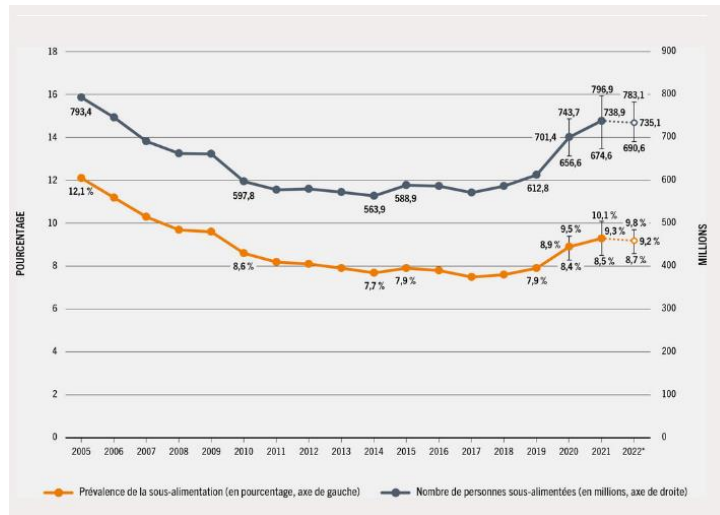


Figure 11 - Estimation de la faim dans le monde depuis 2005 (source: FAO. 2023)

Si l'on considère l'état nutritionnel des enfants de moins de 5 ans, 148,1 millions (22,3%) souffraient de retard de croissance, 45 millions (6,8%) de malnutrition aiguë et 37 millions (5,6%) de surpoids en 2022 (1). A l'échelle mondiale, même si le retard de croissance continue de diminuer, les progrès réalisés ne sont pas suffisants pour atteindre les ODD d'ici à 2030. La figure 12 montre qu'une réduction moyenne de 1,63% a été estimée entre 2012 et 2022, si cette réduction ne s'intensifie pas on estime que 128,5 millions d'enfants souffriront de retard de croissance d'ici à 2030, dépassant la cible des ODD de 39,6 millions d'enfants, dont plus de la moitié vivant en Afrique de l'Ouest et centrale (1).

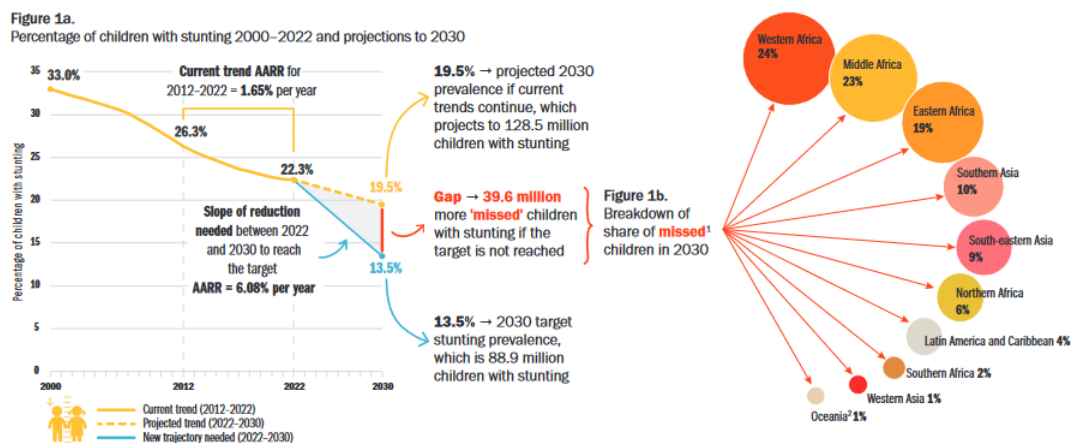


Figure 12: Percentage of children with stunting 2000-2022 and projections to 2030 . (source : Joint Child Malnutrition Estimates 2023)

En ce qui concerne la malnutrition aiguë, les niveaux persistent à des seuils toujours alarmants. Une faible diminution de la proportion d'enfants malnutris aigus a été observée durant ces 20 dernières années avec une réduction marginale de 8,7% en 2000 à 6,8% en 2022 (88). A ce rythme, et si des efforts supplémentaires ne sont pas fournis, il sera difficile de passer le seuil de 5% fixé par les ODD d'ici à 2030. En 2022, plus de la moitié des enfants émaciés vivait en Asie et un quart en Afrique (Figure 13).

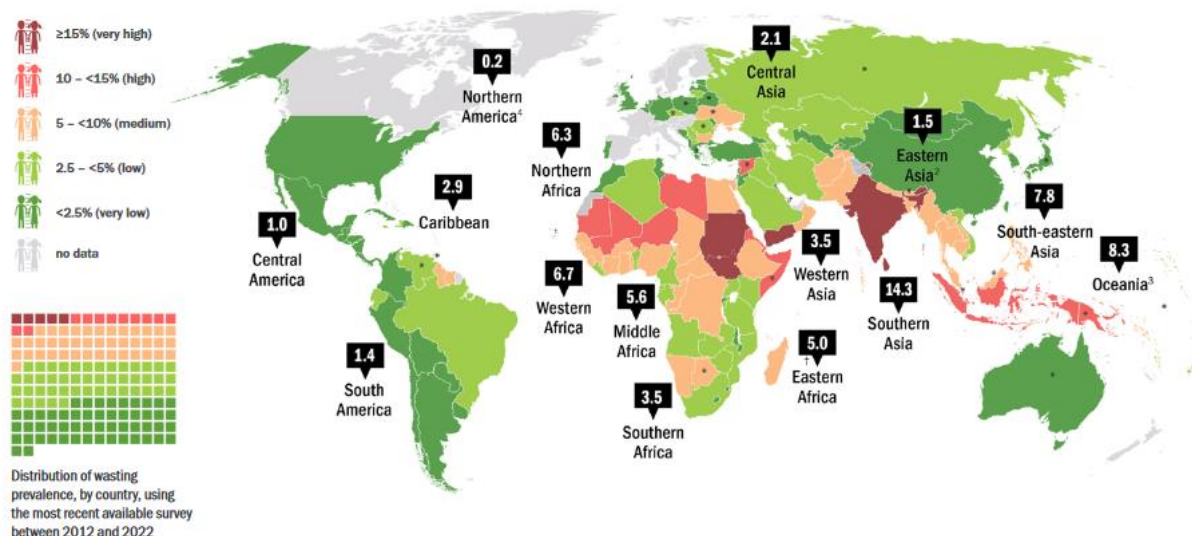


Figure 13: Pourcentage d'enfants de moins de 5 ans touchés par l'émaciation, par pays et sous-région des Nations Unies, 2022 (source : Joint Child Malnutrition Estimates 2023)

Il est important de noter que ces chiffres sous-estiment la charge annuelle de l'émaciation car ils reposent essentiellement sur des études de prévalence (majoritairement des enquêtes transversales) qui n'estiment pas le nombre de cas d'émaciation cumulés sur une année. La malnutrition aiguë est une maladie pouvant évoluer rapidement et connue pour être observée dans certains contextes de façon saisonnière (durant la période de soudure avant les récoltes) ainsi la prévalence n'est pas un bon indicateur pour estimer ce fardeau. Cependant, l'incidence est un indicateur peu disponible dans la majorité des pays car son estimation nécessite un suivi longitudinal qui est plus long et plus coûteux. Pour combler cet écart, il est alors recommandé d'appliquer un « facteur de correction de l'incidence » estimé en général à 1,6 (89). Cet indicateur est basé sur la relation mathématique entre incidence, prévalence et durée moyenne d'un épisode de maladie. Plus récemment, Isanaka *et al.* ont estimé à partir de 352 sites de 20 pays différents que le facteur de correction d'incidence global variait entre 1,3 et 30,1% selon le contexte, et que de façon globale il était plutôt de l'ordre de 3,6 (90).

### I.3 D'une stratégie de traitement hospitalière de la malnutrition aiguë vers une stratégie communautaire

#### I.3.1 Une première stratégie de traitement hospitalière

Il a fallu attendre la fin du XXème siècle pour que les premières recommandations de l'OMS sur le traitement de la malnutrition sévère soient publiées (91,92). Ces recommandations étaient basées sur des directives nutritionnelles publiées par Médecin sans frontière (MSF) décrivant la planification, la mise en œuvre et l'évaluation de la prise en charge de la malnutrition infantile dans les centres en situation d'urgence. Ces recommandations étaient basées sur une approche hospitalière de la prise en charge de la MAS comprenant deux phases : la stabilisation et la réhabilitation. Cette première phase de stabilisation



hospitalière durant 2 à 3 jours consistait à assurer la réhydratation des enfants et la prise en charge de leurs complications médicales, tout en initiant la re-nutrition. A ce stade, l'état de santé de l'enfant gravement malnutri est fréquemment associé à des complications (infections, insuffisance hépatique et intestinale ou déséquilibre électrolytiques) ce qui ne lui permet pas de tolérer les quantités habituelles de protéines, de graisses ou de sodium. Ainsi, un lait thérapeutique en poudre à faible calorie le « F-75 », avec une densité de 75 kcal pour 100ml de lait reconstitué, était recommandé par l'OMS. Une fois que l'enfant commençait la phase de réhabilitation, un lait thérapeutique avec un apport calorique plus élevé était recommandé, le « F-100 », pour 100 kcal pour 100ml de lait reconstitué. Cette rééducation durait généralement 3 à 4 semaines et était réalisée à l'hôpital ou dans un centre nutritionnel thérapeutique résidentiel. Ces premières recommandations de l'OMS avaient permis d'améliorer la réhabilitation des enfants malnutris sévères. Une réduction de la létalité jusqu'à 47% avait été montrée dans des essais contrôlés lorsque la qualité des soins et d'hygiène étaient respectée jusqu'au rétablissement complet de l'enfant (93–95). Néanmoins, des limites de mise en œuvre avaient réduit l'impact de cette approche dans les PFRI car elle nécessitait une capacité importante en personnel et en lits d'hospitalisation, une formation spécifique pour assurer la qualité des soins et des conditions d'hygiène adéquates pour la préparation des laits thérapeutiques qui sont des milieux favorisant la prolifération de bactéries (95–98). Une étude menée en Afrique du Sud, avait mis en évidence une augmentation de 38% de la létalité chez les enfants malnutris sévères l'année où des médecins non formés et inexpérimentés étaient déployés (95). Les problèmes d'accès aux centres de soins (souvent centralisés et éloignés dans les zones rurales), des coûts d'opportunités manquées par les mères qui devaient rester plusieurs semaines à l'hôpital ainsi que le risque d'infection pour les enfants MAS immunodéprimés dans un contexte hospitalier étaient également des limites, pour la plupart toujours d'actualité, qui avaient réduit l'impact de cette approche hospitalière (96).

### I.3.2 La révolution des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi

Dans les années 1990, l'arrivée des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi (ATPE ou en anglais Ready-to-Use Therapeutic Food – RUTF) a été une révolution dans la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère, en particulier chez les enfants de plus de 6 mois. Les ATPE sont des aliments à haute densité énergétique enrichis en minéraux et vitamines, avec un profil nutritionnel similaire mais une densité énergétique et nutritionnelle supérieure à celle du lait thérapeutique F100. Ils sont conçus pour être faciles à utiliser, ne nécessitent pas de préparation et de manipulation comme l'ajout de l'eau dans la formulation du F100 ce qui élimine le risque de contamination bactérienne. Le lait écrémé en poudre utilisé dans la formule F100 est remplacé par du beurre de cacahuète, le rendant également bien accepté par les enfants (99). Le développement des aliments prêts à l'emploi a été marqué par la création de produits tels que le Plumpy'nut® (PPN) de



Figure 14 : Sachet de plumpy'Nut® (source: Nutriset)

l'entreprise Nutriset dans les années 1990. Plumpy'nut® est un ATPE à base de beurre de cacahuètes enrichi en nutriments et conditionné en sachets individuels et journaliers de 92 g (500kcal) (Figure 14). Les emballages individuels contribuent à prévenir la contamination et facilitent la distribution dans les communautés touchées par la malnutrition. Sa date de durabilité minimum est de 24 mois après la date de fabrication et il doit être conservé de préférence dans un endroit sec et frais, à une température inférieure à 30°, à l'ombre. Ces ATPE sont généralement emballés dans des cartons de 150 sachets de manière à être faciles à distribuer, à stocker et à utiliser. Ainsi, leur conservation prolongée sans nécessiter de réfrigération les rend adaptés aux contextes où les ressources et les infrastructures de stockage et de transport sont limitées.

Le Plumpy'nut® a été développé en collaboration avec la recherche publique par les travaux de A. Briand (IRD) et des organisations humanitaires (99,100). Un essai clinique mené au Sénégal, comparant l'efficacité des ATPE (PPN) et du lait F100 chez les enfants MAS démarrant la phase de réhabilitation dans un centre nutritionnel thérapeutique a montré que les apports énergétiques (808 kJ/kg/jour vs 573 kJ/kg/jour,  $p < 0,001$ ), la gain de poids (15,6 g/kg/jour vs 10,1 g/kg/jour,  $p < 0,001$ ) et la durée de récupération (17,3 jours contre 13,4 jours,  $p < 0,001$ ) étaient significativement meilleurs chez les enfants ayant reçu des ATPE (101). Dans un autre essai clinique mené au Malawi, les enfants traités dans le bras avec ATPE récupéraient mieux (79% vs 46% atteignait un WHZ  $> -2$ ,  $p < 0,001$ ) avec moins de risque de rechute ou de décès 6 mois après la décharge (8,7% vs 16,7%,  $p < 0,001$ ) (102).

Avec l'arrivée des ATPE pour le traitement de la MAS, des aliments de suppléments prêts à l'emploi (ASPE ou Ready to use Supplementary food, RUSF) ont été développés pour le traitement de la malnutrition aiguë modérée à partir de l'âge de 6 mois. Avant l'arrivée des aliments prêt à l'emploi, les enfants MAM étaient traités avec des farines enrichies à base de maïs (80%) et de soja (20%) fortifiées en minéraux et vitamines qui étaient servies sous forme de bouillies. Ces farines ont pour principaux avantages d'être peu coûteuses et disponibles localement dans les pays touchés par la malnutrition notamment en ASS. Néanmoins, leur efficacité pour le traitement de la MAM n'a pas été réellement prouvée (103,104). Une analyse rétrospective de programmes de supplémentation d'urgence menée sur 375 000 enfants traités avec l'apport de farines enrichies a montré un taux de récupération moyen de 65% variant entre 25% et 95% selon les contextes (103). Ainsi sur le même principe que les ATPE, les ASPE dont le Plumpy'Sup développé par l'entreprise Nutriset (Figure 15), sont proposés en sachets individuels de 100 g (540 kcal) et sont consommés directement à partir de l'emballage, ne nécessitent pas de réfrigération et sont à l'abri de toute contamination bactérienne. Plusieurs études menées dans des contextes d'urgences humanitaires ont montré des résultats supérieurs en terme de récupération, gain de poids,



Figure 15 : Sachet de Plumpy Sup (source : Nutriset)

gain de masse maigre lorsque les enfants MAM étaient traités avec des ASPE comparé aux farines enrichies (105–108).

Dans cette même lignée d'aliments prêts à l'emploi, les « Small-quantity lipid-based nutrient supplements » (SQ-LNS) ont été développés pour prévenir la malnutrition dans des contextes vulnérables chez les enfants âgés entre 6 et 24 mois. Ils sont constitués sur la même base que les ATPE (huile végétale, pâte d'arachide et lait en poudre) avec le même principe de distribution mais contiennent une quantité beaucoup plus faible d'aliments (20g soit 110 kcal). Les premiers essais cliniques évaluant le SQ-LNS menés entre 2005 et 2008 ont montré des effets positifs sur la croissance et le développement moteurs des enfants au Burkina Faso, Ghana et Malawi (109) et une réduction de l'incidence du retard de croissance au Malawi (110). Depuis ces 10 dernières années, les recherches se sont accélérées et tendent



Figure 16: Sachets de SQ-LNS (Source Nutriset)

toutes à montrer une amélioration de la survie, de la croissance et du développement moteur des enfants recevant une supplémentation de 1 sachet de SQ-LNS par jour pendant un période allant de 6 à 12 mois (29,111–114). Une récente méta-analyse menée à partir de 14 essais contrôlés randomisés a également montré que la supplémentation de SQ-LNS pendant au moins 6 mois chez les enfants âgés entre 6 et 24 mois pouvait réduire la mortalité, l'émaciation, le retard de croissance et l'anémie jusqu'à respectivement 27%, 31%, 17% et 64%, ainsi que les retards de développement entre 16 et 19% (29).

### I.3.3 Vers une stratégie communautaire de traitement de la malnutrition aiguë

Ainsi, au début des années 2000, le développement des ATPE a ouvert la voie à une prise en charge à grande échelle de la malnutrition aiguë, moins médicalisée et basée sur une approche communautaire. Ce modèle communautaire de prise en charge a été développé par l'ONG « Valid International » à l'initiative de S. Collins. Il propose une réponse intégrée en traitant de façon ambulatoire la majorité des enfants MAS sans complication médicale et en réservant les soins hospitaliers aux enfants MAS avec complications médicales (115). Les protocoles de prise en charge intégrée de traitement de la malnutrition aiguë (PCIMA) ont débuté au Soudan, Malawi et en Ethiopie entre 2000 et 2003, pour atteindre 55 pays en 2010 (116). Cette approche intégrée reconnaît aussi la nécessité de combiner la prise en charge nutritionnelle avec d'autres services de santé, tels que la vaccination, la santé maternelle et infantile, et l'accès à l'eau potable. Ce nouveau modèle réduit ainsi les barrières de l'approche médicalisée décrites précédemment en décentralisant l'accès au traitement et le rendant possible à domicile, réduisant ainsi les obstacles de distances et les coûts d'opportunités manquées par les mères.

En 2007, l'OMS, l'UNICEF, le PAM et le Comité permanent des Nations Unies de la nutrition (CPN) ont publié une déclaration conjointe pour promouvoir la prise en charge communautaire de la MAS (117). Selon ce document, environ 80% des enfants MAS peuvent recevoir des soins thérapeutiques ambulatoires sans

hospitalisation *i.e* les enfants bénéficient de soins, y compris des suppléments nutritionnels et un suivi médical, tout en continuant à vivre chez eux avec leur famille. En 2013, l'OMS publie de nouvelles directives pour le traitement de la MAS intégrant un traitement antibiotique systématique chez les enfants MAS ainsi que des recommandations pour les enfants MAS VIH-positifs et les nourrissons de moins de 6 mois (118). En 2017, l'OMS a également émis des directives plus larges reconnaissant le double fardeau de la malnutrition (surpoids et dénutrition) (119). En 2020, ces lignes directrices ont été consolidées par la publication de "Directives Consolidées sur la Nutrition de l'Enfant". Avant 2023, aucune recommandation officielle de l'OMS n'avait encore été publiée concernant la prise en charge des enfants MAM. Ces dernières recommandations parues en juin 2023 seront discutées dans la dernière partie de cette thèse.

#### I.3.4 Le protocole générique de prise en charge intégrée à base communautaire de la malnutrition aiguë

En 2011, le protocole générique PCIMA a été publié par le Pr Michael H Golden et le Dr Yvonne Grellery (120) et est maintenant largement adapté dans de nombreux pays concernés par le fardeau de la malnutrition. Le PCIMA des enfants de 6 à 59 mois repose sur l'implication active de la communauté dans la détection précoce, la prévention et la prise en charge de la malnutrition aiguë. Il se compose de quatre volets : (1) la prise en charge intégrée de la MA, (2) la PEC ambulatoire des cas de MAM, (3) la PEC ambulatoire des cas de MAS et (4) la PEC pour la malnutrition aiguë avec complications (Figure 17).

1. La **prise en charge intégrée de la malnutrition aiguë** est un processus qui englobe le dépistage précoce, le triage efficace et une activité communautaire dynamique (Figure 17). Le dépistage consiste à identifier les enfants malnutris et à déterminer la gravité de leur état de santé. Il peut être effectué par un professionnel de santé lors de l'arrivée de l'enfant dans la structure de santé ou par un agent de santé à base communautaire (ASBC) lors d'un dépistage de masse au niveau du village. Ce processus repose sur la mesure du rapport poids / taille ou du périmètre brachial et de la présence ou non d'œdèmes bilatéraux. Le triage permet ensuite de classer les enfants malnutris en fonction de leur état nutritionnel et clinique et selon les différents degrés de MA avec complication(s) médicale(s), MAS ou MAM (Figure 18). L'activité communautaire constitue une pierre angulaire de cette prise en charge intégrée. La mobilisation communautaire implique la sensibilisation proactive des communautés locales aux risques de malnutrition et aux mesures préventives. Les agents de santé communautaire jouent un rôle central dans cette initiative, ils travaillent avec les membres de la communauté pour renforcer les connaissances, encourager la participation et assurer une surveillance régulière. Des séances éducatives, des campagnes de sensibilisation et des activités de promotion de la nutrition sont organisées.

Figure 17: Circuit unique d'un enfant de moins de 5 ans dans un centre de santé (source : PECIMA Niger 2016)

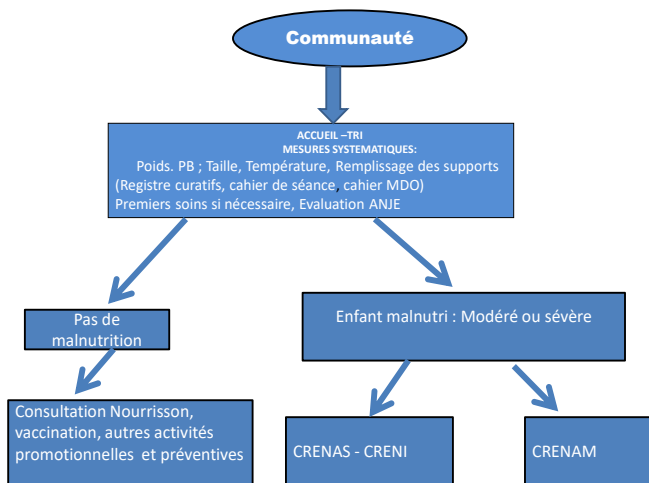
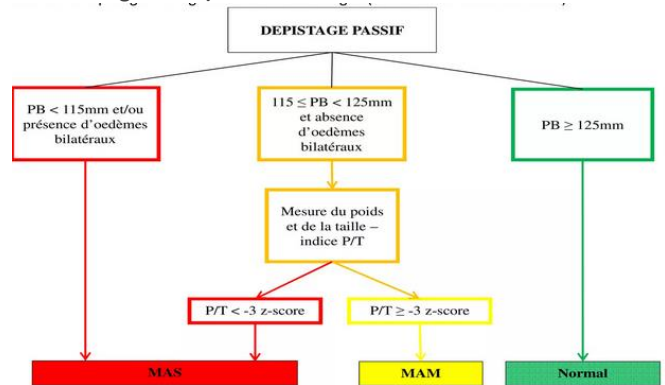


Figure 18 : Dépistage et triage de la malnutrition aiguë (source : PECIMA Niger 2016)



2. La **PEC ambulatoire des cas de MAM** se déroule dans un centre de récupération nutritionnelle ambulatoire pour modérés (CRENAM) avec un suivi souvent bi-mensuel. Lors de ces visites, les enfants bénéficient d'une évaluation médicale et nutritionnelle. Une alimentation complémentaire est administrée à base d'ASPE ou de suppléments en rations sèches telles que les farines enrichies (Super Cereale ou Super Cereal +) ou des farines à base d'aliments locaux enrichis (Tableaux 2 & 3). Lors de leurs visites au centre de santé, les enfants reçoivent l'équivalent de 2 semaines de supplémentation qu'ils prendront par la suite au domicile. Des traitements systématiques (administration de Vitamine A et déparasitage) et une vérification de l'état vaccinal sont également menés lors du suivi des enfants. Les activités au CRENAM intègrent aussi des volets éducatifs et de soutien familial. Les parents ou tuteurs reçoivent des conseils sur la nutrition, la préparation d'aliments adaptés, l'importance de maintenir des pratiques alimentaires saines à domicile et des conseils pour encourager l'allaitement. En fonction de son évolution clinique ou nutritionnelle, l'enfant peut être transféré dans le programme traitant les MAS ou à l'hôpital en cas de complications médicales.

Tableau 2: Ration d'ASPE et farines enrichies au CRENAM (Source : PECIMA Niger V2016)

Produits	Ration	Profil nutritionnel par portion	Groupes cibles
Plumpy Sup	92 g	500 Kcal 12.5 g protéine 32.9 g lipide	Enfants 6- 59 mois
Super Cereal Plus (CSB++)	200g	787 Kcal au lieu de 840 32 g protéine 18 g lipide	6-59 mois au lieu de 6 -23 mois

Tableau 3: Rations sèches à base d'aliments locaux pour les enfants de 6 à 59 mois

Aliments	Quantité		
	g/per/jour	g/per/semaine	kg/per/2 semaines
Farine de Mil	100	700	1,4
Farine de Niébé	80	560	1,12

Huile	30	210	0,42
Sucre	10	70	0,14
Total	220	1540	3,08

3. Le **PEC ambulatoire des cas de MAS** se déroule dans un centre de récupération nutritionnelle ambulatoire pour sévères (CRENAS). La réhabilitation nutritionnelle est au cœur de ce volet, avec l'administration d'ATPE pour restaurer un apport nutritionnel adéquat. Les enfants sont suivis de façon hebdomadaire en centre de santé où ils bénéficient d'un suivi médical et nutritionnel. A chaque visite, ils reçoivent l'équivalent d'une semaine de ration en ATPE en fonction des quantités requises par le protocole en vigueur (Tableau 4). Ils bénéficient également de traitements systématiques (Amoxicilline, Vitamine A, déparasitage, TDR paludisme, vaccination rougeole). Sur le même principe que le CRENAM, les mères ou le représentant légal de l'enfant sont sensibilisés aux risques liés à la malnutrition, l'hygiène, la préparation des aliments adaptés et les bonnes habitudes alimentaires lors de séances de prévention organisées par les agents de santé.

Tableau 4: Quantité d'ATPE au CRENAS (170 kcal/kg/j) (source : protocole du Niger 2016)

CLASSE DE POIDS (KG)	ATPE – PATE		ATPE – SACHETS (92G)		BP100®	
	GRAMMES PAR JOUR	GRAMMES PAR SEMAINE	SACHET PAR JOUR	SACHET PAR SEMAINE	BARRES PAR JOUR	BARRES PAR SEMAINE
3.0 – 3.4	105	750	1 ¼	8	2	14
3.5 – 4.9	130	900	1 ½	10	2 ½	17 ½
5.0 – 6.9	200	1400	2	15	4	28
7.0 – 9.9	260	1800	3	20	5	35
10.0 – 14.9	400	2800	4	30	7	49
15.0 – 19.9	450	3200	5	35	9	63
20.0 – 29.9	500	3500	6	40	10	70
30.0 – 39.9	650	4500	7	50	12	84
40 – 60	700	5000	8	55	14	98

4. La **PEC de la malnutrition aiguë avec complication** vise à traiter à l'hôpital les enfants malnutris aigus présentant des complications médicales sévères. Ce volet comprend un examen médical approfondi selon le PECIMA en vigueur dans le pays pour identifier et traiter rapidement toute complication médicale associée à la malnutrition. Les enfants reçoivent une attention médicale intensive, incluant des interventions telles que l'administration d'antibiotiques pour les infections, la gestion des troubles électrolytiques et d'autres complications, ainsi qu'un traitement nutritionnel à base de laits thérapeutiques F75 et/ou F100. L'objectif principal est de stabiliser l'état médical de l'enfant avant de passer à la

réhabilitation nutritionnelle en ambulatoire après fonte des œdèmes, test d'appétit positif et comorbidités traitées.

### I.3.5 Les limites du protocole intégré de prise en charge de la malnutrition aiguë

Les PCIMA ont été évalués dans plusieurs régions du monde, notamment en Asie, Afrique et Amérique du Sud (121–125). Les résultats de ces évaluations ont montré que ces programmes sont efficaces en terme de récupération (> 85%), de réduction de la mortalité (<5%), d'abandon (<10%) et de rechute (<10%). Cependant malgré leur efficacité, la couverture des programmes est souvent peu élevée limitant considérablement leurs impacts (Figure 19). Une analyse des données de couverture des programmes de traitement de la MAS collectées entre juillet 2012 et juin 2013 dans 21 pays d'ASS a estimé une couverture moyenne de seulement 38.3% (126). Pour les programmes MAM peu de données existent mais la réalité du terrain révèle des programmes peu fonctionnels avec de nombreuses ruptures de traitement en ASPE ou farines enrichies.

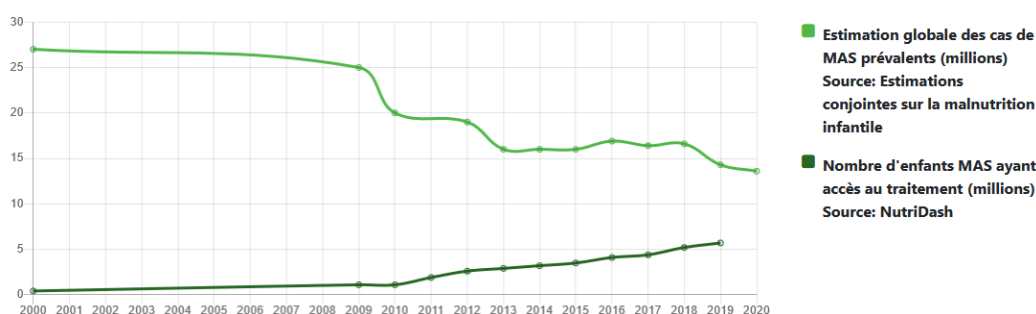


Figure 19: traitement des enfants MAS au niveau mondial (source : acutemalnutrition.org)

Cette faible couverture souligne l'écart significatif entre l'efficacité démontrée des PCIMA et leur portée réelle. Malgré la volonté politique affichée par de nombreux gouvernements, la mise en œuvre complète des PCIMA se heurte au défi d'un financement stable et durable. Bien que certains pays allouent des budgets spécifiques dans leurs plans nationaux de santé, la réalité est que les PCIMA dépendent souvent du soutien financier et technique d'organisations internationales telles que l'UNICEF, qui fournit les ATPE pour le traitement de la MAS, et du programme alimentaire mondial (PAM), qui contribue à distribuer des ASPE pour le traitement de la MAM. Ainsi, ce modèle de financement, bien que nécessaire, se révèle souvent non durable, compromettant la capacité des PCIMA à atteindre une couverture optimale et à répondre de manière adéquate aux besoins croissants. A titre d'exemple, en 2014, 450 millions de dollars avaient été versés par les bailleurs de fond soit 25% des besoins en financement estimés pour atteindre une couverture de 80% des programmes de traitement de la MA (127). Selon un rapport de la banque mondiale datant de 2017, la mise à l'échelle du traitement de la MAS pour 91 millions d'enfants des PRFI demanderait un investissement de 9,1 milliards de dollars sur 10 ans, soit une moyenne par enfant de près de 110 dollars en Afrique et 90 dollars en Asie du Sud (128). Ce même rapport estime que l'expansion du traitement permettrait d'éviter au moins 860 000 décès chez les enfants de moins de 5 ans.

Bien que le sous-financement demeure l'un des principaux obstacles à la faible couverture des PCIMA, leur mise en œuvre exhaustive et efficace se heurte à une série d'obstacles multifactoriels. Ces défis incluent également des barrières géographiques liées à l'accès, des contraintes induites par les systèmes de santé fragiles des PRFI, des obstacles socioculturels et des problèmes d'insécurité (129,130). Une étude qualitative menée au Sud Soudan auprès de 31 organisations politiques et de mises en œuvre décrit que les principaux défis étaient les modèles de financement non durables, des barrières liées à l'accès, des problèmes d'insécurité, l'inadéquation des infrastructures existantes, des coûts opérationnels élevés et des croyances culturelles (Figure 20) (122). Les conclusions de cette étude soulignent la nécessité d'un leadership gouvernemental, d'une mobilisation locale des ressources, et de garanties de durabilité financière pour intégrer les programmes PECIMA dans le système de santé existant.

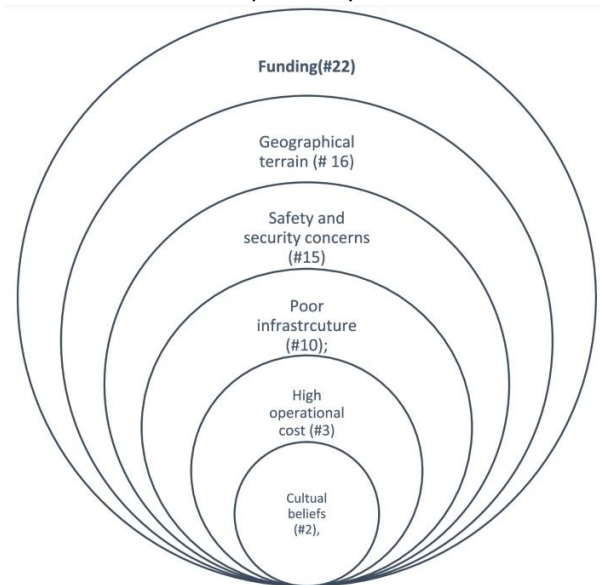


Figure 20: Barrières "horizontales" au déploiement du PCIMA (source: Renzaho, Arch Public Health, 2022)

La gestion parallèle de la MAM et de la MAS dans les CRENAS et CRENAM est également un obstacle à la mise en œuvre du PECIMA. Cette organisation entraîne des coûts opérationnels accrus liés à la coordination des activités, à la gestion des stocks d'aliments thérapeutiques par deux agences des nations unies (UNICEF et PAM) et la mise en place de protocoles distincts. Les besoins différents en termes de soins médicaux, de surveillance, de durée des traitements ajoutent une complexité supplémentaire pour les agents de santé. La définition de la malnutrition aiguë basée sur différents critères anthropométriques (rapport P/T, PB et œdème) qui ne dépistent pas toujours les mêmes enfants ajoute une complexité supplémentaire aux programmes. C'est dans ce contexte que des approches dites « simplifiées » de traitement de la malnutrition aiguë ont émergées au cours de la dernière décennie et font l'objet d'une évaluation dans le cadre de cette thèse.

#### I.4 Les approches « simplifiées » de prise en charge de la malnutrition aiguë

##### I.4.1 Le développement des approches dites « simplifiées » de prise en charge de la malnutrition aiguë

Pour répondre à ces défis de mise en œuvre complexes, les approches simplifiées de traitement de la malnutrition aiguë ont été développées depuis 2006 avec une accélération cette dernière décennie du nombre d'essais cliniques notamment en ASS. Les approches simplifiées sont des adaptations des protocoles PCIMA, visant à améliorer la couverture et à réduire les coûts de prise en charge des enfants souffrant d'émaciation sans complication. Cela inclut différents niveaux d'adaptation, les approches



simplifiées les plus fréquentes ont été décrites dans une revue de l'UNICEF (131) et sont listées dans la figure 21 mais ne sont pas exhaustives.

PB Famille	Former les membres de la famille pour dépister la malnutrition chez leurs enfants en mesurant leur périmètre brachial et en vérifiant la présence d'œdèmes.
Traitement de l'émaciation géré par les ASC	Donner aux ASC les moyens de traiter les enfants souffrant d'émaciation sans complication médicale au sein de la communauté
Fréquence réduite des visites de suivi	Réduire la fréquence des visites de suivi des enfants souffrant d'émaciation sous traitement, en passant de visites hebdomadaires à des visites bimensuelles ou mensuelles.
Protocole Combiné	Mesure du périmètre brachial et/ou présence d'un œdème uniquement
	Élargissement des critères d'admission
	Utilisation d'un seul produit de traitement
	Réduction des doses
	S'appuyer uniquement sur la mesure du périmètre brachial et/ou la présence d'un œdème comme seuls critères d'admission et de sortie
	Augmenter les seuils du périmètre brachial pour prendre en charge tous les enfants dont le périmètre brachial est inférieur à 125 mm
	Traiter l'émaciation sans complication médicale chez les enfants avec un seul produit (ATPE)
	Réduire le nombre de sachets de ATPE par enfant au cours du traitement

Figure 21: principales approches simplifiées (source : [simplifiedapproaches.org](http://simplifiedapproaches.org))

Les approches simplifiées ont largement été développées dans des contextes d'urgences humanitaires par les organisations non gouvernementales (ONG) telles qu'action contre la faim (ACF), The Alliance for medical Action (ALIMA), International Rescue Committee (IRC), MSF et l'UNICEF. D'après la revue de l'UNICEF sur les approches simplifiées, l'admission basée uniquement sur le PB est l'adaptation la plus fréquemment retrouvée dans la littérature (131). Cette approche, qui repose uniquement sur le PB en tant que critère anthropométrique, permet également l'admission d'enfants présentant des œdèmes. Elle a été mise en œuvre par MSF depuis 2007 dans des contextes d'urgences, avec des seuils de PB variant de <115 mm à <125 mm (132). ALIMA, IRC, UNICEF et ACF ont également intégré cette approche dans leurs programmes qu'ils ont pour la plupart combinés avec le PB famille, l'optimisation du traitement en centre de santé ou délivré par les ASC.

Parmi les simplifications les plus retrouvées et qui permettent notamment de réduire les coûts de mise en œuvre, on retrouve l'utilisation d'un seul produit ATPE pour le traitement de tous les enfants malnutris aigus. En 2006, dans un contexte de crise alimentaire au Niger, MSF a été un pionnier dans l'utilisation d'un unique produit (ATPE) pour le traitement de la MAS et de la MAM (133). En 2009, au Myanmar, pour anticiper la rupture d'ATPE, ACF a testé un programme de prise en charge de la MAS avec un dosage réduit par rapport aux recommandations nationales (134). La majorité des études ayant évalué par la suite l'utilisation de l'ATPE ont proposé des réductions de dosage qui seront détaillées dans les paragraphes suivants.

Le dépistage de la malnutrition aiguë au niveau des ménages a été testé et mis en œuvre depuis 2011, notamment par l'ONG ALIMA (135,136). Une revue rapide de la littérature a également été menée par

l'UNICEF sur ce sujet (137). Toutes ces études mettent en évidence que les mères peuvent dépister leurs enfants à domicile grâce à la bandelette PB qui permet une prise en charge plus précoce de la malnutrition aiguë. Cependant, dans un contexte où les programmes, en particulier la prise en charge des enfants MAM, sont peu fonctionnels, les mères se voyaient refuser l'accès aux traitements nutritionnels en raison de ruptures fréquentes d'aliments thérapeutiques. C'est à la suite de ces premières études et observations, que les humanitaires ont développé plus récemment les approches dites « combinées », évaluant simultanément plusieurs de ces ajustements dans le cadre de protocoles intégrés. Les ONG ALIMA avec le protocole « the Optimizing treatment for acute malnutrition » (OptiMA) et IRC en collaboration avec ACF avec « The Combined Protocol for Acute *Malnutrition* Study » (ComPAS) proposent des protocoles intégrés combinant un dépistage en communauté par la formation des mères à la bandelette du PB, l'utilisation exclusive du PB et des œdèmes comme critères de dépistage, d'admission et de sortie en centre de santé ainsi qu'un traitement unique pour tous les enfants malnutris basé sur un seul aliment thérapeutique (ATPE) avec un dosage réduit au cours de la récupération de l'enfant. ACF a, quant à elle, été pionnière dans l'approche simplifiée consistant en un traitement délivré au niveau communautaire par des agents de santé communautaires (ASC) et ont montré une amélioration de la couverture, avec l'intégration récente d'un dosage modifié (dosage ComPAS) dans des contextes d'urgences en Afrique de l'ouest et centrale (138–140). Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous focaliser sur les protocoles combinés OptiMA et ComPAS, leur justification scientifique et l'état des connaissances actuelles seront décrits dans les parties suivantes.

En 2020, pour répondre aux problèmes liés à la pandémie COVID-19, l'UNICEF en collaboration avec des partenaires du groupe mondial sur les approches simplifiées a créé une initiative visant à partager des ressources et des outils pour appuyer la mise en œuvre et l'expansion des approches simplifiées. Ce groupe de travail international, constitué d'organisations internationales et d'ONG, offre une plate-forme collaborative pour échanger des expériences opérationnelles, développer des outils et générer des preuves essentielles à l'amélioration continue de ces approches. Ainsi, un tableau de bord rapportant l'implémentation des approches simplifiées est disponible à travers cette plateforme (Figure 22). A ce jour, des approches simplifiées de traitement de la malnutrition aiguë sont implémentées dans 52 pays à travers le monde.

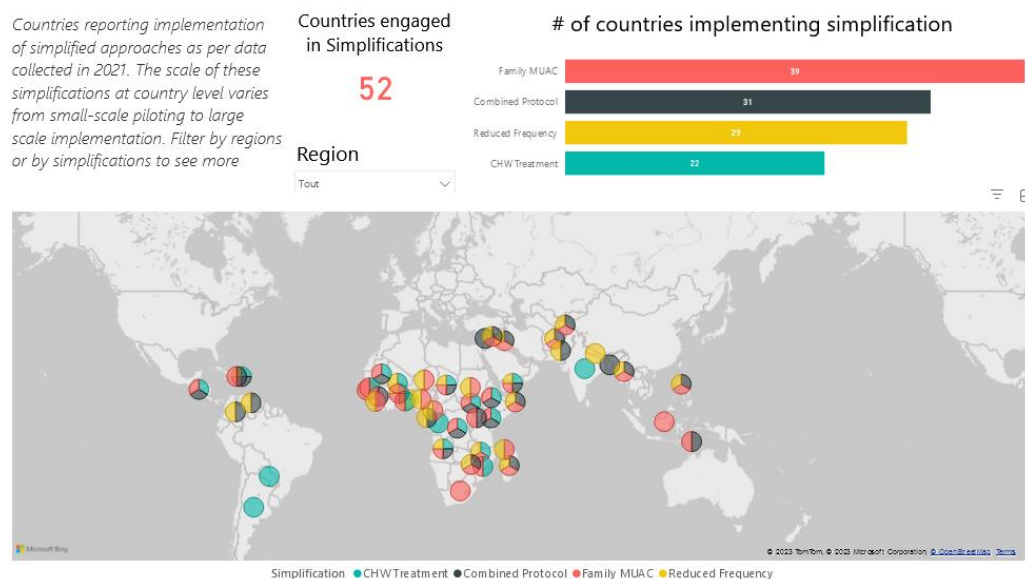


Figure 22: tableau de bord des approches simplifiées (source: [simplifiedapproaches.org](https://simplifiedapproaches.org))

## I.4.2 Focus sur les approches combinées basées sur le PB et l'optimisation du traitement de malnutrition aiguë

### I.4.2.1 Justification scientifique

- **PB famille**

Nous avons vu précédemment que les mères sont les plus à même de surveiller l'état de santé de leurs enfants et de détecter les premiers signes de malnutrition rapidement. En effet, la simplicité du PB est particulièrement utile pour les responsabiliser dans le dépistage des enfants. Former les mères à l'utilisation et l'interprétation du PB (ainsi qu'à l'identification des œdèmes) s'est avéré très prometteur, en particulier, en termes de précocité du dépistage de la MAS et de réduction des hospitalisations, en comparaison avec les dépistages faits par les agents de santé communautaires. Une étude pilote menée au Niger dans le district de Mirriah, comparant le dépistage au PB fait par les mères à celui fait par les agents de santé a montré que les mères formées pouvaient classer leurs enfants selon la couleur de la bandelette, aussi bien que les Agents de Santé Communautaire (ASC). Les deux groupes avaient la même lecture pour la MAS et la MAM. Les erreurs de classification sont survenues uniquement aux seuils entre normal/MAM et MAM/MAS. Une autre étude à large échelle comparant les stratégies dans des aires différentes du district rural de Mirriah au Niger a montré que les membres de la famille ont des compétences identiques aux personnels de santé, aussi bien pour la prise du PB que pour l'identification des œdèmes. La MAS était détectée plus tôt (c-à-d avec un PB médian plus élevé) et moins d'hospitalisations ont été observées parmi les enfants dépistés par les mères. Responsabiliser la famille en ce qui concerne le dépistage de la malnutrition réduit considérablement le coût par enfant, par rapport à la stratégie basée sur les ASC.

- **L'utilisation du PB comme critère anthropométrique principal**

Comme nous l'avons vu précédemment, la définition de la malnutrition aiguë selon l'OMS est basée sur différents paramètres, le rapport P/T, le PB et la présence d'œdème. Bien que l'utilisation du PB, en raison

de sa simplicité et de son coût abordable, ait été largement adoptée pour le dépistage de la MA en communauté, il faut savoir que le PB et le rapport P/T n'identifient pas toujours les mêmes enfants comme étant malnutris, suscitant un débat sur l'abandon du rapport P/T comme critère de diagnostic. Certains chercheurs comme Dr A. Briend, Dr S. Collins ou M. Myatt estiment que le PB seul devrait être utilisé, tandis que d'autres tels que Dr E. Grellety ou Dr M.H. Golden soutiennent que les deux critères doivent continuer à être utilisés pour garantir une identification de tous les enfants nécessitant un traitement. Néanmoins, bien qu'aucun de ces indicateurs ne s'avère idéal pour prédire la malnutrition aiguë, plusieurs études ont montré que le PB, au-delà de sa simplicité d'utilisation, a une meilleure capacité à identifier les enfants encourant les plus forts risques de mortalité liée à la malnutrition. Il a été démontré que le PB est le plus adéquat pour identifier les enfants à plus grand risque de décès que le rapport poids/taille (P/T) (141). En analysant une grande base de données d'enfants âgés de moins de 5 ans au Sénégal, Dr Briend *et al.* ont montré que les courbes ROC (sensibilité vs spécificité) donnaient de meilleurs résultats pour identifier les enfants à haut risque de mortalité. Dans cette même étude, les auteurs concluaient également que le fait de combiner le rapport P/T au PB ne présentait aucun avantage pour l'identification des enfants à hauts risques, et qu'il serait plus judicieux pour augmenter la sensibilité d'augmenter le seuil du PB à 125 mm plutôt que d'inclure le P/T dans les critères d'admission (142). Plusieurs raisons ont été évoquées pour expliquer cette meilleure prédiction du PB, à savoir son augmentation avec l'âge qui le rend particulièrement efficace pour cibler les enfants plus jeunes présentant un risque accru de décès et le fait que le PB soit étroitement lié à la masse musculaire. Par conséquent, le PB apparaît comme un indicateur significatif de la survie, soutenu par des mesures de composition corporelle (142,143). A l'inverse, Dr E. Grellety a mené des travaux qui ont montré que le rapport P/T et le PB ne dépistaient pas les mêmes enfants et que l'utilisation du PB seul ne permettait pas d'identifier une partie des décès liés à la MAS (144–146). Une analyse menée sur des données de routine au Sud Soudan a montré qu'un PB <115mm identifiait plus d'enfants MAS à risque de décès mais son utilisation seul n'aurait pas détecté un tiers des enfants décédés (145). Dans une analyse poolée multi-pays menée sur 15 060 enfants, le risque de mortalité était 4 fois plus élevé chez les enfants malnutris aigus comparé aux enfants sans déficit nutritionnel quel que soit le critère anthropométrique utilisé. Les deux indicateurs n'identifiaient pas les mêmes enfants avec une différence variant selon le contexte de 7% en RDC jusqu'à 35% et 37% au Sénégal et au Népal (146). Cependant, l'élargissement du seuil à 125mm avait permis d'inclure la grande majorité des enfants discordants entre ces deux critères. Malgré tout, ces débats restent encore d'actualité et dépendent souvent du contexte.

- **L'élargissement du seuil PB à 125mm pour l'admission et la décharge dans les programmes**  
Les études qui ont étudié les discordances de dépistage entre les critères PB et rapport P/T étaient pour la plupart basées sur un seuil PB à 115mm. Or, l'élargissement du seuil PB comme critère d'admission a montré que le seuil à 125 mm permettait de capturer la majorité des enfants PB>115mm et rapport P/T<-3 défini comme sévère selon l'OMS. Plusieurs études ont montré que le niveau optimal de sensibilité et de spécificité pour détecter la MAS était le seuil 125mm (142,147,148). Briend *et al.*, dans une analyse

rétrospective chez des enfants Sénégalais, avait également mis en évidence qu'il n'y a pas d'augmentation spécifique de la mortalité chez les enfants avec un PB supérieur à 125mm.

En 2013, l'OMS a recommandé l'utilisation de la même mesure anthropométrique à la fois à l'admission et à la sortie pour accroître la cohérence et la transparence des programmes. Nous verrons plus bas que des gains de poids et de PB similaires durant le traitement ont été observés, ce qui a permis l'utilisation du PB pour le suivi du traitement et la décharge. Le seuil de  $PB \geq 125$  mm pour la sortie a été proposé en raison de preuves d'un risque de mortalité plus faible à ce seuil. Des études au Soudan, en Gambie, au Burkina Faso et au Malawi ont rapporté des résultats globalement favorables en utilisant ce critère de sortie, avec une récupération et un gain de poids élevés et un faible risque d'abandon, de décès et de transfert (149–152). Une étude menée au Burkina Faso a également montré qu'un  $PB < 125$  mm à la sortie des enfants était un facteur associé à la rechute dans les 3 mois après la décharge des programmes (153). Cependant, même si les enfants plus jeunes et plus petits (<65 cm) présentaient une prise de poids proportionnellement plus importante et une durée de séjour plus longue, ils étaient les plus susceptibles de ne pas atteindre le seuil de 125 mm dans une fenêtre thérapeutique de 12 à 16 semaines définies dans les programmes thérapeutiques (154). Bien que le seuil de PB à 125 mm semble optimal pour l'admission et la sortie de la majorité des enfants, nous examinerons dans le cadre de cette thèse une recherche que nous avons développé sur les enfants qui ne répondent pas au traitement de la malnutrition aiguë en lien avec ce seuil.

- **L'adaptation graduelle d'un dosage unique à base d'ATPE pour le traitement de tous les enfants malnutris aigus**

Le traitement de la malnutrition aiguë sévère repose sur la supplémentation nutritionnelle par un ATPE. Le dosage de l'ATPE pour le traitement de la MAS est resté inchangé depuis sa formulation dans les années 2000. Les mêmes quantités sont données aux enfants MAS selon leur poids malgré la possible évolution de leurs besoins nutritionnels au fur et à mesure du traitement. Dans plusieurs contextes, il a été démontré que le gain de poids et l'augmentation du PB sont très rapides dans les 3 à 4 premières semaines de traitement des enfants MAS, avant d'atteindre une phase de plateau une fois que la récupération initiale est atteinte (155,156). Cette trajectoire de gain pondéral et du PB en parallèle est aussi retrouvée chez les enfants MAM (157,158). Ces études montrent qu'il existe un paradoxe inhérent à tout protocole de prise en charge de la malnutrition aiguë : plus l'enfant récupère, c'est-à-dire prend du poids, plus grande est la ration d'ATPE reçue car la ration est dosée selon le poids réel de l'enfant lors des visites de suivi, et pas sur le poids d'admission. Deux études menées au Burkina Faso ont démontré qu'à ration d'ATPE constante, le gain de poids et le gain de PB sont plus rapides durant les 2-3 premières semaines de traitement et qu'après 4 semaines de traitement, le gain de poids et le gain de PB s'atténuent et restent constants (Figure 23).

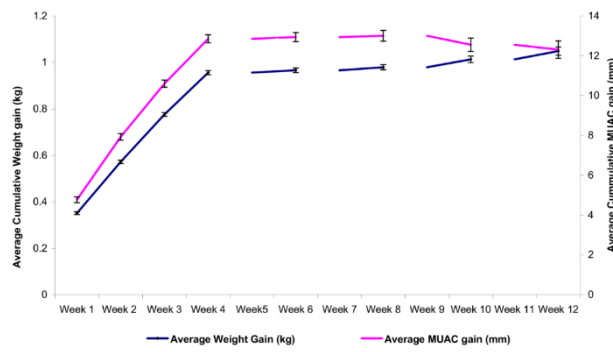


Figure 23 : Gain Cumulé du Poids et du Périmètre Brachial ( Goossens et al., PLoSOne, Novembre 2012)

Goossens *et al.* démontrent également qu'à ration d'ATPE égale de 175 kcal/kg/jour, les enfants avec un PB compris entre 116 et 118 mm ont un gain de PB et de poids plus lents comparé aux plus dénutris recevant la même ration d'ATPE (Tableau 6). Par conséquent, la vitesse du gain de poids ou de PB semble être modifiée par le degré d'émaciation au PB. La moitié des enfants 116-118 mm avait un rapport P/T <-3 or il n'y avait pas de différence en vitesse de gain à l'intérieur de ce groupe stratifié par P/T <-3, suggérant que le PB est plus discriminant que le P/T en termes de besoins énergétiques (148).

Tableau 5 : Comparaison du gain de poids et du gain de PB moyen, selon la catégorie de PB à l'admission au Burkina Faso (Goossens et al, PLoS One, novembre 2012)

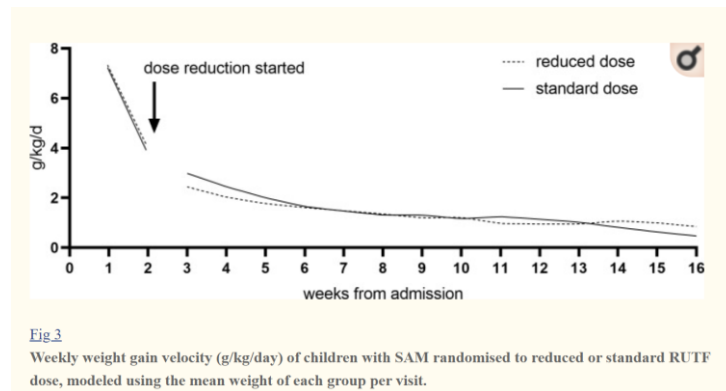
	MUAC <100 mm (n = 1,105)	MUAC 100–110 mm (n = 5,301)	MUAC 112–114 mm (n = 4,813)	MUAC 116–118 mm (n = 10,875)	Total (n = 22,094)	P value for trend
Average weight gain, g/kg/day	8.0±4.3	6.1±7.3	5.3±2.9	4.7±4.9	5.4±5.3	<0.001
Average length of stay, days	46.6±22.0	50.6±24.5	52.9±25.9	56.6±28.0	53.9±27.7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

doi:10.1371/journal.pone.0049320.t003

Concernant l'utilisation d'un unique traitement pour tous les enfants malnutris aigus, comme nous l'avons déjà évoqué, aucune recommandation officielle de l'OMS n'avait encore été publiée avant 2023 concernant la prise en charge des enfants MAM. L'utilisation d'un unique traitement à base d'ATPE pour les enfants MAS et MAM a été introduit dans le cadre d'urgences humanitaires pour anticiper des ruptures d'intrants et a montré son efficacité dans le traitement de la MAM en termes de taux de guérison et de gain de poids (133). Il faut savoir que l'utilisation des ATPE pour le traitement de la MAM fait sens puisque les ATPE et les ASPE ont une composition proche avec comme principale différence la qualité des protéines. Les ATPE contiennent au moins 50 % de protéines provenant du lait, tandis que les ASPE utilisent des protéines de soja raffinés ou une combinaison de soja raffiné et lait, principalement afin de réduire les coûts de production.

L'étude Mango menée par ACF (159) au Burkina Faso a randomisé individuellement des enfants avec un P/T <-3 ou PB <115 mm ou avec présence d'œdème pour recevoir soit une dose standard d'ATPE (150-200

kcal / kg / j) pour la durée de la récupération nutritionnelle, soit une dose réduite de 70-140 kcal/kg/j, 2 semaines après l'inclusion à dose standard (160). Les taux de récupération sur une durée maximale de traitement de 16 semaines n'étaient pas différents avec 55% et 53%, dans le groupe standard et le groupe à dose réduite, respectivement. Les taux de non-réponse étaient de 12,5% dans les deux groupes avec des taux d'abandon de 8,5% dans le bras standard et 12,2% dans celui à dose réduite. Un séjour à l'hôpital pour une prise de poids insuffisante avait été enregistrée dans 20% des deux groupes. Cette étude ne fournit pas de sous-analyse des résultats du programme spécifiquement pour les enfants admis avec un PB <115 mm. La comparaison longitudinale montre un gain de poids légèrement plus élevé dans le groupe standard pendant 6 semaines de traitement, sans différence entre 6 et 16 semaines (figure 24).



**Figure 24: Vitesse de prise de poids des enfants MAS selon le bras de randomisation (dose réduite ou standard) inclus dans l'essai Mango. Kangas et al. Plos Med 2019.**

#### 1.4.3 Revue des essais cliniques évaluant les approches combinées basées sur le PB et l'optimisation du traitement de malnutrition aiguë

Le premier essai ayant testé une approche combinée de prise en charge de la MA a été mené en Sierra Leone par A. Maust *et al.* (161). Dans le bras d'intervention basé sur un PB < 125 mm, les enfants avec un PB < 115 mm ou œdèmes ont reçu 175 kcal/kg/j jusqu'à atteindre le seuil des 115 mm, puis la dose était réduite à 75 kcal/kg/j. Les enfants admis avec PB 115-124 mm ont reçu 75 kcal/kg/j tout au long du traitement. Le taux de guérison dans le bras intervention était de 83% comparé à 79% dans le protocole standard (P/T <-2, PB < 125 mm ou œdèmes), avec une meilleure couverture de 71% dans le bras intervention comparé à 55% dans le bras standard. Le cout d'ATPE pour ceux admis avec un PB < 115 mm ou œdèmes dans le bras interventionnel était réduit de 50% (\$36 vs \$68) comparé aux enfants MAS du protocole standard.

Bailey *et al.* ont mené une analyse sur 8 000 enfants MAS et MAM traités en ambulatoire et montrent que le principe « 2/1 », c'est-à-dire 2 sachets d'ATPE par jour par enfant avec un PB<115mm et 1 sachet par jour par enfant avec un PB compris entre 115 et 125mm est, en théorie, suffisant pour couvrir les besoins nutritionnels de 95% des enfants pris en charge. Cette réduction de dosage constitue la base de l'essai

« Combined Protocol for Acute malnutrition Study » (CompPAS) qui a repris ce principe « 2/1 » pour tout enfant admis avec un PB<125mm ou œdèmes dans un essai randomisé en cluster (162). Le protocole CompPAS, initié par l'ONG IRC en partenariat avec ACF, propose une stratégie très simplifiée qui peut être mise en œuvre par les agents de santé communautaires, quel que soit leur niveau d'alphabétisation et sans autre outil anthropométrique qu'un ruban MUAC. La simplification et la décentralisation de la programmation nutritionnelle au niveau communautaire offrent les meilleures chances d'accroître la couverture des services. Un essai de non-infériorité contrôlé et randomisé en grappes a été mis en œuvre au Kenya et au Soudan du Sud en 2017 et a montré que la récupération dans le groupe CompPAS (76,3 %) était non inférieure à celle du groupe de soins standard (73,5 %) : différence de risque de 0,03, IC à 95 % : - 0,05 à 0,10,  $p=0,52$ ) en analyse en per protocole (13). La quantité moyenne de RUTF pour les enfants MAS était significativement plus faible sous le protocole CompPAS (122 sachets) que sous le protocole standard (193 sachets) (13). Les taux de couverture étaient néanmoins similaires avec des intervalles de confiance se superposant dans les deux protocoles, de 54.9% (IC 95% : 41.2% to 68.0%) vs 52.9% (IC 95% 39.1% to 66.2%) au Kenya et 45.9% (IC 95% 38.0% to 59.4%) vs 62.5% (IC 95% 37.1% to 58.0%) au Sud Soudan chez les enfants MAS dans les bras CompPAS et standard, respectivement. Les résultats de cet essai ont été limités par des problèmes opérationnels (accessibilité des centres santé, grève du personnel soignant, insécurité due à une élection présidentielle) qui ont entraînés un taux d'abandon élevé (30.7% et 24.7% dans standard et CompPAS) dans l'analyse en Intention de traiter (ITT).

L'approche OptiMA (Optimizing treatment for acute Malnutrition) proposée par ALIMA, fournit un traitement dont l'intensité varie en fonction du niveau de PB et de poids, comme cela a pu être fait en Sierra Leone, mais de manière plus graduelle. Les critères d'admission sont un PB < 125 mm ou la présence d'œdème (+, ++) associés à un dosage dégressif d'ATPE basé sur le poids et trois catégories de PB : œdèmes ou < 115 mm, 115-119 mm et 120-124mm. Le dosage d'ATPE par catégorie est respectivement de 175 kcal/kg/j, 125 kcal/kg/j et 75 kcal/kg/j. L'approche OptiMA a été testée dans plusieurs essais cliniques et a notamment été la pierre angulaire du consortium CORAL que ce travail de thèse retrace.



## CHAPITRE II

L'évaluation de la stratégie OptiMA dans le cadre d'une recherche co-construite entre humanitaires et chercheurs

## II.1 Le consortium « Clinical and Operational Research Alliance » (CORAL)

- L'ONG « The Alliance for International Medical Action » (ALIMA)

ALIMA est une organisation médicale humanitaire à but non lucratif qui opère dans des contextes humanitaires complexes. « La raison d'être d'ALIMA est de **sauver des vies et soigner les populations les plus vulnérables**, sans aucune discrimination identitaire, religieuse ou politique. » Fondée en 2009 par un groupe de médecins et de professionnels de la santé, ALIMA s'engage à fournir des soins médicaux de qualité aux populations les plus vulnérables, en particulier dans les zones touchées par les conflits, les épidémies et les crises humanitaires. A ce jour, ALIMA a soigné plus de 10 millions de personnes à travers 14 pays dont une grande majorité se situe en Afrique. A la différence des autres ONG médicales humanitaires, ALIMA est basée sur un modèle unique qui noue des partenariats avec des ONG nationales pour proposer des réponses adaptées au contexte local et bénéficier de leur expertise, d'un accès aux populations et d'une connaissance des communautés. L'expertise d'ALIMA couvre cinq types d'urgences dont :

- La réponse aux épidémies : ALIMA soutient les autorités sanitaires locales pour prendre en charge les patients et limiter la propagation de maladies telles que la rougeole, le choléra, les fièvres hémorragiques virales et le paludisme.
- La malnutrition : ALIMA soutient les centres de santé au niveau des programmes nutritionnels pour fournir aux enfants des soins de santé en ambulatoire et des ATPE.
- Les conflits armés : ALIMA fournit des soins médicaux et chirurgicaux aux blessés et un support psychosocial aux victimes de violence, tout en maintenant la fonctionnalité des services de santé pour les populations touchées.
- Les catastrophes naturelles : ALIMA intervient avec une assistance médicale variée, allant de la prise en charge chirurgicale des blessés aux soins de santé primaires et de prévention pour éviter la propagation des maladies contagieuses.
- Les déplacements de population : ALIMA fournit des soins de santé primaires et secondaires pour garantir l'accès aux soins médicaux aux populations déplacées, en particulier aux femmes enceintes et aux enfants, souvent les plus vulnérables.

L'innovation et la recherche sont également au cœur des activités d'ALIMA qui niche dans ses programmes opérationnels des activités de recherche en collaboration avec des institutions académiques. A ce jour, 34 projets de recherche ont été menés par ALIMA depuis sa création dont 18 sont actuellement en cours dans des domaines variés tels que les fièvres hémorragiques virales, la malnutrition, les détresses respiratoires, le COVID-19, *etc.*

- Equipe Global Health in the Global South - « GHiGS »

L'équipe GHiGS est une équipe de recherche de l'Université de Bordeaux, du centre de recherche Bordeaux Population Health (BPH) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm – UMR 1219), et de l'Institut de recherche pour le développement (IRD – EMR 271) avec pour mission de promouvoir

l'amélioration de la santé à la fois au niveau individuel et populationnel dans les pays du Sud, et de contribuer à la réduction des inégalités de santé. Cette équipe multidisciplinaire mène des recherches cliniques, épidémiologiques et en sciences sociales dans de nombreux domaines incluant le VIH, la tuberculose, les hépatites, le paludisme, la santé maternelle et infantile ou encore les maladies infectieuses émergentes. Au cours des dix dernières années, l'équipe GHiGS a joué un rôle majeur dans la révision des directives internationales de traitement du VIH, de la malnutrition aiguë, de la tuberculose et a mené un essai de traitement pendant l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest.

L'équipe GHiGS s'appuie sur des partenariats égalitaires avec des scientifiques, des cliniciens et des décideurs politiques des pays du Sud pour réaliser ses objectifs de recherche. Son ambition est de contribuer à la réalisation de l'objectif de développement durable n°3 sur la santé et le bien-être.

Les activités de GHiGS sont structurées autour de trois thèmes de recherche principaux (maladies infectieuses, santé maternelle et infantile, maladies non transmissibles) et trois axes transversaux (prévention, diagnostic et traitement ; modèles de soins, mise en œuvre et systèmes de santé ; personnes dans leur environnement) pour orienter les efforts de recherche et de collaboration.

L'équipe GHiGS est également en lien étroit avec les masters « épidémiologie » et « Santé Globale dans les Suds - Santé Mondiale » proposés par l'université de Bordeaux et accueille régulièrement des stagiaires, doctorants et post-doctorants.

- **Programme PAC-CI**

Le Programme PAC-CI / site partenaire de l'agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales - Maladies infectieuses émergentes (ANRS-MIE) de Côte d'Ivoire est un programme de recherche médicale créé en 1996 par un accord entre la Côte d'Ivoire et la France pour développer la recherche sur les maladies infectieuses. Le Programme PAC-CI a d'abord travaillé sur l'infection par le VIH, puis a étendu ses recherches aux hépatites virales, à la tuberculose, aux maladies infectieuses à potentiel épidémique menaçant (dont les fièvres virales hémorragiques) et à la santé maternelle et infantile, dans une démarche à visée « santé globale ».

En partenariat avec l'équipe GHiGS - Inserm U1219 de l'Université de Bordeaux, le Programme PAC-CI a créé une plateforme d'ingénierie scientifique dénommée MEREVA. Cette plateforme de services méthodologiques, fournit un soutien aux projets nationaux et internationaux et est chargée de mettre en œuvre une gestion standardisée des essais cliniques tant sur le plan technique qu'administratif.

Durant ces cinq dernières années le programme PAC-CI a conduit des études (essais cliniques, cohortes et autres types d'étude) visant à améliorer la santé infantile par : (i) une optimisation de la prise en charge de la malnutrition aiguë, (ii) un renforcement de la détection et de la prise en charge des cas graves de détresse respiratoires à travers la mise en œuvre de l'oxymétrie de pouls dans les centres de santé primaires, (iii) un renforcement des stratégies de prise en charge chez l'enfant infecté par le VIH.

- La création du consortium « Clinical and Operational Research Alliance » (CORAL) et le développement de la stratégie OptiMA

En 2016, ALIMA, l'équipe de recherche GHiGS (Global Health in the Global South, sous tutelles Inserm/IRD/Université de Bordeaux) de Bordeaux et le programme de recherche PACCI à Abidjan, ont fondé le consortium CORAL (Clinical and Operational Research Alliance). Cette initiative visait à développer une approche de recherche collaborative et participative, impliquant tous les acteurs concernés, afin d'apporter des solutions aux problèmes de santé publique dans des pays souvent oubliés par la recherche mondiale en raison de l'instabilité politique et des conflits. Il faut noter que moins de 4% des études enregistrées sur le site ClinicalTrials.gov se déroulent en Afrique subsaharienne, dont 75% en Égypte et en Afrique du Sud. Le consortium CORAL a ainsi co-construit une approche pour réaliser des essais cliniques dans des contextes insécuritaires et difficiles d'accès. Les projets de recherche du consortium CORAL sont intégrés dans les programmes opérationnels déjà établis par ALIMA, ce qui permet de mobiliser un large éventail de connaissances indispensables à la réalisation des études. Les projets bénéficient de la structure sécuritaire, administrative et logistique des programmes opérationnels d'ALIMA, ainsi que de son engagement au sein des communautés locales. ALIMA est chargée de la mise en œuvre des projets de recherche, supervisée par des chefs de projet sur le terrain qui ont pour la majorité un profil médical avec une formation au master 2 « Santé Globale dans les Suds - Santé Mondiale » en lien avec l'équipe GHiGS. Parallèlement, des chefs de projet scientifique, employés par ALIMA et intégrés à l'équipe GHiGS à Bordeaux, assurent la rédaction des protocoles, le suivi des étapes préparatoires et coordonnent la mise en œuvre de la recherche, sous la supervision scientifique d'un investigateur principal de l'équipe GHiGS. Grâce à son expérience, PAC-CI a réussi à adapter l'ingénierie scientifique aux contextes difficiles d'accès, avec une connectivité internet limitée, tout en garantissant une qualité optimale des données conformément aux bonnes pratiques cliniques. Cette approche a favorisé l'acceptation des études au sein des communautés, notamment en lien avec des méthodes complexes telles que la randomisation individuelle, tout en assurant le bon déroulement des études.

CORAL a grandi et se construit au cours des années. Le consortium est désormais réparti en 2 pôles distincts : le premier dédié aux « maladies infectieuses et émergentes » (MIE) a mené des projets phares sur la fièvre LASSA, le virus EBOLA et le COVID-19, et le deuxième dédié à la santé maternelle et infantile (SMI) a comme projet phare le développement de la stratégie OPTIMA.

## **II.2 « OptiMA Burkina Faso » : un premier essai pilote au Burkina Faso au sein du consortium CORAL**

« OptiMA Burkina Faso (BF) » a été l'un des premiers projets inclus dans le consortium CORAL. Lors de sa première rencontre, ALIMA avait présenté plusieurs projets d'étude au consortium dont le protocole OptiMA. Les acteurs humanitaires souhaitaient tester un protocole basé sur le PB comme seul critère d'admission, de suivi et de sortie avec un traitement unique à base d'ATPE mais en proposant une table de dosage qui réduisait de façon plus graduelle la quantité d'ATPE donnée aux enfants, que celles testées par

A. Maust en Sierra Leone. ALIMA dans le cadre d'une approche combinée proposait une nouvelle table de dosage qui diminuait de façon graduelle la quantité d'ATPE donnée selon la récupération du poids et du PB de l'enfant au cours du suivi en distinguant trois catégories de PB : < 115m, 115 et 119 mm et 120 et 124 mm. Dans ce premier essai pilote, CORAL est venu appuyer la recherche déjà proposée par ALIMA. L'étude OptiMA BF a marqué le début d'un travail de coordination entre les méthodes des humanitaires, habitués à travailler dans l'urgence, et la recherche institutionnelle, qui nécessite plus de temps et une exigence en termes de qualité et de procédures. Cette coordination entre chercheurs et humanitaires a constitué une première étape essentielle pour que chacun comprenne les enjeux respectifs. C'est dans ce contexte que j'ai rejoint le consortium CORAL en tant que chargé de projet de l'étude OptiMA BF.

### **II.2.1 Contexte épidémiologique et sanitaire du Burkina Faso**

Le Burkina Faso est situé au cœur de l'Afrique de l'Ouest, avec une superficie de 274 000 km<sup>2</sup>, et est un des pays les plus pauvres du monde. En 2017, année où l'étude OptiMA BF a été mise en œuvre, sa population était estimée à 19 632 147 habitants, d'après les données du recensement général de la population et de l'habitat (RGPH) de 2006, avec un taux de croissance démographique de 3,1 % et un indice synthétique de fécondité de 5,4. Les femmes représentaient 51,4 % d'une population extrêmement jeune, les moins de cinq ans et les moins de 15 ans représentaient respectivement 18 % et 47 % de la population totale (163). L'espérance de vie à la naissance était estimée à 60 ans au plus. La grande majorité de la population (77 %) vivait en milieu rural avec un taux d'urbanisation de 22,7 %. En 2014, 40,1 % de la population vivait en-dessous du seuil de pauvreté (dont 47,5 % en milieu rural) contre 46,7 % en 2009 (163). L'indice de développement humain (IDH), qui était de 0,402, classait le Burkina Faso au 183 rang sur 188 pays en 2014 (163).

Malgré une amélioration, la situation sanitaire du Burkina Faso restait caractérisée par des taux de mortalité générale et spécifique élevés. Le taux de mortalité brut au sein de la population était de 11,8 pour mille en 2016. A côté de l'espérance de vie à la naissance estimée à 60 ans au plus, l'espérance de vie en bonne santé à la naissance est de 52,6 ans (163). Le profil épidémiologique du pays était marqué par la persistance d'une forte charge de morbidité due aux maladies transmissibles dont le paludisme constituait le premier motif de consultation, d'hospitalisation et de décès.

Le Burkina Faso est de façon chronique, sévèrement touché par des crises alimentaires et nutritionnelles. De 2012 à 2014, les enquêtes nutritionnelles avaient révélé une amélioration à l'échelle du pays et, alors que certaines régions semblaient se stabiliser, les indicateurs sont repartis à la hausse en 2015. La prévalence de la malnutrition aigüe globale était de 10,9% en 2012, de 8,2% en 2013, de 8,6% en 2014, et de 10,4% en 2015 (164). En 2017, les taux de malnutrition demeuraient élevés dans le pays. Les estimations, basées sur la dernière enquête SMART de 2015, indiquaient que 621 582 enfants de moins de 5 ans souffraient de malnutrition en 2017 dont 188 170 (30%) de formes sévères (165). Huit régions étaient

particulièrement affectées par la MAS avec des taux de prévalence supérieurs au seuil d'urgence de 2% dont la province Nord, où a été mis en place l'essai pilote OptiMA BF. Sur le plan de la sécurité alimentaire, l'analyse du « Cadre Harmonisé » en octobre 2016 révélait que 153 262 personnes étaient en phase de crise, et ce chiffre atteignait 212 930 pendant la période de soudure en 2017 (165). Environ 2 446 812 personnes étaient sous stress alimentaire pendant cette période (165). En milieu rural, 80% des ménages obtenaient leurs revenus des activités agrosylvo-pastorales.

L'essai pilote « OptiMA BF » a été mis en place dans le district sanitaire de Yako, situé dans la province du Passoré (région Nord) qui comprend neuf communes (Figure2). En 2016, Yako avait une population générale d'environ 415 000 personnes dont 82 000 enfants de moins de 5 ans (166), et était desservie par 54 centres de santé et un hôpital de district. La prévalence de la MAM et de la SAM définie par le rapport P/T juste avant la mise en œuvre d'OptiMA était respectivement de 8,2 % et de 1,9 % (166). ALIMA et ses partenaires Burkinabés dont l'association KEOOGO et SOS médecins BF, intervenaient depuis 2012 sur Yako avec des projets de prévention, de prise en charge nutritionnelle et médicale des MAS, ainsi qu'un appui des urgences pédiatriques. Les activités préventives consistaient en des séances de sensibilisations, de formations des mamans sur les consultations précoces et des techniques pour enrichir les bouillies des enfants. En 2015, 4 493 cas de MAS dans le district de Yako avaient été traités grâce au soutien d'ALIMA et de ses partenaires. Le programme de prise en charge des enfants MAM était soutenu par le PAM mais des ruptures régulières d'intrants impactaient la qualité de la prise en charge.



Figure 26: Carte du Burkina Faso (source: Wikipédia)

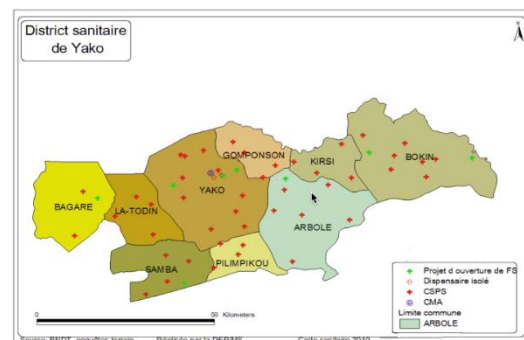


Figure 25: carte des districts sanitaires de Yako (source: BNDT)

### **Contribution personnelle**

Lors de la création de CORAL, le protocole d'étude OptiMA BF avait déjà été validé par le comité d'éthique du BF comme une étude pilote mise en place à l'échelle d'un district (54 centres de santé) pour tester l'acceptabilité de la table de dosage proposée par ALIMA et estimer les indicateurs programmatiques tels que les proportions de récupération, d'abandon, de non répondants, de décès, les durées de séjour etc. La méthodologie de l'essai pilote OptiMA BF n'avait ainsi pas été développée au sein de CORAL et une des limites majeures rapidement soulevée par CORAL était l'absence d'un groupe de comparaison avec le

protocole standard de prise en charge de la malnutrition aiguë. Le design proposé par ALIMA de la mise à l'échelle du protocole OptiMA dans 54 centres de santé a également été un défi majeur pour garantir l'exigence de qualité de données d'un essai clinique ainsi que le respect des bonnes pratiques cliniques. Dans le cadre de cet essai pilote pragmatique, les données avaient été recueillies par le personnel du Ministère de la santé en charge des programmes de malnutrition aiguë qui avait été préalablement formé. Mon travail durant la phase active de l'essai a consisté à introduire les notions de recherche clinique au sein de ses programmes opérationnels appuyés par ALIMA. Un travail approfondi de monitoring avait été mené en collaboration avec PAC-CI, nous avons réalisé plusieurs visites de terrain pour s'assurer que les procédures étaient bien respectées. Cet essai avait été construit avec plusieurs difficultés pour le monitoring. Les données étaient collectées via la fiche thérapeutique du protocole national qui avait été modifiée pour l'essai. Nous avons été confrontés à des retards de saisie importants au vu du nombre d'enfants inclus dans l'essai (n=4 958). Cette fiche était saisie à la fin du suivi ambulatoire de l'enfant (en moyenne 6 à 8 semaines après l'inclusion), ce qui ne permettait pas de réaliser un monitoring régulier. Il était notamment impossible de s'assurer que tous les enfants inclus étaient bien retrouvés dans la base de données. Il y avait donc un risque que les fiches des enfants qui, par exemple, avaient abandonné ou qui étaient décédés soient mises de côté. Nous avons alors démarré un travail chronophage ou nous avons saisis toutes les admissions des registres nationaux du CRENAS et CRENAM afin de vérifier la concordance entre les enfants inscrits dans les registres et ceux inclus dans la base de données OptiMA BF. Cet essai, bien que pragmatique, a été pour moi un premier contact avec les méthodes très rigoureuses de recherche clinique auxquels je n'avais pas encore été familiarisée de par mon expérience d'épidémiologiste de terrain ; cela a aussi montré à ALIMA le travail fastidieux de monitoring et à quel point il était important de préparer en amont des procédures standardisées. Après le gel de la base de données, j'ai ensuite réalisé les analyses statistiques et écrit l'article princeps qui a été publié dans le journal à peer review « British Journal of Nutrition ». Cet article a apporté de nouvelles preuves sur la faisabilité de mise en place d'un tel protocole à l'échelle d'un district ainsi que de son efficacité et a été cité de nombreuses fois depuis sa publication. Un des résultats principaux de l'essai pilote OptiMA BF a permis de montrer que la table de dosage était bien comprise par le personnel des centres de santé, ces résultats ont ouvert la voie à une série d'essais cliniques plus robustes qui ont évalué le protocole OptiMA comparés aux protocoles standards dans différents contextes (RDC et Niger).



*British Journal of Nutrition* (2020), 123, 756–767

doi:10.1017/S0007114519003258

© The Authors 2019. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## New approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso

Maguy Daures<sup>1\*</sup>†, Kevin Phelan<sup>2†</sup>, Mariama Issoufou<sup>3</sup>, Séni Kouanda<sup>4</sup>, Ousmane Sawadogo<sup>5</sup>, Kader Issaley<sup>6</sup>, Cecile Cazes<sup>1</sup>, Benjamin Séri<sup>7</sup>, Bertine Ouaro<sup>8</sup>, Bruno Akpakpo<sup>3</sup>, Vincent Mendiboure<sup>6</sup>, Susan Shepherd<sup>6†</sup> and Renaud Becquet<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team IDLIC, UMR 1219, Bordeaux, France

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

<sup>3</sup>The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Yako, Burkina Faso

<sup>4</sup>Département biomédical et santé publique, Institut de Recherche en Sciences de la Santé, Ouagadougou, Burkina Faso

<sup>5</sup>Association KEOOGO, Ouagadougou, Burkina Faso

<sup>6</sup>The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Dakar, Senegal

<sup>7</sup>PACCI research programme, University Hospital of Treichville, Abidjan, Ivory Coast

<sup>8</sup>Ministry of Health, Ouagadougou, Burkina Faso

(Submitted 1 July 2019 – Final revision received 21 October 2019 – Accepted 3 December 2019 – First published online 10 December 2019)

### Abstract

The Optimising treatment for acute Malnutrition (OptiMA) strategy trains mothers to use mid upper arm circumference (MUAC) bracelets for screening and targets treatment to children with MUAC < 125 mm or oedema with one therapeutic food at a gradually reduced dose. This study seeks to determine whether OptiMA conforms to SPHERE standards (recovery rate > 75%). A single-arm proof-of-concept trial was conducted in 2017 in Yako district, Burkina Faso including children aged 6–59 months in outpatient health centres with MUAC < 125 mm or oedema. Outcomes were stratified by MUAC category at admission. Multivariate survival analysis was carried out to identify variables predictive of recovery. Among 4958 children included, 824 (16.6%) were admitted with MUAC < 115 mm or oedema, 1070 (21.6%) with MUAC 115–119 mm and 3064 (61.8%) with MUAC 120–124 mm. The new dosage was correctly implemented at all visits for 75.9% of children. Global recovery was 86.3 (95% CI 85.4, 87.2) % and 70.5 (95% CI 67.5, 73.5) % for children admitted with MUAC < 115 mm or oedema. Average therapeutic food consumption was 60.8 sachets per child treated. Recovery was positively associated with mothers trained to use MUAC prior to child's admission (adjusted hazard ratio 1.09; 95% CI 1.01, 1.19). OptiMA was successfully implemented at the scale of an entire district under 'real-life' conditions. Programme outcomes exceeded SPHERE standards, but further study is needed to determine if increasing therapeutic food dosages for the most severely malnourished will improve recovery.

**Key words:** Acute malnutrition; Children; West Africa; Mid upper arm circumference

Acute malnutrition is a major public health problem, affecting 49.5 million children worldwide each year and contributing to nearly half of all annual childhood deaths<sup>(1,2)</sup>. One quarter of all acutely malnourished children are in Africa with the largest number, 5.1 million, in West Africa<sup>(2)</sup>. In this region, the burden of acute malnutrition overlaps with the highest rates of child mortality<sup>(2)</sup>. Progress in reducing acute malnutrition needs to

accelerate in the region if it is to meet WHO Global Nutrition Targets by 2025<sup>(3)</sup>.

Although acute malnutrition is a continuum condition, it is arbitrarily divided into moderate (MAM) and severe (SAM) categories defined by mid upper arm circumference (MUAC) or weight-for-height Z-score (WHZ). MAM (MUAC 115–124 mm or WHZ between –2 and –3) and SAM (MUAC < 115 mm or

**Abbreviations:** AF, attributable fraction; MAM, moderate acute malnutrition; MUAC, mid upper arm circumference; OptiMA, Optimising treatment for acute Malnutrition; RUTF, ready-to-use therapeutic food; SAM, severe acute malnutrition; WHZ, weight-for-height Z-score.

\* **Corresponding author:** Maguy Daures, email [maguy.daures@coralalimango](mailto:maguy.daures@coralalimango)

† These authors contributed equally to this work.





WHZ  $< -3$  or oedema) are managed separately, with programmes overseen by different UN agencies, and using different protocols and products (ready-to-use supplementary food or fortified-blended flours for MAM and ready-to-use therapeutic food (RUTF) for SAM). Such separation complicates delivery of care, contributes to low coverage and creates confusion among caregivers<sup>(4)</sup>.

Confusion is further exacerbated by a complicated case definition using MUAC and WHZ to determine programme eligibility, even though WHZ does not offer a clear advantage over MUAC for identifying children at near-term risk of death<sup>(5)</sup>. MUAC-only programming is expanding as evidence accumulates that weight gain and MUAC gain track each other and that the trajectory of weight and MUAC gain is maximal during the first 2–3 weeks of treatment<sup>(6–8)</sup>. MUAC is therefore becoming a stand-alone practical tool for all phases of nutrition programming: screening, admission, monitoring recovery and determining discharge.

In addition to the tangle of agencies and case definitions, SAM and MAM programmes are chronically underfunded with only 25% of SAM cases treated globally in 2016 and 16% of MAM cases reached by the World Food Program in 2017<sup>(9,10)</sup>. An optimised allocation of resources is therefore needed. A programme integrating SAM and MAM treatment in a single MUAC-based protocol using only RUTF showed the cost of RUTF for integrated treatment to be less than half that for standard SAM management<sup>(11)</sup>. Other studies found that identification and treatment of children earlier in the wasting process led to fewer hospitalisations and that inpatient care was shown to be twice as costly as outpatient SAM management<sup>(12,13)</sup>. Furthermore, the treatment of MAM has been shown to be cost-effective in reducing mortality risk by more than 10%<sup>(14)</sup>.

We piloted a new MUAC-based and oedema approach for treating acute malnutrition in Burkina Faso with a single-arm proof-of-concept trial called Optimising treatment for acute malnutrition (OptiMA). OptiMA made three strategic changes to the current Burkina Faso National Nutrition protocol<sup>(15)</sup>: screening for acute malnutrition was task-shifted to caretakers via community-based training in the use of MUAC bracelets; the case definition for acute malnutrition was modified to MUAC  $< 125$  mm and/or oedema and only one product was used for treatment (RUTF) at a gradually reduced dose based on a child's weight and MUAC status. We hypothesised that the OptiMA protocol was at least as effective as the national nutrition protocol in terms of children's recovery rate and other standard programme indicators when compared against international SPHERE standards<sup>(16)</sup>.

## Methods

### Location, period and study population

This single-arm proof-of-concept trial was conducted in Burkina Faso's Yako Health District. In 2016, Yako had a general population of approximately 415 000, with the under-five population estimated at 82 000, and was served by fifty-four health centres plus a district hospital. Each health centre was

staffed by a nurse who routinely provided acute malnutrition treatment. Prevalence of MAM and SAM by WHZ just prior to implementation of OptiMA was 8.2% and 1.9%, respectively<sup>(17)</sup>. Health centre staff were trained on the OptiMA protocol in November and December 2016. Inclusions for the study occurred from January through December 2017, and follow-up of study participants ended in March 2018. Children were considered eligible for enrollment if they were aged 6–59 months with a MUAC  $< 125$  mm or bipedal oedema and presented to any of the fifty-four outpatient clinics in Yako District.

### Study protocol

**Screening for acute malnutrition.** A mass community-based campaign was conducted from June to August 2016 to train mothers and caretakers throughout Yako District to use MUAC bracelets and check for oedema in order to screen their own children for malnutrition. Following the mass campaign, family MUAC trainings became a routine activity at all fifty-four health centres and continued to the end of the study.

**Admission/discharge criteria, therapeutic feeding products and dosage.** Table 1 summarises the differences between the current national protocol and OptiMA, which was implemented in all of the Yako's fifty-four health centres for the duration of the study. Children presenting with MUAC  $\geq 125$  mm and WHZ  $< -3$  were treated in a 'non-MUAC eligible' arm according to the current national protocol.

In contrast to the weight-based RUTF ration in the national SAM programme, which is fixed at 150–200 kcal/kg per d (628–837 kJ/kg per d) for the course of treatment, the OptiMA RUTF ration was calibrated to the child's degree of wasting based on the combination of MUAC status and weight. Thus, more nutritional support was given to the most severely malnourished and then gradually reduced as the child's MUAC increased. Children with MUAC  $< 115$  mm or oedema received 175 kcal/kg per d (732 kJ/kg per d) of RUTF. Children with MUAC 115–119 mm, either at admission or during the course of treatment, received 125 kcal/kg per d (523 kJ/kg per d) of RUTF, and children with MUAC  $\geq 120$  mm received 75 kcal/kg per d (314 kJ/kg per d) of RUTF (with a minimum of one sachet/d) until discharge from the programme.

**Systematic medical treatment.** All children underwent malaria rapid testing upon admission and at any point during their participation if clinical signs of malaria were detected. All children with a positive malaria rapid diagnostic test were prescribed an artemisinin-combination treatment. Amoxicillin 90 mg/kg per d for 7 d was prescribed for all children with MUAC  $< 120$  mm or oedema. Albendazole was given to children if they had no deworming in the previous 4 months.

### Defaulter follow-up

Community health workers traced children who were classified as defaulters to their caretakers' homes and completed a



**Table 1.** Admissions and discharge criteria, treatment products and calculation of dosage in the Burkina Faso national and Optimising treatment for acute MAInutrition (OptiMA) protocols\*

	National protocol		OptiMA protocol		
	SAM	MAM	Acute malnutrition		
Admission	MUAC < 115 mm or WHZ < -3 or oedema	MUAC ≥ 115 mm and MUAC < 125 mm or -3 < WHZ < -2	MUAC < 115 mm or oedema	115 ≤ MUAC ≤ 120 mm	120 ≤ MUAC < 125 mm
Treatment product	RUTF 150–200 kcal/kg per d	Super cereal plus 200 g/d or RUSF one 92 g sachet/d	RUTF 175 kcal/kg per d	RUTF 125 kcal/kg per d	RUTF 75 kcal/kg per d
Calculation of dosage	According to the weight	Fixed amount, regardless of weight or MUAC status	According to MUAC status and weight		
Discharge criteria	MUAC ≥ 125 mm for two consecutive visits or WHZ ≥ -2 for two consecutive visits		MUAC ≥ 125 mm for two consecutive weeks		
	No oedema minimum 2 weeks	After recovery from SAM: discharge after 3 months without losing weight	No oedema for minimum 2 weeks		
	Minimum 4 weeks in programme		Minimum 4 weeks in programme		
	Good clinical health		Good clinical health		

SAM, severe acute malnutrition; MAM, moderate acute malnutrition; MUAC, mid upper arm circumference; WHZ, weight-for-height Z-score; RUTF, ready-to-use therapeutic food; RUSF, ready-to-use supplementary food.  
\* To convert kcal to kJ, multiply by 4.184.

standardised form recording vital status, MUAC measure and reasons for defaulting.

*Primary and secondary outcomes*

The primary outcome was recovery defined as the proportion of children achieving a MUAC ≥ 125 mm and absence of oedema for two consecutive weeks, in good clinical health, with a minimum programme stay of 4 weeks. Secondary outcomes were RUTF consumption and other standard programme indicators: death (occurring after programme admission and prior to recovery), default (being absent for three consecutive visits), non-response (failure to achieve recovery after 12 weeks in the programme) and hospitalisations (children referred for inpatient care at admission or at any point during the course of treatment).

*Data collection procedures and monitoring*

One of the five supervisors visited each health facility bimonthly to ensure protocol adherence and correct completion of patient records. There was no increase in clinical staff to manage the nutrition programme.

Data were collected using the national programme individual outpatient records (modified to include information on family MUAC-training). These forms were entered into an anonymised Access database. Data monitoring was conducted from completed archived patient records and included searching for each child's anonymous unique identifier in health centres in order to ensure that all children enrolled were in the database.

Socio-demographic information on the caretaker and child, mode of referral, distance to the health centre, caretaker MUAC-training prior to admission, Amoxicillin prescription and results of malaria rapid diagnostic test were collected at

the first visit. The child's weight, MUAC, temperature, clinical symptoms and amount of RUTF ration were recorded at each weekly visit. Children's length was measured at admission and once a month thereafter. Weight was measured to the nearest 100 g with a Salter scale, and length was measured to the nearest 0.5 cm on a height board with the child in a supine position (or standing if taller than 85 cm). MUAC was measured to the nearest mm with a MUAC bracelet demarcated in 1 mm increments. At each visit, supervisors ensured that scales were correctly calibrated and MUAC bracelets and height boards were in good condition.

*Data analysis*

Data analysis was performed using RStudio software (RStudio, Inc.).

WHZ, weight-for-age Z-score and height-for-age Z-score (HAZ) were calculated using WHO 2006 growth standards.

In order to evaluate adherence to the new OptiMA dosage tables, the difference between weekly RUTF ration provided to the child and the theoretical OptiMA ration as calculated by the new tables were described.

Children who were alive but erroneously classified as recovered (after a single MUAC measurement ≥ 125 mm) or defaulter (prior to three consecutive weeks of absence) or non-respondent (before 12 weeks of participation without achieving discharge criteria), and who did not correspond to another category of exit, were reclassified as 'Alive, unconfirmed status'.

Programme outcomes were described overall and stratified by MUAC category at admission with their 95 % CI and considered at least as effective as the international SPHERE standards if the lower limit of the 95 % CI was greater than or equal to the reference value.



## Optimising treatment for acute malnutrition

759

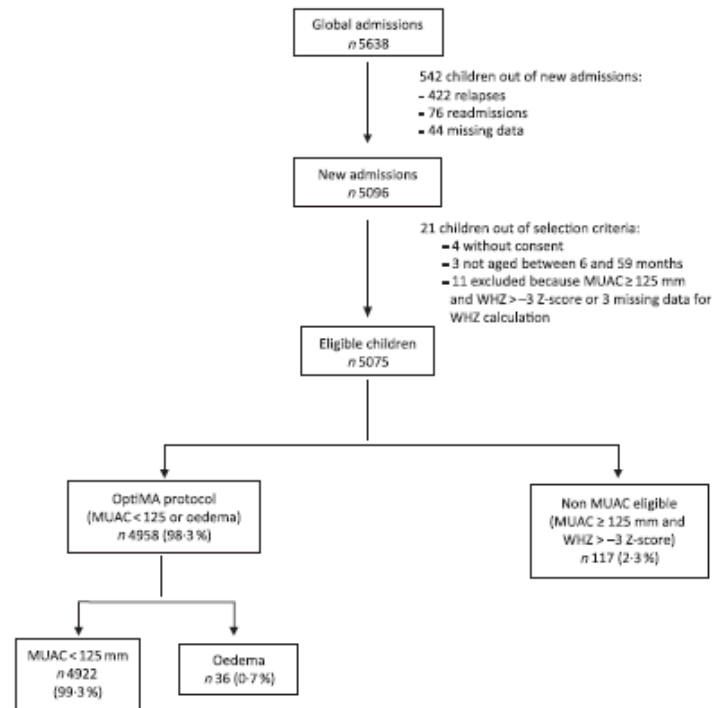


Fig. 1. Flow chart of children admitted under the Optimising treatment for acute malnutrition (OptiMA) protocol, Yako district, Burkina Faso, 2017. MUAC, mid upper arm circumference; WHZ, weight-for-height Z-score.

Multivariable survival analysis to identify variables predictive of recovery was run using a shared frailty model<sup>(18)</sup> (extension of the Cox proportional hazard model), with a random effect on health centres, and by assuming a Weibull distribution for the baseline hazard function. A univariate analysis by fitting a separate model for each covariate was done, variables having a *P*-value  $\leq 0.2$  were entered into multivariate analysis. *P*-value  $< 0.05$  was considered as statistically significant in the final model.

To investigate the contribution of factors that explain the recovery (i.e. the proportion of recovered children explained by each variable of interest), adjusted attributable fraction (AF) of risks was estimated based on the final multivariate model. The AF for each factor was obtained by the difference between the predicted number of recovered children in a simulated dataset where exposure to each variable was removed and the real number of recovered children in OptiMA database<sup>(19)</sup>. The adjusted AF were estimated in relation to the recovery at the median length of stay in the programme. We computed 95% CI using bootstrapping<sup>(20)</sup>.

#### Ethics

The present study was approved by the Ethics Committee for Health Research (2016-6-067) and Technical Review Committee for Clinical Trial Authorizations (5003720165EC0000) of Burkina

Faso's Ministry of Health. The trial was registered on [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (NCT03027505). Caregivers gave written consent (signature or fingerprint) prior to enrollment for all children included in the study. All data were anonymised when entered into the database, and unique identification numbers were coded. A data safety monitoring board conducted an independent interim analysis, reviewed consolidated results and endorsed completion of the study.

#### Results

Of the 5638 children included in the nutrition programme from January to December 2017, 4958 were included for analysis (Fig. 1). Children omitted from analysis were those who relapsed, were readmitted, had missing data, did not meet OptiMA selection criteria or were not MUAC eligible (MUAC  $\geq 125$  mm and WHZ  $< -3$ ). Non-MUAC eligible children are described in online Supplementary file 1.

Baseline characteristics of children included under OptiMA are presented in Table 2. A majority were girls (58.4%) and younger than 24 months (82.2%). Overall, 0.7% of children were admitted with oedema, 15.9, 21.6 and 61.8% with MUAC  $< 115$ , 115–119 and 120–124 mm, respectively. Upon admission, 71.0% of children met both MUAC and WHZ definition for wasting (28.8% with WHZ  $< -3$ , and 42.2% with



**Table 2.** Description of children included in Optimising treatment for acute Malnutrition (OptMA) protocol, Yako district, Burkina Faso, 2017 (Numbers and percentages; mean values and standard deviations)

	Overall (n 4958)		MUAC <115 mm or oedema (n 824)		MUAC 115–119 mm (n 1070)		MUAC 120–124 mm (n 3064)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Child socio-demographics characteristics</b>								
<b>Age (months)</b>								
Mean	14.9		12.7		14.5		15.7	
sd	8.8		8.4		8.5		8.9	
<b>Age category</b>								
<24 months	4077	82.2	728	88.3	901	84.2	2448	79.9
≥24 months	881	17.8	96	11.7	169	15.8	616	20.1
<b>Sex (n 4941)</b>								
Male	2057	41.6	326	39.8	421	39.6	1310	42.8
Female	2884	58.4	494	60.2	641	60.4	1749	57.2
<b>Mode of referral (n 4845)</b>								
Community agent	1904	39.3	266	33.2	406	38.7	1232	41.2
Mothers screening	628	12.9	154	19.2	158	15.1	316	10.5
Outpatient consultation	2253	46.5	359	44.7	476	45.3	1418	47.4
Inpatient consultation	60	1.2	23	2.9	10	0.9	27	0.9
<b>Distance to the health centre (n 4703)</b>								
≥10 km	447	9.5	113	14.4	122	12.0	212	7.3
<10 km	4256	90.5	670	85.6	894	88.0	2692	92.7
<b>Mother's characteristics at admission</b>								
<b>Mother's status (n 4873)</b>								
Alive	4806	98.6	786	97.4	1038	98.2	2982	99.1
Dead	67	1.4	21	2.6	19	1.8	27	0.9
<b>No. of siblings (n 4697)</b>								
0	18	0.4	5	0.7	6	0.6	7	0.2
1–4	2711	57.7	433	55.9	595	59.4	1683	57.6
4–12	1968	41.9	336	43.4	400	40.0	1232	42.2
<b>Breast-feeding (n 4512)</b>								
Yes	3820	84.7	652	87.7	808	84.3	2360	84.0
No	692	15.3	91	12.3	151	15.7	450	16.0
<b>Years of schooling (n 4442)</b>								
No	3941	88.7	672	90.8	855	89.6	2414	87.8
≥1 year	501	11.3	68	9.2	99	10.4	334	12.1
<b>MUAC training (n 4844)</b>								
Yes	3733	77.1	614	76.2	772	74.2	2347	78.3
No	1111	22.9	192	23.8	268	25.8	651	21.7
<b>Anthropometric characteristics</b>								
<b>MUAC at admission (mm) (n 4922)</b>								
Mean	118.7		109.5		116.8		121.7	
sd	5.2		5.7		1.5		1.6	
<b>WHZ (n 4777)</b>								
Mean	-2.5		-3.0		-2.6		-2.3	
sd	0.9		1.1		0.9		0.9	
<b>WHZ categories</b>								
<-3	1377	28.8	423	56.3	357	34.6	597	19.9
-3 and -2	2017	42.2	239	31.8	450	43.6	1328	44.3
≥-2	1383	29.0	89	11.9	224	21.7	1070	35.7
<b>HAZ (n 4760)</b>								
Mean	-1.7		-2.2		-1.8		-1.6	
sd	1.4		1.3		1.4		1.3	
<b>HAZ categories</b>								
<-3	848	17.8	205	27.1	217	21.2	426	14.3
-3 and -2	1150	24.2	216	28.6	253	24.8	681	22.8
≥-2	2762	58.0	335	44.3	552	54.0	1875	62.9
<b>WAZ (n 4772)</b>								
Mean	-2.8		-3.4		-2.9		-2.5	
sd	0.9		0.9		0.8		0.8	
<b>WAZ categories</b>								
<-3	1858	38.9	496	68.7	494	48.1	868	28.7
-3 and -2	2008	42.1	192	26.6	406	39.5	1410	46.7
≥-2	906	19.0	34	4.7	128	12.4	744	24.6
<b>Malaria data</b>								
<b>Malaria RDT (n 4293)</b>								
Positive	1103	25.7	192	26.5	275	29.4	636	24.1
Negative	3190	74.3	532	73.5	659	70.6	1999	75.9
<b>Received SMC (n 4907)</b>								
Included out of SMC campaign	3550	72.3	615	75.4	785	74.3	2150	70.8
SMC campaign eligible and received	305	6.2	41	5.0	53	5.0	211	6.9
SMC campaign eligible and not received	1052	21.5	160	19.6	218	20.6	674	22.2

MUAC, mid upper arm circumference; WHZ, weight-to-height Z-score; HAZ, height-for-age Z-score; WAZ, weight-for-age Z-score; RDT, rapid diagnostic tests; SMC, seasonal malaria chemoprevention during campaign period from July to October 2017.



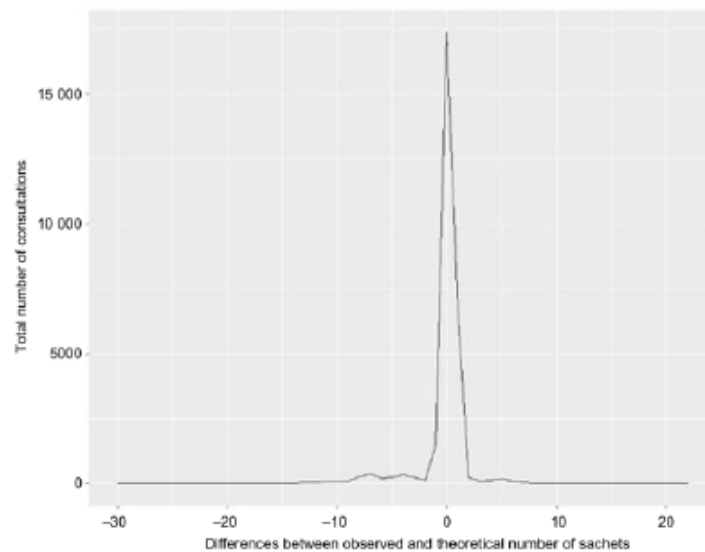


Fig. 2. Distribution of the differences by consultation between the number of ready-to-use therapeutic food sachets given to children and the theoretical dosage under Optimising treatment for acute malnutrition protocol, Yako district, Burkina Faso, 2017.

WHZ between  $-3$  and  $-2$ ), while 29.0% met the MUAC definition only. Stunting was present in 42.0% of children. The proportion and severity of wasting by WHZ, stunting and underweight were highest among children admitted with MUAC  $<115$  mm. Most caretakers (77.1%) received MUAC training prior to child's admission.

Fig. 2 shows the difference by visit between the number of RUTF sachets given to children and the theoretical dosage per OptiMA protocol. The new dosage regimen was correctly implemented at all visits for 75.9% of children. For children who received a dosage error, the distribution shows that for most of the visits, the mistake was within two sachets. Mothers who notified health workers of a planned absence received 2 or 3 weeks of RUTF ration at one visit, which may explain the larger variations.

Overall recovery exceeded the SPHERE standard for both SAM and MAM programmes: 86.3% (95% CI 85.4, 87.2) (Table 3). Recovery was lowest among children who were most malnourished at admission, with 70.4% (95% CI 67.5, 73.5) of the children admitted with MUAC  $<115$  mm or oedema recovering. There were 243 (4.9%) children who were alive at discharge but wrongly classified by nurses, with 122 (50.0%) of these children erroneously classified as recovered with one MUAC measure  $\geq 125$  mm instead of two. Mortality rate was low (0.4%; 95% CI 0.0, 1.3), while defaults, non-response and transfers represented 4.7% (95% CI 3.8, 5.6), 3.4% (95% CI 2.5, 4.3) and 0.2% (95% CI 0.0, 1.1), respectively.

Table 4 shows programme outcomes stratified by MUAC and WHZ at admission. Children with both MUAC  $<115$  mm and WHZ  $<-3$  had the lowest recovery (64.3%, 95% CI 60.0, 68.9) and highest non-response (12.5%, 95% CI 8.3, 17.1) and mortality (1.7%, 95% CI 0.0, 6.2).

Home visits were conducted for 233 children classified as defaulters: 113 were alive and physically seen (average MUAC was 124,  $sd$  7.1), thirty-eight were declared alive by the caretaker but not physically seen, four were deceased and seventy-eight could not be found. Among the seventy-seven defaulters with a MUAC  $<115$  mm at admission, the average number of visits before default was 4.7 and their last MUAC measure was 115.1 mm on average ( $sd$  8.2).

Of 170 non-responders, eighty-four (49.4%) were admitted with MUAC  $<115$  mm and three (1.8%) for oedema. The average length of stay and MUAC at last visit for all non-responders and those with MUAC  $<115$  mm or oedema at admission were 14.6 ( $sd$  3.5) weeks, 120.4 ( $sd$  5.6) mm and 15.3 ( $sd$  3.8) weeks, 119.5 ( $sd$  4.6) mm, respectively.

Of the twenty-two deaths, 72.7% were younger than 24 months, 59.1% were girls and 54.5% had a MUAC  $<115$  or oedema at admission, while this group accounted for only 16.6% of all admissions. The average time from admission to death was 18.8 ( $sd$  19.2) d, with six, eight and eight deaths occurring on the day of admission, 1–21 and 22–60 d after admission, respectively. Among these sixteen deaths that occurred after the day of admission, ten children had MUAC  $<115$  mm, nine were girls and the median age was 14 months (interquartile range 7.7, 26.2).

Among all recovered children and those admitted with MUAC  $<115$  mm or oedema, length of stay was 5.8 and 8.1 weeks, MUAC gain was 9.8 and 17.5 mm, weight gain was 3.7 and 4.7 g/kg per d and the amount of RUTF provided was 51.0 and 87.4 sachets, respectively (Table 5). The OptiMA dosage table provided a slightly lower than the anticipated average daily energetic intake to the most malnourished at 131 kcal/kg per d (548 kJ/kg per d).

**Table 3.** Programme outcome globally and by mid upper arm circumference (MUAC) category at admission among children treated by Optimising treatment for acute Malnutrition (OptiMA) protocol, Yako district, Burkina Faso, 2017 (Numbers and percentages; 95 % confidence intervals; mean values and standard deviations)

	National standard (%)	SPHERE standard (%)	MUAC category at admission														
			Overall (n 4958)			<115 mm or oedema (n 824)			115–119 mm (n 1070)			120–124 mm (n 3064)					
			n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI			
Exit status																	
Recovered	75	75	4279	86.3	85.4, 87.2	580	70.4	67.5, 73.5	900	84.1	82.1, 86.2	2799	91.4	90.4, 92.2			
Deceased	3	10	22	0.4	0.0, 1.3	12	1.5	0.0, 4.5	6	0.6	0.0, 2.6	4	0.1	0.0, 1.0			
Defaulted	15	15	233	4.7	3.8, 5.6	77	9.3	6.4, 12.4	59	5.5	3.6, 7.6	97	3.2	2.2, 4.1			
Non-responders			170	3.4	2.5, 4.3	87	10.6	7.6, 13.6	46	4.3	2.3, 6.4	37	1.2	0.2, 2.1			
Transferred			11	0.2	0.0, 1.1	4	0.5	0.0, 3.5	1	0.1	0.0, 2.2	6	0.2	0.0, 1.1			
Alive: unconfirmed status			243	4.9	4.0, 5.8	64	7.8	4.8, 10.8	58	5.4	0.3, 7.5	121	3.9	3.1, 4.9			
Hospitalisation																	
At least one hospitalisation			680	13.7	12.8, 14.7	269	32.6	29.5, 36.0	186	17.4	15.2, 19.7	225	7.3	6.4, 8.2			
Hospital mortality			6	0.9	0.0, 4.0	3	1.1	0.0, 6.5	3	1.6	0.0, 7.7	0					
Length of hospital stay (d)																	
Mean				8.4			9.2		8.2		7.5						
sd				5			5.7		4.5		4.2						

M. Daurès *et al.*

**Table 4.** Programme outcomes among children treated with Optimising treatment for acute Malnutrition (OptiMA) protocol stratified by mid upper arm circumference (MUAC) category and weight-for-height Z-score (WHZ)\* at admission, Yako district, Burkina Faso, 2017 (Numbers and percentages; confidence intervals)

	MUAC <115; WHZ <-3 (n 423)			MUAC <115; WHZ -3 and -2 (n 239)			MUAC <115; WHZ ≥ -2 (n 89)			MUAC 115–124; WHZ <-3 (n 954)			MUAC 115–124; WHZ -3 and -2 (n 1778)			MUAC 115–124; WHZ ≥ -2 (n 1294)		
	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI
Recovery	272	64.3	60.0, 68.9	193	80.8	76.6, 85.7	69	77.5	69.7, 85.5	844	84.9	81.2, 89.4	1592	89.5	88.2, 90.9	1176	90.9	89.5, 92.3
Deceased	7	1.7	0.0, 6.2	2	0.8	0.0, 5.7	0			5	0.8	0.0, 5.2	2	0.1	0.0, 1.4	3	0.2	0.0, 1.7
Defaulted	47	11.1	6.8, 15.7	13	5.4	1.2, 10.4	7	7.9	0.0, 15.9	39	5.4	1.7, 9.8	64	3.6	2.3, 4.9	41	3.2	1.8, 4.6
Non-respondent	53	12.5	8.3, 17.1	17	7.1	2.9, 12.1	11	12.4	4.5, 20.4	18	5.4	1.7, 9.8	41	2.3	1.0, 3.6	21	1.6	2.3, 3.1
Transferred	2	0.5	0.0, 5.1	1	0.4	0.0, 5.4	0			3	0.4	0.0, 4.8	1	0.1	0.0, 1.4	2	0.2	0.0, 1.6
Unconfirmed status	42	9.9	5.7, 14.5	13	5.4	1.2, 10.4	2	2.2	0.0, 8.0	45	2.9	0.0, 7.3	78	4.4	3.1, 5.7	51	3.9	2.5, 5.4
At least one hospitalisation	151	35.7	31.2, 40.5	67	28.0	22.6, 33.9	14	15.7	8.9, 23.0	121	12.7	10.7, 14.8	175	9.8	8.5, 11.2	89	6.9	5.6, 8.3

\* 181 children had missing data on 'WHZ category'.



**Table 5.** Average length of stay, weight gain, mid upper arm circumference (MUAC) gain and average ready-to-use therapeutic food (RUTF) consumption in recovered children treated with the Optimising treatment for acute Malnutrition (OptiMA) protocol, Yako district, Burkina Faso, 2017 (Mean values and standard deviations; medians and interquartile ranges (IQR))

	MUAC at admission							
	Overall (n 4279)		<115 and oedema (n 580)		115–119 (n 900)		120–124 (n 2799)	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Average time to recovery (week)	5.8	2.5	8.1	3.4	6.5	2.7	5.2	1.9
Average MUAC gain (mm)	9.8	5.1	17.5	5.4	11.2	3.2	7.7	3.7
Average weight gain (g/kg per d)	3.7	2.2	4.7	2.5	3.8	1.9	3.5	2.2
Average no. of RUTF	58.9	24.9	86.4	34.4	66.1	24.4	50.9	16.7
Median no. of RUTF		51		79		59		46
IQR		42–68		63–104		49–76		40–57
Consumption (kcal/kg per d)*	106	26.8	131.1	33.3	112	26.5	98.8	21.3

\* To convert kcal to kJ, multiply by 4.184.

**Table 6.** Factors associated and attributable fraction (AF) with nutritional recovery (n 4163) among all children (n 4958) included in Optimising treatment for acute Malnutrition (OptiMA) protocol, Yako district, Burkina Faso, 2017\* (Numbers and percentages; hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals)

	n/N	%	Univariate analysis			Multivariate analysis (n 4201)			AF	
			Crude HR	95% CI	P	Adjusted HR	95% CI	P	AF	95% CI
<b>Child socio-demographic characteristics</b>										
<b>Age category (n 4958)</b>										
<24 months	3376/4077	82.8	1			1		<0.0001		
≥24 months	787/881	89.3	1.61	1.48, 1.75		1.61	1.48, 1.75		9.7	8.4, 13.1
<b>Sex (n 4941)</b>										
<b>Female</b>										
Female	2381/2884	82.6	1		<0.0001	1		<0.0001		
<b>Male</b>										
Male	1768/2057	86	1.21	1.14, 1.29		1.21	1.13, 1.29		8.1	4.0, 10.4
<b>Mode of referral (n 4845)</b>										
<b>Outpatient consultation</b>										
Outpatient consultation	1869/2253	83	1		0.05					
<b>Community agent</b>										
Community agent	1619/1904	85	1.04	0.97, 1.11						
<b>Mothers screening</b>										
Mothers screening	545/628	86.8	0.9	0.81, 1.01						
<b>Inpatient consultation</b>										
Inpatient consultation	49/60	81.7	1.15	0.86, 1.53						
<b>Distance to the health centre (km) (n 4703)</b>										
<b>≥10</b>										
≥10	376/447	84.1	1		<0.0001	1		<0.001		
<b>&lt;10</b>										
<10	3585/4256	84.2	1.28	1.13, 1.45		1.25	1.11, 1.42		18.1	11.0, 24.8
<b>Mother's characteristics at admission</b>										
<b>Mother's status (n 4873)</b>										
<b>Death</b>										
Death	53/67	79.1	1		0.04	1		0.03		
<b>Alive</b>										
Alive	4047/4806	84.2	1.36	1.02, 1.81		1.39	1.02, 1.89		26.9	9.5, 40.8
<b>No. of siblings (n 4697)</b>										
<b>0</b>										
0	13/18	72.2	1		0.9					
<b>1–4</b>										
1–4	2267/2711	83.6	0.97	0.57, 1.63						
<b>4–12</b>										
4–12	1683/1968	85.5	0.98	0.58, 1.66						
<b>Breast-feeding (n 4512)</b>										
<b>No</b>										
No	597/692	86.3	1		<0.0001					
<b>Yes</b>										
Yes	3226/3820	84.5	0.76	0.70, 0.83						
<b>MUAC training</b>										
<b>No</b>										
No	881/1111	79.3	1		0.02	1		0.05		
<b>Yes</b>										
Yes	3201/3733	85.7	1.10	1.01, 1.20		1.09	1.0, 1.19		6.7	1.8, 12.0
<b>Malaria prevention</b>										
<b>At least one RDT positive</b>										
<b>Yes</b>										
Yes	1160/1354	85.7	1		0.2					
<b>No</b>										
No	2916/3504	83.2	1.05	0.98, 1.13						
<b>SMC† at admission</b>										
<b>Included out of SMC campaign‡</b>										
Included out of SMC campaign‡	2998/3350	84.5	1		0.002	1		0.001		
<b>SMC campaign‡ eligible and received</b>										
SMC campaign‡ eligible and received	258/305	84.6	1.09	0.96, 1.25		1.06	0.93, 1.22		6.6‡	2.5, 12.7
<b>SMC campaign‡ eligible and not received</b>										
SMC campaign‡ eligible and not received	872/1052	82.9	0.89	0.82, 0.96		0.87	0.81, 0.94			

MUAC, mid upper arm circumference; RDT, rapid diagnostic tests; SMC, seasonal malaria chemoprevention.

\* Shared frailty model with a random effect on health centres consisting at 12 weeks of inclusion in the programme.

† SMC campaign period from July to October 2017.

‡ SMC at admission was combined in two categories 'Included out of SMC campaign' and 'Included during SMC campaign', the reference chosen for the AF calculation was 'Included during SMC campaign'.





UNICEF Burkina Faso plans an average of 140 sachets per SAM child treated. The comparable group in OptiMA is the 1778 children who met standard SAM admission criteria and whose average RUTF ration was reduced by nearly half at 72.2 sachets per child treated. The 3072 children treated under OptiMA who fit the current MAM case definition consumed an average of 54.3 RUTF sachets/child which is lower than the 60–90 ready-to-use supplementary food sachets/child typically planned for MAM programming.

Table 6 shows factors associated with recovery after controlling for age and sex: alive mother status (adjusted hazard ratio 1.39; 95% CI 1.02, 1.89), child of a caretaker who received MUAC training (adjusted hazard ratio 1.09; 95% CI 1.01, 1.19) and who lived close to health centres (adjusted hazard ratio 1.25; 95% CI 1.11, 1.42) were more likely to recover. Conversely, children who did not receive seasonal malaria chemoprevention during July and October were less likely to recover (0.87; 95% CI 0.81, 0.94).

Globally, AF indicate that 57.1% (95% CI 46.5, 69.6) of the recovery was explained by the six variables selected in the final model. The two variables that explain most of the recovery are: children whose mother is alive (AF 28.9% (95% CI 9.5, 40.8) and living within 10 km of the health centre (18.1%, 95% CI 11.0, 24.8).

## Discussion

This proof-of-concept trial evaluated a therapeutic nutrition protocol for children affected by acute malnutrition, defined as MUAC < 125 mm or oedema, and treated with one product (RUTF) at a gradually reduced dose based on a child's weight and MUAC status. The OptiMA protocol was implemented in a 'real-life' setting by Burkinabe Ministry of Health personnel in all fifty-four health centres of Yako District, with operational support from a national and international non-governmental consortium and an established UNICEF-supported RUTF supply chain. Nurses had minimal difficulty adapting to this new protocol as evidenced by excellent adherence to the new dosing table and application of the new admission criteria. Programme outcomes overall were satisfactory with substantial reduction in RUTF ration compared with standard SAM treatment. However, recovery and non-response rates were unsatisfactory in children admitted at MUAC < 115 mm or oedema.

Overall recovery and mortality rates reported here, 86.3 and 0.4% respectively, compare favourably to the 83% recovery and 4% mortality reported by a similar MUAC-based study in Sierra Leone, which had a more rapid reduction in RUTF dosage than OptiMA<sup>(11)</sup>. A MUAC-based programme previously implemented in the same district of Burkina Faso and using MUAC < 120 mm for admissions reported 91.6% recovery and 1.1% mortality, but the present study did not use a reduced RUTF regimen and had a less stringent discharge criterion of a single measure of MUAC  $\geq$  124 mm<sup>(6)</sup>.

Recovery in the category of children admitted at MUAC < 115 mm or oedema (70.4%) was poorer than anticipated; this was largely attributable to high non-response (10.6%) and defaulter rates (9.3%). Non-responders and

defaulters did achieve an average MUAC of 119.5 and 115.1 mm at exit, respectively, while the average MUAC at admission in the MUAC < 115 mm group was 109.5 mm. Mortality remained low at 1.5% and is similar to the mortality rate of 1.6% reported for children with MUAC < 115 mm at admission in the prior MUAC-based programme in this same district<sup>(6)</sup>. Elsewhere among MUAC-based programmes without RUTF reduction, recovery rates for this category have ranged from 57.4% in India, 63.4% in Malawi and 82% in Sudan<sup>(20–22)</sup>. In the MUAC-based programme with RUTF dose reduction in Sierra Leone recovery for this sub-group was 75.3%<sup>(23)</sup>; however, nutritional oedema was more prevalent in Sierra Leone (2.9 *v.* 0.7% in OptiMA). This range of reported recovery rates with and without RUTF dose reduction suggests that recovery for this category is challenging. Other important factors like underlying disease (HIV, tuberculosis, sickle cell disease) might have contributed to a low recovery rate.

Similarly, recovery rate was the lowest (64.3%) for children admitted with MUAC < 115 mm and WHZ < -3 (8.8% of all admissions) and is again driven primarily by a high non-response rate at 12.5%. Stunting was also highly prevalent in this group, reaching 57.9%. Previous studies described a correlation between shorter length and treatment non-response rate, suggesting that severely wasted and stunted children may require other interventions over a long time period to improve growth trajectory<sup>(7,24)</sup>.

The sub-optimal outcomes for the small proportion of severely wasted and stunted children should be interpreted in light of overall programme performance. Under OptiMA, only 16% of children treated were admitted with MUAC < 115 mm or oedema, while 84% were admitted with MUAC between 115 and 124 mm, whereas the proportion of children in each category in the Sierra Leone study was 30 and 70%<sup>(11)</sup>. This might suggest that the OptiMA programme achieved good coverage and caught most children early in the wasting process. Thus, those children who exhibit severe wasting and stunting, in spite of apparently good access to treatment, may represent either a history of low birth weight or malnutrition secondary to chronic illness, both of which lower expectations for treatment outcomes.

Current SAM programmes typically plan RUTF consumption between 120 and 150 sachets per child treated, while MAM programmes plan between sixty and ninety sachets of ready-to-use supplementary food per child<sup>(25,26)</sup>. However, comparisons of average rations must consider variations in discharge criteria. Under OptiMA, discharge was stringent: two consecutive measures of MUAC  $\geq$  125 mm. In this light, the overall RUTF consumption of 60.8 sachets average per child per course of treatment is highly encouraging. However, further study will be needed to determine if increasing RUTF dosage for children admitted with MUAC < 115 mm will improve recovery and non-response even if other factors appear to influence recovery rate as shown in the multivariate analysis.

Female sex bias in MUAC-based nutrition programmes has been documented in previous studies<sup>(11,27)</sup>, similar to what the present study observed with 58.4% of girls at admission. Isanaka *et al.* also clearly show that WHZ score preferentially





selects males<sup>(27)</sup>. Thus combining anthropometric criteria, MUAC and WHZ serve to maintain sex balance in nutrition programmes. Using MUAC as the single anthropometric criterion for programme admission may require improving MUAC sensitivity for boys and specificity for girls.

The multivariable survival model highlighted that recovery was positively associated with male children older than 24 m, living within 10 km of the health facility, whose mother was alive and had been trained to use MUAC. Recovery was negatively associated with children who had not received seasonal malaria chemoprevention between July and October. Most of these results have already been found in other studies. It is well known that female and younger children present lower MUAC<sup>(28)</sup>. As for distance to the health facility, a study from Ethiopia showed that SAM children living within 25 min of the facility were 1.53 times more likely to recover<sup>(29)</sup>. It has also been shown that mothers screening their children by MUAC can lead to earlier initiation of care<sup>(12)</sup>. The low proportion of self-referral by mothers (12.9%) is likely due to an underestimation because many mothers sought confirmation from a Community Health Worker (CHW) after using MUAC at home and then reported being referred by a CHW at admission. To the best of our knowledge, it is the first time that a positive association is demonstrated between training mother to use MUAC bracelet and recovery, likely due to a better care-seeking behaviour resulting from such trainings. The negative association between children who did not receive GPS should be viewed with caution because the reason why these children did not receive the seasonal malaria chemoprevention was unknown and we cannot exclude a confusion bias or even reverse causality. Of these six variables associated with recovery, AF calculation highlighted, unsurprisingly, that recovery was primarily driven by maternal vital status and living within 10 km of the health facility.

The main limitation in the present study is the absence of a comparator group. In order to determine how MUAC-based integrated SAM and MAM protocols perform compared with current protocols that rely on MUAC and WHZ criteria, additional randomised trials, in multiple contexts, are necessary. Another limitation is that we did not collect data on possible RUTF sharing. But, it was previously shown in a study on MAM treatment in the same location that nearly two-thirds of children consumed all of the prescribed LNS ration themselves<sup>(30)</sup>.

Lastly, this analysis relied on routinely collected programme data. Extensive data monitoring was carried out throughout the study to ensure that all children found in health centre registers were retrieved in the OptiMA database. To our knowledge, such monitoring is rarely performed in programmatic studies. The strength of the present study is that it shows it is possible to conduct robust data monitoring in a 'real-life' programme to generate a high-quality individualised database. However, it was not without challenge. The reclassification of children erroneously categorised at exit-influenced OptiMA's recovery rate downwards. Adherence to routine amoxicillin prescription for children with MUAC < 120 mm or oedema as specified in the protocol was uneven and thus precluded any analysis of correlation between this prescription and recovery.

## Conclusion

A simplified, combined SAM and MAM protocol based on early detection through household MUAC screenings, treatment with one product determined by the presence of oedema and/or MUAC < 125 mm, and progressive RUTF dose reduction had programme outcomes that exceeded national Burkina Faso and international SPHERE standards. This early detection and treatment initiation with progressively reduced RUTF ration shows promise and warrants further operational pilots in different contexts. However, randomised control trials are needed to compare the strategy to current national protocols<sup>(31)</sup>. Because of low recovery among children admitted with MUAC < 115 mm, further study is also needed to determine whether increasing RUTF dosage for the most severely malnourished will improve outcomes.

## Acknowledgements

The authors are indebted to the women and children who participated in the study. The authors wish to particularly acknowledge the ALIMA operational team on the ground who ran the study on a day-to-day basis.

The present study was developed as part of the Clinical and Operational Research Alliance (CORAL) research platform aimed at developing high-quality innovative and transformative research programmes within a partnership between scientists from the Insem (Institut National de la Santé et la Recherche Médicale, Bordeaux and Abidjan) and the humanitarian organisation ALIMA (Alliance for International Medical Action), primarily on improvement of maternal and child health outcomes. The scientific policy of the CORAL partnership alongside with the supervision of research projects and dissemination of results is defined by a board of directors consisting of senior representatives from both ALIMA and Insem: Renaud Becquet (Insem Bordeaux, methodological co-chair), Susan Shepherd (ALIMA, medical co-chair), Augustin Augier (ALIMA), Solenne Barbe (ALIMA), Marie Jaspard (ALIMA & Insem Abidjan), Claire Levy-Marchal (ALIMA) and Xavier Anglaret (Insem Bordeaux & Abidjan). The CORAL partnership meets annually with an external scientific advisory group to review projects and strategic orientation.

The authors acknowledge the members of the data safety monitoring board (DSMB) for the OptiMA trial: Rebecca Grais (Epicentre, Médecins sans Frontières, Paris, France), Charles Yameogo (Institut de recherche en sciences de la santé, Ouagadougou, Burkina Faso) and Katia Castetbon (Ecole de santé publique, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium).

The study was funded by the European Union's humanitarian aid funds; the US Agency for International Development's Office and the Médecins Sans Frontières Foundation. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

This document covers humanitarian aid activities implemented with the financial assistance of the European Union. The views expressed herein should not be taken, in any way, to reflect the official opinion of the European Union, and the

European Commission is not responsible for any use that can be made of the information it contains.

S. S. developed the study concept. S. S., K. P., S. K., M. D. and R. B. wrote the study protocol and designed the study; M. D., M. I., K. I. and V. M. coordinated the study teams; M. D., M. I., K. I., V. M. and R. B. organised and supervised data collection; M. D., K. P., S. S. and R. B. developed the statistical analysis strategy; M. D. performed the statistical analysis; M. D. and K. P. wrote the first draft of the manuscript; S. S. and R. B. were primarily responsible for the final content. All authors actively participated in the interpretation of results, critically reviewed the first draft and had a substantial writing contribution to the development of the final manuscript.

K. P. serves on the Social Purposes Advisory Commission of Nutriset, a main producer of lipid-based nutrient supplement products. No other interests are declared.

### Supplementary material

For supplementary material referred to in this article, please visit <https://doi.org/10.1017/S0007114519003258>

### References

- Black RE, Victora CG, Walker SP, *et al.* (2013) Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* **382**, 427–451.
- United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization, International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank (2019). Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2019 Edition of the Joint Child Malnutrition Estimates, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization.
- Osgood-Zimmerman A, Millec AI, Stubbs RW, *et al.* (2018) Mapping child growth failure in Africa between 2000 and 2015. *Nature* **555**, 41–47.
- Rogers E, Myatt M, Woodhead S, *et al.* (2015) Coverage of community-based management of severe acute malnutrition programmes in twenty-one countries, 2012–2013. *PLOS ONE* **10**, e0128666.
- Briend A, Mwangome MK & Berkley JA (2019) Using mid-upper arm circumference to detect high-risk malnourished patients in need of treatment. In *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation*, pp. 705–721 [V Preedy and V Patel, editors]. Cham: Springer.
- Isanaka S, Hanson KE, Frison S, *et al.* (2018) MUAC as the sole discharge criterion from community-based management of severe acute malnutrition in Burkina Faso. *Matern Child Nutr* **15**, e12688.
- Binns P, Dale N, Hoq M, *et al.* (2015) Relationship between mid upper arm circumference and weight changes in children aged 6–59 months. *Arch Public Health* **73**, 54.
- Akatiā-Amah RS, McDonald CM, Doumbia S, *et al.* (2015) Malian children with moderate acute malnutrition who are treated with lipid-based dietary supplements have greater weight gains and recovery rates than those treated with locally produced cereal-legume products: a community-based, cluster-randomized trial. *Am J Clin Nutr* **101**, 632–645.
- No Wasted Lives (2019) The State of Acute Malnutrition. <https://acutemalnutrition.org/en/countries> (accessed March 2019).
- World Food Programme (WFP) (2017) Global burden of acute malnutrition and WFP's response. [https://analytics.wfp.org/views/MAMdashboard/MAMDashboardP%3Adisplay\\_count=no&%3Acembed=y&%3AshowAppBanner=false&%3AshowVizHome=no&iframedToWindow=true](https://analytics.wfp.org/views/MAMdashboard/MAMDashboardP%3Adisplay_count=no&%3Acembed=y&%3AshowAppBanner=false&%3AshowVizHome=no&iframedToWindow=true) (accessed March 2019).
- Mausta, Koroma AS, Abba C, *et al.* (2015) Severe and moderate acute malnutrition can be successfully managed with an integrated protocol in Sierra Leone. *J Nutr* **145**, 2604–2609.
- Alé F, Phelan KP, Issa H, *et al.* (2016) Mothers screening for malnutrition by mid-upper arm circumference is non-inferior to community health workers: results from a large-scale pragmatic trial in rural Niger. *Arch Public Health* **74**, 38.
- Isanaka S, Menzies NA, Sayyad J, *et al.* (2017) Cost analysis of the treatment of severe acute malnutrition in West Africa. *Matern Child Nutr* **13**, e12398.
- Isanaka S, Barnhart DA, McDonald CM, *et al.* (2019) Cost-effectiveness of community-based screening and treatment of moderate acute malnutrition in Mali. *BMJ Glob Health* **4**, e001227.
- Burkina Faso Ministry of Health (2014) Protocol for the integrated management of acute malnutrition [in French].
- Sphere Association (2011) The Sphere Handbook: Humanitarian Charter and Minimum Standards in Humanitarian Response, 3rd ed. Geneva, Switzerland. [www.spherestandards.org/handbook](http://www.spherestandards.org/handbook) (accessed March 2019).
- Burkina Faso Ministry of Health (2016) 2016 National nutritional survey: Final report [in French].
- Rondeau V, Marzouli Y & Gonzalez JR (2012) Frailty pack: an R package for the analysis of correlated survival data with frailty models using penalized likelihood estimation or parametrical estimation. *J Stat Softw* **47**, 28.
- Arikawa S, Rollins N, Jourdain G, *et al.* (2018) Contribution of maternal antiretroviral therapy and breastfeeding to 24-month survival in human immunodeficiency virus-exposed uninfected children: an individual pooled analysis of African and Asian studies. *Clin Infect Dis* **66**, 1668–1677.
- Burza S, Mahajan R, Marino E, *et al.* (2015) Community-based management of severe acute malnutrition in India: new evidence from Bihar. *Am J Clin Nutr* **101**, 847–859.
- Binns PJ, Dale NM, Banda T, *et al.* (2016) Safety and practicability of using mid-upper arm circumference as a discharge criterion in community based management of severe acute malnutrition in children aged 6 to 59 months programmes. *Arch Public Health* **74**, 24.
- Dale NM, Myatt M, Prudhon C, *et al.* (2013) Using mid-upper arm circumference to end treatment of severe acute malnutrition leads to higher weight gains in the most malnourished children. *PLOS ONE* **8**, e55404.
- Manary M & Phelan K (2019) Personal communication, March 5.
- Khara T, Mwangome M, Ngari M, *et al.* (2018) Children concurrently wasted and stunted: a meta-analysis of prevalence data of children 6–59 months from 84 countries. *Matern Child Nutr* **14**, e12516.
- United Nations International Children's Emergency Fund (UNICEF) (2013) Ready-to-use therapeutic food for children with severe acute malnutrition. Position Paper No. 1. [https://www.unicef.org/media/files/Position\\_Paper\\_Ready-to-use\\_therapeutic\\_food\\_for\\_children\\_with\\_severe\\_acute\\_malnutrition\\_June\\_2013.pdf](https://www.unicef.org/media/files/Position_Paper_Ready-to-use_therapeutic_food_for_children_with_severe_acute_malnutrition_June_2013.pdf) (accessed March 2019).
- Global Nutrition Cluster MAM Task Force (2017) Moderate acute malnutrition: a decision tool for emergencies. [https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/DECISION-TOOL-FOR-MAM\\_w-exceptional-circumstances\\_May-2017-update-final1.pdf](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/DECISION-TOOL-FOR-MAM_w-exceptional-circumstances_May-2017-update-final1.pdf) (accessed March 2019).
- Isanaka S, Guesdon B, Labar AS, *et al.* (2015) Comparison of clinical characteristics and treatment outcomes of children



- selected for treatment of severe acute malnutrition using mid upper arm circumference and/or weight-for-height Z-score. *PLOS ONE* **10**, e0137606.
28. Grellety E, Krause LK, Shams Eldin M, *et al.* (2015) Comparison of weight-for-height and mid-upper arm circumference (MUAC) in a therapeutic feeding programme in South Sudan: is MUAC alone a sufficient criterion for admission of children at high risk of mortality? *Public Health Nutr* **18**, 2575–2581.
  29. Kabalo MY & Seifu CN (2017) Treatment outcomes of severe acute malnutrition in children treated within Outpatient Therapeutic Program (OTP) at Wolaita Zone, Southern Ethiopia: retrospective cross-sectional study. *J Health Popul Nutr* **36**, 7.
  30. Iuel-Brockdorf AS, Draebel TA, Ritz C, *et al.* (2016) Evaluation of the acceptability of improved supplementary foods for the treatment of moderate acute malnutrition in Burkina Faso using a mixed method approach. *Appetite* **99**, 34–45.
  31. Clinical Trials Registry (2018) [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT03751475. Optimizing Acute Malnutrition Management in Children Aged 6 to 59 Months in Democratic Republic of Congo (OptiMA-DRC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751475>

### **II.2.3 Les rechutes : un enjeu majeur pour améliorer l'efficacité des programmes de traitement**

Les lignes directrices actuelles de l'OMS pour la prise en charge de la MAS recommandent que les enfants qui se remettent d'un épisode de MAS soient périodiquement surveillés afin de détecter rapidement une rechute. Cependant, dans la pratique, le suivi post-décharge est largement négligé. En 2017, le Conseil pour la recherche et le soutien technique sur la malnutrition aiguë sévère (CORTASAM) a mené une initiative d'envergure mondiale visant à placer la recherche sur le traitement de l'émaciation comme une priorité (167). Plus de 300 participants de 63 pays et 167 organisations ont contribué à cet exercice qui a permis d'identifier les principaux domaines de recherche pour l'expansion du traitement de l'émaciation d'ici 2020. L'une des cinq principales questions de recherche prioritaires à l'échelle mondiale concernaient les rechutes après la sortie du traitement de la MAS, en particulier de décrire les taux de rechutes et mieux comprendre leurs facteurs sous-jacents dans divers contextes.

En 2018, une revue systématique de la littérature sur les rechutes après le traitement de la MAS a mis en lumière un manque de connaissances et des lacunes dans la standardisation de sa définition (168). Les taux de rechute variaient de 0 à 37% et présentaient une proportion plus élevée 6 mois après la sortie des programmes. Cependant, le manque d'homogénéité dans la définition des rechutes (périodes de suivi, protocoles de traitement différents) ne permettait pas de comparaison entre les différentes études. Face à ce manque de données fiables sur la survenue des rechutes et la compréhension limitée des facteurs associés, les rechutes sont apparues ces dernières années comme unes des questions majeures pour améliorer l'efficacité des programmes de traitement de la malnutrition aiguë à moyen et long terme.

La problématique des rechutes a également été soulevée avec le développement des protocoles combinés réduisant la dose d'ATPE donnée aux enfants. Lors de la mise en place de l'essai pilote OPTiMA BF, aucune étude n'avait encore étudié les rechutes à la sortie d'un protocole combiné basé sur le PB avec un dosage unique et réduit. Nous avons ainsi profité de l'essai pilote OptiMA BF pour mettre en place une cohorte prospective sur un échantillon aléatoire des centres de santé du district sanitaire de Yako où le protocole OptiMA avait été mis en place à l'échelle (n=12/54). Les enfants ayant été déchargés comme guéris de leur épisode de malnutrition dans les centres de santé tirés au sort étaient visités à domicile toutes les 2 semaines pour mesurer leur statut nutritionnel durant 3 mois après la décharge. Les résultats de cette étude secondaire ont été publiés dans le journal a peer review « Journal of nutritional Sciences ».



RESEARCH ARTICLE

Incidence of relapse following a new approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months: a prospective cohort in rural Northern Burkina Faso

Maguy Daures<sup>1\*</sup>, Kevin Phelan<sup>2</sup>, Mariama Issoufou<sup>3</sup>, Ousmane Sawadogo<sup>4</sup>, Bruno Akpakpo<sup>3</sup>, Mournouni Kinda<sup>5</sup>, Susan Shepherd<sup>5</sup> and Renaud Becquet<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>The Alliance for International Medical Action (AIMA), Yako, Burkina Faso

<sup>4</sup>Association KEOOGO, Ouagadougou, Burkina Faso

<sup>5</sup>The Alliance for International Medical Action (AIMA), Dakar, Senegal

(Received 15 March 2021 – Accepted 18 March 2021)

Journal of Nutritional Science (2021), vol. 10, e27, page 1 of 9

doi:10.1017/jns.2021.18

Abstract

The present study aimed to determine the 3-month incidence of relapse and associated factors among children who recovered under the Optimising treatment for acute Malnutrition (OptiMA) strategy, a MUAC-based protocol. A prospective cohort of children successfully treated for acute malnutrition was monitored between April 2017 and February 2018. Children were seen at home by community health workers (CHWs) every 2 weeks for 3 months. Relapse was defined as a child who had met OptiMA recovery criteria (MUAC  $\geq$  125 mm for two consecutive weeks) but subsequently had a MUAC  $<$  125 mm at any home visit. Cumulative incidence and incidence rates per 100 child-months were estimated. Multivariable survival analysis was conducted using a shared frailty model with a random effect on health facilities to identify associated factors. Of the 640 children included, the overall 3-month cumulative incidence of relapse was 6.8% (95% CI 5.2, 8.8). Globally, the incidence rate of relapse was 2.5 (95% CI 1.9, 3.3) per 100 child-months and 3.7 (95% CI 1.9, 6.8) per 100 child-months among children admitted with a MUAC  $<$  115 mm. Most (88.6%) relapses were detected early when MUAC was between 120 and 124 mm. Relapse was positively associated with hospitalisation, with an adjusted hazard ratio (aHR) of 2.06 (95% CI 1.01, 4.26) for children who had an inpatient stay at any point during treatment compared with children who did not. The incidence of relapse following recovery under OptiMA was relatively low in this context, but the lack of a standard relapse definition does not allow for comparison across settings. Closer follow-up with caretakers whose children are admitted with MUAC  $<$  115 mm or required hospitalisation during treatment should be considered in managing groups at high risk of relapse. Training caretakers to screen their children for relapse at home using MUAC could be more effective at detecting early relapse, and less costly, than home visits by CHWs.

**Key words:** Acute malnutrition; Children; Incidence; MUAC-based and reduced doses protocol; Relapse; West Africa

**Abbreviations:** aHR: adjusted hazard ratio; AM: acute malnutrition; CHWs: community health workers; CIs: confidence intervals; CORTASAM: Council of Research & Technical Advice on Acute Malnutrition; HAZ: height-for-age Z-score; IQR: interquartile range; MAM: moderate acute malnutrition; MUAC: mid-upper arm circumference; OptiMA: Optimising treatment for acute Malnutrition; RDT: rapid diagnostic test; RUTF: ready-to-use therapeutic food; SAM: severe acute malnutrition; st: standard deviation; WHO: World Health Organization; WHZ: weight-for-height Z-score

\* Corresponding author: Maguy Daures, email [maguy.daures@coralima.ngo](mailto:maguy.daures@coralima.ngo)

© The Author(s), 2021. Published by Cambridge University Press on behalf of The Nutrition Society. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Introduction

Acute malnutrition is a major public health problem that affects 49.5 million children aged 6–59 months worldwide each year and contributes to nearly half of all annual childhood deaths<sup>(1,2)</sup>. One-fourth of this global burden is in Africa, and the largest number of children on the continent affected by acute malnutrition, 5.1 million, live in West Africa<sup>(3)</sup>. The World Health Organization (WHO) defines severe acute malnutrition (SAM) as mid-upper arm circumference (MUAC) <115 mm or weight-for-height Z-score (WHZ) <−3 or the presence of nutritional oedema, and moderate acute malnutrition (MAM) as MUAC between 115 and 124 mm or WHZ between −2 and −3 Z-score. Collectively, these categories are referred to as acute malnutrition (AM).

Current WHO guidelines for the management of SAM recommend that children who recover from an episode of SAM should be periodically monitored in order to detect relapse early<sup>(3)</sup>. Relapse after recovery has been published from several treatment programmes, but with widely varying criteria for anthropometry and time period of follow-up. In a MUAC-based programme, Binns *et al.* in Malawi found a relapse rate of 1.9% at 3 months post-recovery among children admitted with MUAC ≤115 mm and discharged with a MUAC ≥125 mm for two consecutive weeks<sup>(4)</sup>. In Burkina Faso, Somasse *et al.* found a relapse rate (defined as WHZ <−2) of 15.4% at 12 months post-recovery among children admitted with MUAC <125 and discharged with a WHZ >−2<sup>(5)</sup>. Relapse under the reduced doses protocol has been also described once among SAM children in the Mango trial<sup>(6)</sup>. The study proposed a reduced dose from the third treatment week to discharge (1 sachet <7 kg, 2 sachets ≥7 kg) and described a relapse rate (WHZ <−3 or MUAC <115 or oedema) over 12 weeks after recovery of 2.4% in the reduced doses protocol *v.* 1.8% in the standard protocol of Burkina Faso.

Factors associated with the risk of relapse are not yet clear and research focused mainly on socioeconomic, contextual and nutritional status. Having lower anthropometric measures at admission or discharge is the most common risk factor associated with relapse<sup>(4,5,7,8)</sup>. Recently, a case-control study in Ethiopia showed an increased risk of relapse among boys when compared with girls<sup>(9)</sup>. Socioeconomic risk factors like poor sanitary conditions and food insecurity were also associated with relapse<sup>(5,9–11)</sup>, but these findings were not consistent across studies<sup>(10)</sup>. Incomplete vaccinations or non-receipt of Vitamin A supplement were also associated with an increased risk of relapse<sup>(5,9)</sup>. A study in Malawi showed that children whose height-for-age Z-score (HAZ) declined in the year following recovery from MAM treatment had a higher risk of AM relapse<sup>(12)</sup>.

The Optimising treatment for acute Malnutrition (OptiMA) strategy is a new approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months. The OptiMA strategy trains mothers to use MUAC bracelets for screening and targets treatment to children with MUAC <125 mm or oedema with one product – ready-to-use therapeutic food (RUTF) – at a gradually reduced dose. Children with MUAC <115 mm or oedema received 175–200 kcal/kg

per d of RUTF. Children with MUAC 115–119 mm, either at admission or during the course of treatment, received 125 kcal/kg per d of RUTF, and children with MUAC 120–124 mm, either at admission or during the course of treatment, received 75 kcal/kg per d of RUTF. A single-arm proof-of-concept trial was conducted in 2017 in the 54 health facilities of Yako district in Burkina Faso (Passore Province, North Region) to evaluate this new strategy<sup>(1,3)</sup>. Children were considered eligible for enrolment in the OptiMA trial if they were aged 6–59 m with a MUAC <125 mm or bipedal oedema and presented at any of the 54 health facilities in Yako District.

The WHO recommends that more research is needed in different contexts to improve our understanding of relapse rates, including potential risk factors, and to standardise child follow-up after recovery<sup>(3)</sup>. The present study aimed to determine the incidence of relapse, among children who recovered from a reduced doses protocol, the OptiMA strategy. We also propose to analyse the risk factors of relapse as anthropometric characteristics (MUAC at admission, weight gain and length of stay), child sociodemographic data, mother characteristics and hospitalisation in order to identify group at a high risk of relapse and prioritise the follow-up after treatment.

## Population and methods

### Study design

Within the OptiMA trial, a prospective cohort study was conducted at a randomly selected sample of health centres among all children who recovered from treatment, as defined in the following paragraphs.

A one-stage cluster sampling design was used and health centres were stratified by population size. Six health centres were excluded due to inaccessibility, and finally, twelve of forty-eight health centres were selected for the relapse study.

All children who were admitted in the OptiMA trial in one of the selected health centres, and achieved recovery defined as a MUAC ≥125 mm and no oedema for two consecutive weeks, a good clinical health and with a minimum programme stay of 4 weeks were included in the relapse study. The inclusions in the relapse study occurred from April to November 2017, and the follow-up of study participants ended in February 2018.

The expected number of children needed for the present study was 700, based on the assumptions of a relapse rate at 3 months of 15%<sup>(5)</sup> and a loss to follow-up rate of 10% with a statistical precision of 4% and a design effect of 2.

### Data collection procedures

Children were seen at home every 2 weeks for 3 months (six visits) by a community health worker (CHW). At each visit, the following data were collected: MUAC measured to a precision of ±1 mm, date of the visit, child's status (alive, absent and deceased), and whether the child had been readmitted for AM treatment since the last visit. Data on child sociodemographic and mother characteristics were collected during the



first episode of acute malnutrition at the admission under the OptiMA protocol.

Data were manually recorded on an individual standardised form by the CHW supervised by a technical research assistant and then entered into an anonymized Access database. At the conclusion of the study, the last home visit was made to determine the vital status of children who had incomplete MUAC data.

#### Relapse definition

Relapse was defined as a child who recovered under the OptiMA protocol and who withdrew from the anthropometric criteria at admission as MUAC < 125 mm or oedema during any of the six home visits planned for the present study.

When a relapse was identified, the caretaker was informed by the CHW of the child's nutritional status and asked to visit the health centre as soon as possible.

#### Statistical analysis

Continuous variables were described in terms of mean (standard deviation, SD) and compared between included and excluded children, using independent sample *t*-test or Mann-Whitney test, according to the expected application conditions. Categorical variables were described in terms of frequency and compared between included and excluded children, using the  $\chi^2$  test or exact Fisher test.

Following the Council of Research & Technical Advice on Acute Malnutrition (CORTASAM) guidance published in 2020, the prevalence, cumulative incidences and incidence rate (per 100 child-months) of relapse with 95 % confidence intervals (CIs) were calculated<sup>(14)</sup>.

The prevalence was defined as the number of children who relapse at 3 months after their discharge out of the total number of children seen during this sixth last visit. The cumulative incidence was defined as the number of children who relapse once from 0 to 3 months after their discharge as recovered out of the total number of children followed at least once in the study. The incidence rate was the total number of episodes of relapse per person-time rate (per 100 child-months). Monthly person-time was calculated as having been seen at least once in the first 31 d or/and 32–63 d or/and 64–100 d following discharge. A child has seen at least once during these three periods counts as three person-time. If a child has not been seen during one period, he was not counted as a person-time for this period. To describe the incidence rates according to the children nutritional status at admission, the incidence rates were also stratified by the MUAC categories during the first admission in the OptiMA programme and the MUAC categories at relapse.

Survival analysis to identify variables predictive of the 3-month relapse incidence was run using a shared frailty model, an extension of the Cox proportional hazard model<sup>(15)</sup>, with a random effect on health facilities, and by assuming a Weibull distribution for the baseline hazard function. A univariable analysis by fitting a separate model for each covariate was performed, and variables having a *P*-value  $\leq 0.2$

were entered into the multivariable analysis. A *P*-value < 0.05 was considered statistically significant in the final model.

All statistical analyses were performed with RStudio (RStudio, Inc., Boston, MA, USA).

#### Ethics

The present study was granted ethical approval by the Ethics Committee for Health Research (2016-6-067) and the Technical Review Committee for Clinical Trial Authorizations (5003720165E.C0000) of the Ministry of Health of Burkina Faso. The trial was registered on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03027505). Caregivers gave written consent (signature or fingerprint) prior to enrolment for all children included in the study. All data was anonymized when entered into the database and unique identification numbers were coded.

#### Results

About one-fifth of the children admitted during their first episode of AM under the OptiMA trial (*n* 4958) were included in the twelve selected health centres and eligible for the present study (Fig. 1). Of the 758 eligible children who recovered from the health facilities selected for this relapse study, 640 (84.4 %) were included in the analysis (Fig. 1). A total of 118 children (15.6 %) were excluded from the analysis, including 65 (8.6 %) who could not be tracked for participating in the relapse study and 53 (7.0 %) who had a first visit more than 3 months after their exit of the programme. These 53 children were all found to be alive, they were seen in median 5 months (IQR 4–6) after their exit and had a median MUAC of 129 mm (IQR 127–133 mm), and among them, only one child had a MUAC < 125 mm.

A comparison of maternal and child characteristics between children included in the relapse study (*n* 640), those eligible but not included (*n* 118) and all other children who recovered under the OptiMA protocol in the health facilities not selected for participating in the relapse study (*n* 2301), is presented in Table 1. These three populations were mostly comparable in terms of age, sex, maternal characteristics and child anthropometric data. However, there was a statistically significantly higher proportion of children living more than 10 km away from the health facilities among those eligible but not included (12.3 %) and those who recovered under the OptiMA protocol in the health facilities not selected (9.1 %) than among those actually followed in the relapse study (5.5 %).

The frequency of bi-weekly home visits was respected for the majority of children, as 66.1 % were seen at each planned visit and 80.2 % completed at least five of the six planned visits. At 3 months post-recovery, 545 children (85.2 %) were alive, 2 (0.3 %) were deceased and 93 (14.5 %) had not been seen at this last visit.

Fig. 2 shows the proportion of children in MUAC categories at discharge according to MUAC categories at admission among children who recovered from the OptiMA strategy in the randomly selected health facilities. Overall, 17.3, 29.9 and 52.9 % of children were discharged with a MUAC  $\geq$  129 mm among those who had been admitted with a

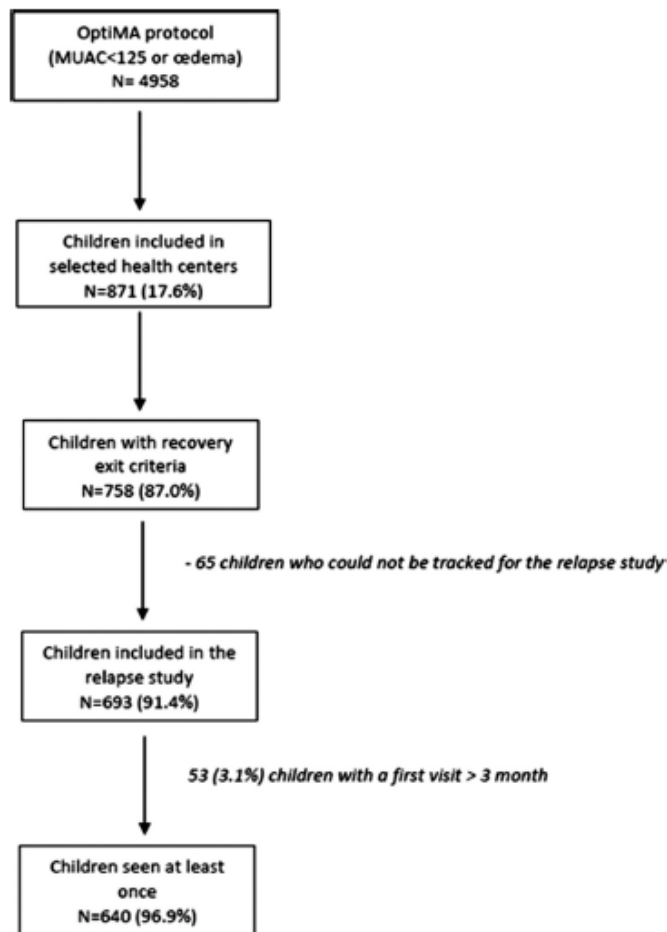


Fig. 1. Flowchart of children recovering under the OptiMA protocol and included in the relapse study. Yako district, Burkina Faso, 2017–18.

MUAC < 115, 115–119 and 120–124 mm, respectively. The median MUAC at discharge was 127.1 mm (IQR 126–128 mm), 128.0 mm (IQR 126–129 mm) and 129.6 mm (IQR 127–132 mm) among children admitted with a MUAC < 115, 115–119 and 120–124 mm, respectively.

Table 2 shows the prevalence at 3 months, cumulative incidence and incidence rates of relapse per 100 child-months. A total of 44 (6.9 %) children relapsed with a MUAC < 125 mm in the 3-month following discharge, including 39 (6.1 %) who relapsed with a MUAC between 120 and 124 mm, 2 (0.3 %) who relapsed with a MUAC between 115 and 119 mm, 3 (0.5 %) who relapsed with MUAC < 115 mm. The relapse prevalence at 3 months post-recovery was 2.4 % (95 % CI 1.2, 3.5) among the 545 children seen at this last visit. The cumulative incidences of relapse at 1- and 3 months post-recovery were 1.9 % (95 % CI 1.0, 3.0) and 6.8 % (95 % CI 5.2, 8.8), respectively, among the 640 children follow-up in the present study. The median time to relapse was 42 d (IQR 28.0–59.5).

The number of person-time was 1740 (49\*1 + 82\*2 + 509\*3), 213 (8\*1 + 14\*2 + 59\*3) and 1527 (41\*1 + 68\*2 + 450\*3) among children included with a MUAC < 125 mm, a MUAC < 115 mm and a MUAC between 115 and 124 mm in the OptiMA programme, respectively.

The global incidence rate of relapse among children included with a MUAC < 125 mm was 2.5 per 100 child-months (95 % CI 1.9, 3.3). The highest incidence rate of relapse was found among children admitted with a MUAC < 115 mm (3.7 per 100 child-months; 95 % CI 1.9, 6.8). The incidence rate of relapse among children admitted with a MUAC between 115 and 124 mm was 2.4 (95 % CI 1.7, 3.1) per 100 child-months.

The multivariable analysis showed that the incidence of relapse was positively associated with hospitalisation (Table 3), with an adjusted Hazard Ratio (aHR) of 2.06 (95 % CI 1.01, 4.26) for children who had an inpatient stay at any point during treatment compared with children who did not.



**Table 1.** Comparison of maternal and child characteristics between children included in the relapse study (n640), those eligible but not included (n 118) and those from health facilities not selected for participating in the relapse study (n2301)

	Children included in the relapse study		Children eligible but not included in the relapse study		P-value <sup>a</sup>	Children from health facilities not included in the relapse study		P-value <sup>b</sup>
	N 640		N 118			N 2301		
	n	%	n	%		n	%	
<b>Maternal characteristics at admission</b>								
<b>Maternal vital status (n 745)</b>								
Alive	620	98.7	116	99.1	0.7	2232	98.8	0.9
Death	8	1.3	1	0.9		27	1.2	
Missing data	12	–	1	–		42	–	
<b>Number of siblings</b>								
0	2	0.3	0	0.0	0.8	7	0.3	0.4
[1–4]	326	54.2	64	55.2		923	57.5	
[4–12]	273	45.4	52	44.8		1260	42.1	
Missing data	39	–	2	–				
<b>MUAC training</b>								
Yes	455	72.6	86	74.8	0.6	1740	77.5	0.01
No	172	27.4	29	25.2		506	22.5	
Missing data	13	–	3	–		55	–	
<b>Child characteristics</b>								
<b>Age (month, mean (sd))</b>								
Age category	15.2	(8.5)	15.9	(9.4)	0.4	15.0	(9.0)	0.5
<24 m	511	79.8	92	78.0	0.6	1899	82.5	0.2
≥24 m	129	20.2	26	22.0		402	17.5	
<b>Gender (n757)</b>								
Male	288	45.0	50	42.7	0.6	953	41.6	0.1
Female	362	55.0	67	57.3		1337		
Missing data			1	–		11	–	
<b>Distance to the health centre (n715)</b>								
>10 km	568	94.5	100	87.7	<0.01	1997	90.9	<0.01
<10 km	33	5.5	14	12.3		200	9.1	
Missing data	39	–	4	–		104	–	
<b>Child anthropometric characteristics</b>								
<b>MUAC at admission</b>								
Mean (sd)	119.3	(4.1)	118.7	(5.2)	0.2	119.3	(4.7)	0.9
<b>MUAC at admission category</b>								
<115	81	12.7	21	17.8	0.3	272	11.8	0.7
115–119	139	21.7	22	18.6		480	20.9	
120–124	420	65.6	75	63.6		1549	67.3	
<b>MUAC at discharge</b>								
Mean (sd)	128.9	(3.7)	129.2	3.6	0.4	128.7	(3.4)	0.2
<b>MUAC at discharge category</b>								
125	76	11.9	10	8.5		271	11.8	
[126–128]	287	44.8	53	44.9	0.5	1049	45.6	0.9
≥129	277	43.3	55	46.6		981	42.6	

Yako district, Burkina Faso, 2017–18.

<sup>a</sup> Comparison of children included in the relapse study v. those eligible but not included.

<sup>b</sup> Comparison of children included in the relapse study v. those who recovered from health facilities not included in the relapse study.

## Discussion

To the best of our knowledge, this is the first cohort evaluating the incidence of relapse among 6–59 months malnourished children who had recovered from a nutrition programme solely based on a MUAC admissions criteria of <125 mm and with gradual reduction of RUTF dosage. We found an overall cumulative incidence of relapse of 6.8% (95% CI 5.2, 8.8) in the 3-month following recovery under the OptiMA strategy. Overall, the incidence rate of relapse was 2.5 (95% CI 1.9, 3.3) per 100 child-months; for children admitted with a MUAC < 115 mm, it was 3.7 (95% CI 1.9, 6.8) per 100 child-months and for children admitted with a

MUAC between 115 and 124 mm, it was 2.4 (95% CI 1.7, 3.2) per 100 child-months. The vast majority (88.6%) of relapses were detected early with a MUAC between 120 and 124 mm, and very few (0.5%) were MUAC < 115 mm. We also showed that having an inpatient stay at any point during treatment (aHR 2.06 95% CI 1.01, 4.26) significantly increased the risk of relapse when compared with children who had not.

The incidence of relapse following recovery under the OptiMA protocol was relatively low (6.8%; 95% CI 5.2, 8.8). Systematic reviews have recently highlighted the lack of standard definition, as well as recommended indicators to measure or period for follow-up, which contributes to an

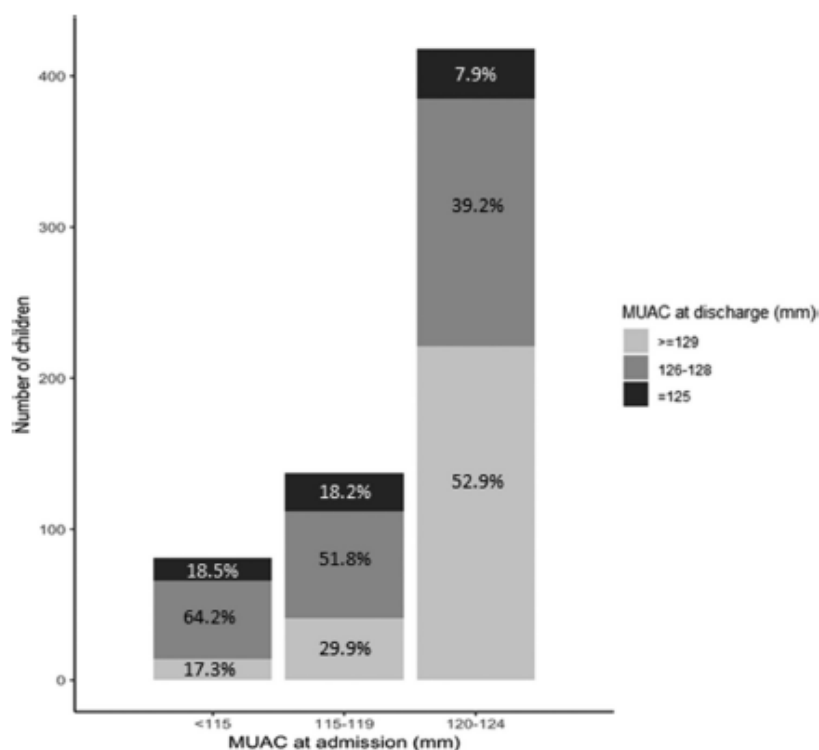


Fig. 2. Proportion of children in MUAC categories at discharge according to MUAC categories at admission among children who recovered from the OptiMA strategy in the randomly selected health facilities (n 640). Yako district, Burkina Faso, 2017.

inability to compare relapse rates across contexts<sup>(16,17)</sup>. For instance, incidence among children who recovered under the OptiMA strategy with a MUAC < 115 mm and who relapsed

**Table 2.** Prevalence, cumulative incidence and incidence rates (per 100 child-months) according to MUAC at admission and at relapse among children who recovered from the OptiMA strategy in the randomly selected health facilities (n 640)

	n/N	% [95% CI]
<b>Prevalence</b>		
Prevalence at 3 months	13/645	2.4 [1.2, 3.5]
<b>Cumulative incidence</b>		
Cumulative incidence at 1 month (n 640)	12/640	1.9 [1.0, 3.0]
Cumulative incidence at 3 months % (n 640)	44/640	6.8 [5.2, 8.8]
<b>Incidence rates (per 100 child-months)</b>		
<b>MUAC at admission to MUAC at relapse<sup>a</sup></b>		
MUAC < 125mm to MUAC < 125 mm	44/1740	2.5 [1.9, 3.3]
MUAC < 125 mm to MUAC < 115 mm	3/1740	0.2 [0.1, 0.4]
MUAC < 125 mm to MUAC 115–124	41/1740	2.4 [1.7, 3.1]
MUAC < 115 mm to MUAC < 125 mm	8/213	3.7 [1.9, 6.8]
MUAC < 115 mm to MUAC 115–124	7/213	3.3 [1.6, 6.1]
MUAC < 115 mm to MUAC < 115 mm	1/213	0.5 [0.1, 1.7]
MUAC 115–124 mm to MUAC < 125 mm	36/1527	2.4 [1.7, 3.2]
MUAC 115–124 mm to MUAC 115–124 mm	34/1527	2.2 [1.6, 3.0]
MUAC 115–124 mm to MUAC < 115 mm	2/1527	0.1 [0.0, 0.4]

Yako district, Burkina Faso, 2017–18.

<sup>a</sup> MUAC at admission during the first admission in OptiMA programme to MUAC at relapse.

with a MUAC less than 115 mm was as low as 1.2% (95% CI 0.0, 3.3). This result is somewhat similar to the 1.9% (95% CI 0.4, 5.6) relapse rate found in a study in Malawi that defined relapse as MUAC ≤ 115 mm and used the same 3-month, bi-weekly follow-up of children at home<sup>(4)</sup>. Children were exposed to RUTF treatment for similar periods in these two studies: medians of 49 d (IQR 35–77) and 53.5 d (IQR 40.5–70.0) in Malawi and Burkina Faso, respectively. While a standard definition and acceptable threshold of relapse are needed, the low incidence of relapse observed in the present study suggests that the OptiMA strategy is promising.

Stobaugh *et al.* recommended twice monthly follow-up by CHWs for 3 months after discharge for identifying relapse occurrence<sup>(16)</sup>. More recently, the CORTASAM recommended at least monthly measurement for 6 months post-discharge by requesting caregivers to return to the location of the treatment programme or performed by CHWs in the community<sup>(14)</sup>. In the present study, the majority (88.6%) of relapses were detected early with a MUAC between 120 and 124 mm. This early detection and the low incidence of severe episodes of relapse could be explained by the home-based routine follow-up in place and by the expanded definition of relapse with a MUAC criterion <125 mm. Systematically using CHWs for identifying such relapse episodes may be cost-prohibitive and may not be feasible at a scale, however. Asking mothers to return to the health facility with their

**Table 3.** Maternal and child characteristics associated with the 3-month incidence of relapse among children who recovered from the OptiMA strategy in the randomly selected health facilities (n 640)

	n/N	%	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			Crude HR (95% CI)	P-value	Adjusted HR (95% CI)	P-value
<b>Child socio-demographics characteristics</b>						
<b>Age category (n 638)</b>						
<24 m	36/511	7.0	1	1.0		
≥24 m	8/129	6.2	1.00 [0.46, 2.17]			
<b>Sex (n 638)</b>						
Female	29/352	8.2	1	0.1	1	0.2
Male	15/288	5.2	0.63 [0.34, 1.19]		0.65 [0.35, 1.22]	
<b>Distance from health centre (n 599)</b>						
<10 km	39/568	6.9	1	0.5		
>10 km	4/33	12.1	0.68 [0.24, 1.96]			
<b>Mother's characteristics at admission</b>						
<b>Mother's status (n 626)</b>						
Death	0/8	0.0	–	–		
Alive	43/620	6.9				
<b>MUAC training (n 626)</b>						
Yes	35/455	7.7	1	0.6		
No	9/172	5.2	1.27 [0.58, 2.76]			
<b>Number of siblings (n 599)</b>						
≤2	16/220	7.3	1	0.7		
>2	24/381	6.3	0.88 [0.47, 1.66]			
<b>Anthropometric data</b>						
<b>MUAC at admission (mm) (n 638)</b>						
120–124	21/420	5.0	1		1	
115–119	15/139	10.8	2.10 [1.07, 4.09]	0.04	1.85 [0.94, 3.65]	0.2
<115	8/81	9.9	2.16 [0.95, 4.91]		1.69 [0.68, 3.85]	
<b>Weight gain at discharge (kg) (n 628)</b>						
≤2.5	17/217	7.8	1	0.6		
>2.5	27/413	6.5	0.85 [0.46, 1.57]			
<b>Length of stay (week) (n 638)</b>						
≤5.5	18/400	4.5	1	0.003		
>5.5	26/240	10.8	2.53 [1.38, 4.63]			
<b>Hospitalisation</b>						
<b>Hospitalisation</b>						
No	33/556	5.9	1	0.01	1	0.05
Yes	11/84	13.1	2.36 [1.19, 4.67]		2.06 [1.01, 4.26]	

Yalo district, Burkina Faso, 2017–18.

child does not seem relevant in this context where households are not necessarily close to these health facilities. Given that training caretakers to use MUAC bracelets to screen their own children for acute malnutrition led to earlier treatment admission compared with screenings performed by CHWs<sup>(18)</sup>, we believe that caretakers should be re-trained at discharge to screen their children every 2 weeks or 1 × per month from home with MUAC bracelets so that relapse cases could be detected early.

The incidence rate of relapse estimated in the present study might have been underestimated by concurrent programming for MAM. The World Food Program sporadically distributed ready-to-use supplemental food in several health facilities during the study period, targeting children with a MUAC >125 mm and a WHZ < -2 at the exit from the OptiMA protocol. It was not possible to determine which children participated in this supplementation, which may have contributed to a lower relapse rate.

The number of children with incomplete follow-up in the present study was high (n 118, 15.6%), but 53 (45%) were found to be alive beyond 3 months post-recovery. Children lost to follow-up were similar to children who were followed

in terms of age, sex and anthropometric measures. However, children living 10 km or more from health facilities were more likely to be lost to follow-up than children who lived <10 km from health facilities (12.3 and 5.5%, respectively). These children living far from a health centre in isolated rural villages are probably at a higher risk of food insecurity, and this non-representativeness of those lost to follow-up may also be contributed to an underestimation of the overall relapse rate.

To our knowledge, this is the first time that an increased risk of relapse among children hospitalised at least once was shown. The MUAC category at admission was not statistically associated with relapse in the final multivariable model (P 0.2), which was probably due to a lack of statistical power. Having lower anthropometric measures at admission or discharge is the most common risk factor associated with relapse<sup>(4,5,7)</sup> and a higher MUAC at discharge increases favourable outcomes<sup>(19)</sup>. Children with lower MUAC at admission have longer durations of treatment and higher proportional weight gains than children admitted with higher MUAC<sup>(4)</sup>, but these children admitted with a lower MUAC also have a lower MUAC at discharge. In the present study, the median



MUAC at discharge was 127.1, 128.0 and 129.6 mm among children admitted with a MUAC <115, 115–119 and 120–124 mm, respectively. This highlights the issue of the unique threshold at 125 mm used for admission, recovery and relapse under the OpūMA strategy, which necessarily increases the risk of relapse among children admitted with a low MUAC. However, imposing higher MUAC discharge criteria would increase both lengths of stay and the proportion of children classified as non-responders. A possibly more efficient course of action would consist of training caretakers to detect relapse early, with a special focus on caretakers whose child was admitted for treatment with MUAC <115 mm or who had an inpatient stay at any point during treatment.

## Conclusion

The incidence of relapse following recovery under the OpūMA protocol was relatively low, suggesting that the OpūMA strategy is promising, but the lack of a standard relapse definition does not allow for a comparison with other studies. Relapse should be a more widely used outcome to assess malnutrition treatment programme effectively. Home visits by CHWs during 3 or 6 months can detect relapse at an early stage, but re-training caretakers at discharge to screen their children for relapse by MUAC at home could potentially be more effective and less costly. Closer follow-up with caretakers whose children admitted with MUAC <115 mm or had an inpatient stay at any point during treatment could be an efficient course of action. Further work is still needed to better define risk groups and factors associated with relapse.

## Acknowledgements

The authors are indebted to the women and children who participated in the study. The authors wish to particularly acknowledge the ALIMA operational team on the ground who ran the study on a day-to-day basis.

The present study was developed as part of the Clinical and Operational Research Alliance (CORAL) research platform aimed at designing and conducting high-quality innovative and transformative research through a partnership between scientists from Inserm (Institut National de la Santé et la Recherche Médicale, Bordeaux and Abidjan) and humanitarian aid workers at ALIMA (Alliance for International Medical Action). The CORAL scientific strategy, the supervision of research projects and the dissemination of results are guided by a board of directors consisting of senior representatives from both ALIMA and Inserm: Renaud Becquet (Inserm Bordeaux, methodological co-chair), Susan Shepherd (ALIMA, medical co-chair), Augustin Augier (ALIMA), Moumouni Kinda (ALIMA), Marie Jaspard (ALIMA and Inserm Abidjan), Claire Levy-Marchal (ALIMA) and Xavier Anglaret (Inserm Bordeaux and Abidjan). The CORAL partnership meets annually with an external scientific advisory group to review projects and strategic orientation.

The authors acknowledge the members of the data safety monitoring board (DSMB) for the OpūMA trial: Rebecca Grais (Epicentre, Médecins sans Frontières, Paris, France),

Charles Yameogo (Institut de recherche en sciences de la santé, Ouagadougou, Burkina Faso) and Karia Castetbon (École de santé publique, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium).

S. S., K. P., M. D. and R. B. wrote the study protocol and designed the study; M. D., M. I. and B. A. coordinated the study teams; M. D., M. I. and R. B. organised and supervised data collection; M. D., K. P., S. S. and R. B. developed the statistical analysis strategy; M. D. performed the statistical analysis; M. D. wrote the first draft of the manuscript; S. S. and R. B. were primarily responsible for the final content. All authors actively participated in the interpretation of results, critically reviewed the first draft and had a substantial writing contribution to the development of the final manuscript.

This study was funded by the European Union's humanitarian aid funds; the U.S. Agency for International Development's Office and the Médecins Sans Frontières Foundation. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish or preparation of the manuscript.

This study covers humanitarian aid activities implemented with the financial assistance of the European Union. The views expressed herein should not be taken, in any way, to reflect the official opinion of the European Union, and the European Commission is not responsible for any use that can be made of the information it contains.

K. P. serves on the Social Purposes Advisory Commission of Nutriset, a main producer of lipid-based nutrient supplement products. No other interests are declared.

## References

1. Black RE, Victora CG, Walker SP, *et al.* (2013) Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet (Lond Engl)* **382**, 427–451.
2. UNICEF/WHO/World Bank Group. Levels and trends in child malnutrition. Key findings of the 2019 edition [Internet]. <https://www.who.int/nutgrowthdb/jme-2019-key-findings.pdf?ua=1>
3. World Health Organization (WHO) (2013) *Guideline: Updates on the Management of Severe Acute Malnutrition in Infants and Children*. Geneva: WHO.
4. Binns PJ, Dale NM, Banda T, *et al.* (2016) Safety and practicability of using mid-upper arm circumference as a discharge criterion in community-based management of severe acute malnutrition in children aged 6 to 59 months programmes. *Arch Public Health* **74**, 24.
5. Somassé YE, Dramaix M, Bahwere P, *et al.* (2016) Relapses from acute malnutrition and related factors in a community-based management programme in Burkina Faso. *Matern Child Nutr* **12**, 908–917.
6. Kangas ST, Salpéteur C, Nikiéma V, *et al.* (2019) Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: a randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. *PLoS Med* **16**, e1002887.
7. Tadesse E, Worku A, Berhane Y, *et al.* (2018) An integrated community-based outpatient therapeutic feeding programme for severe acute malnutrition in rural Southern Ethiopia: recovery, fatality, and nutritional status after discharge. *Matern Child Nutr* **14**, e12519.
8. Trehan I, Banerjee S, Murray E, *et al.* (2015) Extending supplementary feeding for children younger than 5 years with moderate acute malnutrition leads to lower relapse rates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **60**, 544–549.
9. Abitew DB, Yalow AW, Bezabih AM, *et al.* (2020) Predictors of relapse of acute malnutrition following exit from community-based

- management program in Amhara region, Northwest Ethiopia: an unmatched case-control study. *PLoS ONE* **15**, e0231524.
10. Stobaugh HC, Rogers BL, Webb P, *et al.* (2018) Household-level factors associated with relapse following discharge from treatment for moderate acute malnutrition. *Br J Nutr* **119**, 1039–1046.
  11. Burza S, Mahajan R, Marino F, *et al.* (2016) Seasonal effect and long-term nutritional status following exit from a Community-Based Management of Severe Acute Malnutrition program in Bihar, India. *Eur J Clin Nutr* **70**, 437–444.
  12. Stobaugh HC, Rogers BL, Rosenberg IH, *et al.* (2018) Children with poor linear growth are at risk for repeated relapse to wasting after recovery from moderate acute malnutrition. *J Nutr* **148**, 974–979.
  13. Daires M, Phelan K, Issoufou M, *et al.* (2019) New approach to simplifying and optimizing acute malnutrition treatment in children aged 6 to 59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr* **123**(7), 756–767.
  14. Council of Research & Technical Advice on Acute Malnutrition (CORTASAM) (2020) *Guidance to Improve the Collecting and Reporting of Data on Relapse in Children Following Treatment in Wasting Programmes* [Internet]. <https://static1.squarespace.com/static/58da81cdd1758e39ca705526/t/5f71e10f780dc92c8e381c4b/1601298705293/Relapse-Statement-0920-2.pdf> (cited 06 September 2020).
  15. Rondeau V & Gonzalez JR (2005) Frailtypack: a computer program for the analysis of correlated failure time data using penalized likelihood estimation. *Comput Methods Programs Biomed* **80**, 154–164.
  16. Stobaugh HC, Mayberry A, McGrath M, *et al.* (2019) Relapse after severe acute malnutrition: a systematic literature review and secondary data analysis. *Matern Child Nutr* **15**, e12702.
  17. O'Sullivan NP, Lelijveld N, Rutishauser-Peterson A, *et al.* (2018) Follow-up between 6 and 24 months after discharge from treatment for severe acute malnutrition in children aged 6–59 months: a systematic review. *PLoS ONE* **13**, e0202053.
  18. Alé FGB, Phelan KPQ, Issa H, *et al.* (2016) Mothers screening for malnutrition by mid-upper arm circumference is non-inferior to community health workers: results from a large-scale pragmatic trial in rural Niger. *Arch Public Health* **74**, 38.
  19. Isanala S, Hanson KE, Frison S, *et al.* (2019) MUAC as the sole discharge criterion from community-based management of severe acute malnutrition in Burkina Faso. *Matern Child Nutr* **15**, e12688.

## II.3 Les essais cliniques randomisés « OptiMA »

### II.3.1 L'essai « OptiMA- RDC »

Suite aux résultats prometteurs de l'essai pilote OptiMA BF, le consortium CORAL a décidé de mener un essai contrôlé randomisé pour évaluer de façon robuste si la stratégie OptiMA était au moins aussi efficace que le protocole national de prise en charge de la malnutrition aiguë en République démocratique du Congo (RDC). L'essai a été mené dans la zone de santé de Kamuesha, dans la province du Kasaï de la RDC. Le Kasaï est une zone rurale enclavée, qui a connu deux années de conflits armés, d'importants déplacements de population et des niveaux élevés d'insécurité alimentaire. Kamuesha est un district isolé de 500 000 habitants avec 26 centres de santé et un hôpital de district. Comme tous les projets CORAL, l'essai s'est inscrit dans le cadre d'un projet d'urgence nutritionnelle mené par ALIMA depuis mai 2018. Le projet ALIMA consistait à mettre en œuvre pour la première fois le protocole national de la RDC pour le traitement de la malnutrition aiguë sévère et à soutenir les soins pédiatriques dans neuf centres de santé et l'hôpital de district. Le programme MAM était quasi non fonctionnel dans la zone d'étude avec des ruptures d'intrants durant la majorité de l'année. La prévalence de la malnutrition aiguë dans cette région sur la base du PB était de 19,7% (IC 95% 14,4 - 26,3) et sur la base du rapport P/T ou de l'œdème de 11,0 % (7,5 - 15,8) en 2017.

Un essai contrôlé randomisé individuellement de non-infériorité chez les enfants de 6 à 59 mois a ainsi été mené en 2019 dans quatre des neufs centres de santé participant au projet d'urgence nutritionnelle qui couvraient une zone de recrutement de 12 000 enfants âgés de 6 à 59 mois, répartis dans 60 villages (169). Cet essai se composait de deux critères de jugement principaux analysant la non infériorité en termes de (1) issue favorable chez les enfants admis avec un  $PB < 125\text{mm}$  ou des œdèmes bilatéraux (+, ++) et de (2) récupération nutritionnelle chez les enfants définis MAS selon l'OMS *i.e.* un rapport  $P/T < -3$  ou un  $PB < 115\text{mm}$  ou la présence d'œdème bilatéraux (+, ++). Le critère favorable était défini de façon composite par le fait d'être en vie et de ne pas souffrir de malnutrition aiguë selon les critères d'inclusion dans l'essai ( $PB \geq 125\text{mm}$  et rapport  $P/T > -3$  et absence d'œdème) 6 mois après la randomisation et sans nouvel épisode de malnutrition (*i.e.* rechute) pendant la période des 6 mois de suivi. La récupération nutritionnelle était définie par l'atteinte d'un  $PB \geq 125\text{mm}$  pour le bras OptiMA et/ou rapport  $P/T > -1,5$  pour le bras standard et l'absence d'œdème pendant 2 semaines consécutives, un minimum de 4 semaines de supplémentation et une absence de fièvre. Tous les enfants inclus dans l'essai étaient suivis durant 6 mois, toutes les semaines au centre de santé et toutes les 2 semaines au village jusqu'à atteindre les 6 mois post-randomisation. Les enfants ont été randomisés (1 :1) à l'aide d'un logiciel spécialement développé pour l'essai par le programme PAC-CI avec une randomisation en bloc et stratifiée selon le degré de sévérité de l'enfant soit dans le bras « standard » du protocole national, soit dans le bras « OptiMA ». L'analyse de non infériorité (marge à 10%) a été réalisée en intention de traiter (ITT)

et en per protocole (PP) définie par le fait d'avoir reçu au moins 4 semaines d'ATPE, 90% de la quantité d'ATPE totale théorique du bras d'allocation ou au moins 4 semaines (soit 28 sachets) d'ASPE et un intervalle maximal de temps entre deux visites au cours des 6 mois de suivi n'excédant pas 6 semaines.

Résultats des issues favorables chez les enfants admis avec  $PB < 125\text{mm}$  ou œdèmes (+, ++)

Entre le 22 juillet et le 6 décembre 2019, 912 enfants ont été randomisés, 896 ont été inclus dans l'analyse en ITT (446 bras standard vs 450 bras OPTiMA) et 656 enfants en PP (264 bras standard vs 392 bras OptiMA). Dans l'analyse en ITT, 282 (63%) enfants du bras standard et 325 (72%) du bras OptiMA ont eu une issue favorable (différence -9-0%, IC 95% -15-9 à -2-0). Dans l'analyse en PP, 161 (61%) des 264 enfants du groupe standard et 291 (74%) des enfants du groupe OptiMA ont eu une issue favorable (différence -13-2%, -21-6 à -4-9). L'analyse principale montrait que la stratégie OptiMA était supérieure à la stratégie standard. La rechute était la cause principale d'issues non favorables, 135 enfants avaient rechuté dans le bras standard (30%) et 100 enfants (22%) dans le bras OptiMA. Très peu de décès (<1%) avait été notifiés et 4% des enfants avait abandonné ou étaient perdus de vue à la fin de la période des 6 mois de suivi, montrant une très bonne adhérence à l'essai. Les quantités d'ATPE et d'ASPE étaient diminuées de moitié dans le bras OptiMA avec une quantité médiane de sachets de 133 (IIQ 65 – 184) dans le bras standard vs 64 (IIQ 47 – 98) dans le bras OptiMA. Ainsi, dans un contexte où les programmes MAM sont peu fonctionnels, un programme unique utilisant un seul produit a permis de traiter 29% d'enfants supplémentaires tout en fournissant 19% de produits nutritionnels en moins du fait de la réduction progressive du dosage tout en garantissant un meilleur statut nutritionnel 6 mois après l'inclusion.

Résultats de la récupération nutritionnelle chez les enfants MAS OMS (rapport  $P/T < -3$  ou  $PB < 115\text{mm}$  ou œdème (+, ++))

Entre le 22 juillet 2019 et le 20 janvier 2020, 491 avaient été randomisés, 482 avaient été inclus dans l'analyse en ITT (240 standard et 242 OptiMA) et 469 enfants étaient inclus en PP (234 standard et 235 OptiMA). Dans l'analyse en ITT, 234 (98%) enfants du bras standard et 231 (96%) enfants du bras OptiMA avait récupéré (différence 2,0%, IC 95% -2,0% à 6,4%). Dans l'analyse en PP, 234 (98%) enfants dans le groupe standard et 228 (97%) enfants dans OptiMA avait récupéré (différence de 1,3%, 95% CI -2,3% à 5,1%). Le délai médian de récupération était de 28 jours dans le bras standard versus 43 jours dans le bras OptiMA ( $p < 0.0001$ ) alors que le gain de poids lors de la visite où l'enfant était classé comme ayant récupéré était plus faible dans le bras standard (+ 1 220 g) que dans le bras OptiMA (+1 ,400 g,  $p = 0.0003$ ). A 6 mois, une différence en terme de rechute a été retrouvée entre les deux bras avec 32% de rechute dans le bras standard versus 22% dans le bras OptiMA. Il y avait notamment 13% de rechutes non résolues à 6 mois dans le bras standard versus 5% dans le bras OptiMA. Il n'y avait cependant pas de différence entre les deux groupes en termes de rapports anthropométriques (rapports P/T, T/A, P/A), taux d'hospitalisation, mortalité ou rechute vers un épisode de

MAS. Les quantités d'ATPE étaient diminuées de moitié dans le bras OptiMA avec une quantité médiane de sachets de 147 (IIQ 119 – 210) dans le bras standard vs 78 (IIQ 60 – 120) dans le bras OptiMA. Ces résultats ont montré la non infériorité du protocole OptiMA par rapport au protocole standard de RDC chez les enfants MAS et suggèrent que les enfants du bras standard ont été déchargé plus rapidement du programme mais présentaient un plus fort risque de rechute.

Ces résultats ont été publiés dans deux articles majeurs, le premier portant sur les issues favorables des enfants admis avec PB<125mm ou oedèmes (+, ++) publié dans le journal *The Lancet Global Health* en 2022 (170) et le deuxième portant sur la récupération nutritionnelle des enfants MAS selon l'OMS publié dans le journal *eClinicalMedicine* en 2023 (171). Ces résultats ont participé à des changements normatifs des pratiques de soins par le biais d'une modification des recommandations internationales de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) parues en juin 2023 (172). L'essai OptiMA RDC a également fait l'objet d'une thèse de sciences en santé publique option épidémiologie intitulée « Prise en charge optimisée de la malnutrition aiguë chez les enfants âgés de 6 à 59 mois en République Démocratique du Congo : Analyse d'un essai de non-infériorité contrôlé randomisé à base communautaire » soutenue par C. Cazes, cheffe de projet scientifique au sein de CORAL, en 2022.

### **II.3.2 L'essai « OptiMA Niger »**

#### **II.3.2.1 Le rationnel de l'essai OptiMA Niger**

Avec l'émergence des essais cliniques menés sur les approches combinées, CORAL a identifié plusieurs observations qui ont conduit à la mise en place de l'essai OptiMA Niger, en parallèle de l'essai OptiMA RDC.

Premièrement, il est reconnu que la malnutrition aiguë est multifactorielle et dépendante du contexte, causée par une maladie et/ou par des facteurs environnementaux/comportementaux. Afin de fournir des preuves solides, il était nécessaire d'évaluer ces nouvelles stratégies simplifiées dans divers contextes, notamment la région du Sahel, confrontée à une crise alimentaire majeure où la malnutrition fait partie des plus importants fardeaux mondiaux et qui a été exacerbée ces dernières années par les prix élevés des denrées alimentaires, les conflits, le changement climatique et la pandémie de COVID-19. L'essai OptiMA Niger était donc une opportunité unique pour tester la stratégie simplifiée OptiMA dans un contexte où, contrairement à la RDC, les programmes de malnutrition aiguë sont appuyés par des ONG depuis de nombreuses années. Dans la région de Zinder, ces programmes sont opérationnels depuis 15 ans, et une économie s'est développée autour des aliments prêts à l'emploi qui sont régulièrement retrouvés à la vente sur les marchés. En novembre 2019, un sachet d'ATPE avait une valeur marchande d'environ 100 FCFA (0,15 euro) ; un sachet d'ASPE de 125 FCFA (0,19 euro) et le sac de 1,5 kg de SuperCereal + également utilisé pour le traitement de la MAM de 750 FCFA (1,14



euro). L'acceptabilité des protocoles simplifiés proposant une réduction des quantités de sachets d'ATPE donnés aux enfants dans ce contexte était donc enjeu majeur pour la réussite de l'essai.

Deuxièmement, malgré une approche simplifiée commune basée sur 1/ le PB ou l'œdème comme seuls critères d'admission, de suivi et de sortie, 2/ une définition simplifiée de la malnutrition aiguë avec un  $PB < 125$  mm ou la présence d'œdème bipède, et 3/ l'utilisation d'un unique traitement, l'ATPE avec un dosage réduit au cours de la récupération de l'enfant, il n'y avait pas de consensus sur la réduction de dosage optimale. OptiMA réduit graduellement la ration d'ATPE en fonction du degré d'émaciation de l'enfant selon son PB et son poids, tandis que la stratégie la plus simplifiée proposée par IRC, CompAS, détermine la ration d'ATPE sur la base du seul du PB et fournit moins d'ATPE qu'OptiMA. Les tables de dosages du protocole national du Niger, d'OPTIMA et de CompAS sont disponibles en annexe 1. Des questions importantes sur la relation entre la quantité d'ATPE donnée et le gain de poids et de PB au cours du temps restaient en suspens. Le consortium CORAL a alors proposé de mener un essai randomisé à trois bras, comparant la non infériorité de la stratégie proposée par ALIMA, OptiMA et la stratégie proposée par IRC, CompAS, au protocole national du Niger dans la zone de santé de Mirriah, chez les enfants âgés de 6 à 59 mois.

Troisièmement, l'impact des régimes réduits d'ATPE sur la récupération des enfants les plus vulnérables ( $PB < 115$  mm ou œdèmes) n'avait pas encore été évalué. Aucune étude menée jusque-là n'avait assez de puissance pour analyser cette population de façon robuste. Les essais OptiMA RDC et CompAS n'avaient pas la puissance nécessaire pour déterminer si la stratégie à dose réduite était non-inférieure pour les enfants les plus à risque, c'est-à-dire ceux admis avec un  $PB < 115$  mm. Des analyses sur des sous-populations d'enfants avec  $PB < 110$  mm ou  $PB < 115$  mm et rapport  $P/T < -3$  à l'admission ont été réalisées dans l'essai OptiMA RDC et ont décrit les mêmes tendances que chez les enfants MAS définis selon l'OMS (rapport  $P/T < -3$  ou  $PB < 115$  mm ou œdèmes) en termes statut anthropométrique 6 mois après la randomisation, d'hospitalisations et de rechutes. Les enfants admis dans le protocole OptiMA avaient un gain de poids et de PB significativement plus élevés que dans le bras standard. Cependant, les analyses menées chez ces enfants ont été réalisées à partir de faibles effectifs ne permettant pas de conclure de façon robuste sur l'impact de la réduction de dose chez ces enfants particulièrement vulnérables.

Suite à ces différents constats, il semblait donc impératif pour valider la réduction du dosage d'ATPE dans les programmes de traitement de la malnutrition aiguë de produire des données probantes et suffisamment robustes sur l'efficacité et les conséquences de la réduction de la dose d'ATPE pour les enfants inclus avec  $PB < 125$  mm et tout particulièrement pour les enfants admis avec  $PB < 115$  mm et ce, dans différents contextes et en donnant la priorité à des essais contrôlés randomisés. C'est donc ce qu'a proposé CORAL à travers l'essai OptiMA mené au Niger qui était une opportunité unique pour venir compléter l'essai en cours en RDC dans un contexte Sahélien. Cet essai a été construit de façon à pouvoir comparer les protocoles OptiMA et CompAS au

protocole national du Niger, pour tous les enfants inclus avec PB<125 mm mais aussi pour les enfants MAS selon la définition de l'OMS (rapport P/T<-3 ou PB<115mm ou œdème) et pour ceux admis avec PB < 115 mm ou des oedèmes. La même méthodologie que l'essai OptiMA RDC a été utilisée afin de pouvoir comparer les résultats dans des contextes différents.

*Le report du lancement de l'essai dans un contexte de début de pandémie COVID-19*

*Les premières inclusions de l'essai OptiMA Niger étaient initialement prévues pour débuter en juin 2020, cependant la pandémie de COVID-19 a entraîné un retard dans la mise en œuvre de l'essai. Le comité d'éthique du Niger exigeait la présence d'un investigateur principal pour la présentation du protocole de l'étude. Bien que nous ayons été invités à présenter le 14 mai 2020, les voyages internationaux n'étaient pas possibles à ce moment-là de par la fermeture des frontières et la présentation a donc été annulée jusqu'à réouverture des frontières en août 2020. La Direction de la Nutrition du Ministère de la Santé du Niger avait également modifié le protocole national de prise en charge de la MA pour la durée de la pandémie afin de fournir des rations bihebdomadaires pour les enfants MAS et des rations mensuelles pour les enfants MAM. Cette modification avait des implications directes sur le protocole de l'étude, car l'espacement des visites prolongeait la durée du traitement et augmentait les rations des patients, il fallait donc s'assurer que le protocole standard était de nouveau effectif pour le lancement de l'essai. Le Niger est également un pays avec des variations saisonnières très importantes dans l'incidence de la malnutrition aiguë, la majorité des admissions ont lieu entre juillet et octobre (période de soudure) où les enfants ont un risque accru de décès et il était donc crucial que cette période soit incluse dans l'étude. Le démarrage des inclusions a ainsi été reporté à mars 2021, après les élections présidentielles, pour une durée de 9 mois. Nous verrons dans les résultats de l'essai OptiMA Niger que la situation sanitaire et alimentaire du Niger en 2021 a probablement influencé les résultats de l'essai.*

### **II.3.2.2 Le contexte du Niger**

Le Niger est un pays sahélien continental situé au cœur de l'Afrique de l'Ouest. En 2021, le pays était toujours classé selon l'ONU dans la liste des 47 pays les moins avancés du monde. Selon les dernières estimations de population de l'ONU, le Niger atteindrait 23 488 872 habitants en 2021 dont 80 % de ruraux et 52 % d'enfants de moins de 15 ans (173). Le pays est caractérisé par un niveau élevé de fécondité de 6,2 enfants en moyenne par femme en 2021, une rapide croissance démographique (3,9 % par an), et une croissance économique insuffisante (2,1 %) (174). Bien que le Niger ait fait des progrès impressionnants sur les 15 dernières années en termes de réduction de la mortalité infanto-juvénile, le taux de mortalité restait élevé à 123 décès pour 1000

naissances en 2021 (174). Depuis plusieurs années, l'insécurité des pays frontaliers du Niger a entraîné des afflux de milliers de réfugiés Nigériens, Maliens et Burkinabais exerçant une pression supplémentaire sur les ressources et les infrastructures sociocommunitaires de base déjà fragiles notamment dans les régions de Diffa, Tillabéri, Tahoua et Maradi. Selon l'OCHA (Office for the Coordination of Humanitarian Affairs), le nombre de personnes en insécurité alimentaire aiguë sévère a plus que doublé entre 2021 et 2022, passant de 1,2 à 2,5 millions de personnes au Niger (175). L'année 2021 a été marquée par un début tardif et un arrêt précoce de la saison des pluies qui a entraîné la plus faible production agricole et pastorale depuis 20 ans. Cette situation a été exacerbée par le contexte d'insécurité dans plusieurs zones du pays, une flambée des prix sans précédent, et la situation sanitaire liée à la pandémie du COVID-19. En décembre 2021, le prix moyen national du mil, céréale la plus cultivée au Niger, restait près de 30% plus élevé que la moyenne des cinq dernières années (175). Selon l'enquête nutritionnelle et de mortalité au Niger de 2021, les prévalences de la Malnutrition Aiguë Globale (MAG) et sévère (MAS) selon le rapport P/T, le PB et les œdèmes au niveau national en 2021 étaient estimées respectivement à 15,4% (IC 95% 13,8-17,1) et 3,6% (IC 95% 2,9-4,4) dépassant les seuils d'alerte de l'OMS (de 10% et 2%) depuis plus d'une dizaine d'années (174). La prévalence du retard de croissance de 43,5% (IC 95% 40,4-46,6) restait nettement au-dessus du « seuil déjà très élevé » de l'OMS de 30% (174). Les carences en micronutriments constituaient également un problème de santé publique majeur au Niger, où plus de 7 enfants sur 10 étaient anémiés (174).

L'essai OptiMA Niger a été mené dans le district sanitaire (DS) de Mirriah de la région de Zinder située au centre Est du Niger (Figure 3). Le DS de Mirriah, est l'un des plus peuplés du Niger avec une population estimée en 2019 à 700 000 habitants dont environ 20% des enfants ont moins de 5 ans. Sa superficie est de 14 334 km<sup>2</sup> et son chef-lieu la ville de Mirriah est situé à 900 km de la capitale du pays. Zinder est une région particulièrement touchée par la malnutrition avec en 2021 les plus fortes prévalences observées de malnutrition aiguë (MAG : 20,5%, IC 95% [17,7-23,7] et MAS : 5,3%, IC95% [3,8-7,3]) et de malnutrition chronique globale de 57,4 (IC 95% 52,1-62,4) (174).

*Le Niger, acteur majeur de la recherche sur la malnutrition aiguë*

De multiples études contribuant à la compréhension de la malnutrition aiguë ont été conduites dans le pays. L'impact sur la transition de la référence de croissance National Center for Health Statistics (NCHS) vers

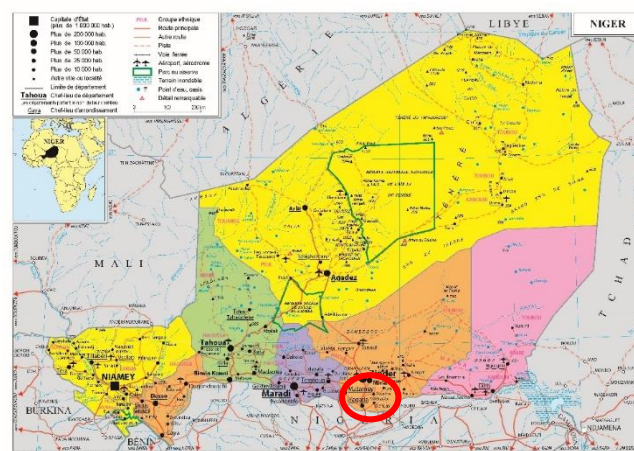


Figure 27 : Carte du Niger et localisation l'essai OptiMA, district sanitaire de Mirriah, région de Zinder (source: ministère des affaires étrangères et du développement international, France, 2014)

l'utilisation du standard OMS 2006 (176) et le premier essai randomisé ayant montré une réduction de l'incidence de la MAS par une supplémentation ciblée d'ATPE sur une période de 3 mois ont été menés à Maradi en 2006-2007 (177) ; des essais comparant l'efficacité des suppléments nutritionnels, ATPE vs farines enrichies, pour la prise en charge de la MAM ont été menés à Zinder (178) et un essai randomisé, placebo vs amoxicilline en traitement systématique a montré que les enfants sans complication médicale ayant reçu de l'amoxicilline avaient 14% moins de chance de développer une complication médicale durant leur prise en charge (179).

En parallèle à l'activité clinique du traitement de la malnutrition aiguë, il y a eu un investissement conséquent dans l'agro-alimentaire pour produire des aliments de complément nutritifs pour le nourrisson. La Société de Transformation Alimentaire (STA), fondée en 2001, a débuté avec la production de Vitamil, une farine fortifiée. En 2005, STA a collaboré avec la société française Nutriset pour lancer la production de PlumpyNut™. Cette production a pris de l'ampleur et depuis plusieurs années STA fournit au Ministère de Santé tout l'ATPE requis pour la prise en charge MAS au Niger.

### **II.3.2.3 Parties prenantes de l'essai OptiMA Niger**

Comme décrit précédemment, l'essai OptiMA Niger a été développé au sein du consortium CORAL composé de l'ONG ALIMA, l'équipe GHIGS (sous tutelles Inserm/IRD/Université de Bordeaux) de Bordeaux et le programme de recherche PAC-CI à Abidjan. Au-delà de CORAL, l'essai OptiMA Niger a également été co-construit avec l'aide de co-investigateurs nationaux tels que la direction de la nutrition du ministère de la Santé, le Haut-Commissariat à l'Initiative les Nigériens Nourrissent les Nigériens (HC3N) et l'ONG partenaire de ALIMA au Niger, Bien-être de la Femme et de l'Enfant au Niger (BEFEN). La Direction de la Nutrition est une entité du Ministère de la Santé du Niger qui est responsable de la coordination et de la mise en œuvre de la politique nationale de nutrition. Elle s'engage à améliorer l'état nutritionnel de la population nigérienne à travers des interventions dans les domaines de la promotion de la nutrition, de la prévention de la malnutrition et de la prise en charge des cas de malnutrition. Le HC3N est une institution rattachée à la Présidence de la République du Niger qui a pour mission de coordonner et de mettre en œuvre l'Initiative 3N "les Nigériens Nourrissent les Nigériens". Son objectif est d'assurer la sécurité alimentaire et nutritionnelle durable des populations nigériennes à travers une approche multisectorielle et participative. BEFEN est une ONG nigérienne créée en 2002 qui s'engage à promouvoir le bien-être de la femme et de l'enfant. Elle intervient dans les domaines de la santé, de la nutrition, de l'éducation et de la protection de l'enfance à travers des programmes et des services de proximité. Depuis 2009, ALIMA en partenariat avec BEFEN soutiennent les systèmes de santé du pays dans les domaines de la prise en charge de la malnutrition, du paludisme, des maladies infantiles et de la santé maternelle et reproductive. Chaque co-investigateur prenait activement part à l'essai en participant au comité

de pilotage mensuel, en appuyant la mise en œuvre de l'essai et en garantissant également le soutien de la promotion de l'étude au niveau national.

L'essai a été financé pour la partie recherche par le programme « Research for Health in Humanitarian Crises » (R2HC) de la fondation Elrha, organisation caritative mondiale qui s'attaque aux problèmes humanitaires complexes grâce à la recherche et à l'innovation. R2HC est l'un de ses programmes phares, finançant des recherches pour améliorer la santé publique dans les contextes de crise. Une partie des financements recherches et opérationnels du projet humanitaire dans lequel l'essai a été niché a été financé par l'organisation à but non lucratif GiveWell, qui recherche et recommande des organisations caritatives qui ont un impact important et mesurable sur les populations dans le besoin. Une autre partie du financement opérationnel a été reçu par le service de la commission européenne à la protection civile et opérations d'aide humanitaire européennes (ECHO). ECHO est le service de la Commission européenne qui fournit une aide humanitaire aux personnes dans le besoin à la suite de catastrophes naturelles et de crises d'origine humaine. L'essai OptiMA Niger a également inclus dans le comité de suivi national d'autres acteurs humanitaires tels que IRC, ACF et MSF et des agences des Nations Unies, notamment l'Unicef ou le Programme Alimentaire Mondial.

#### *Contribution personnelle dans l'essai OptiMA Niger*

*Mon travail de thèse s'est majoritairement inscrit dans le cadre de l'essai clinique OptiMA Niger. En novembre 2019, j'ai pu réaliser une première visite sur le terrain pour sélectionner les sites de l'étude et rencontrer les partenaires nationaux mais l'évolution du contexte sécuritaire dans la zone d'étude et la pandémie COVID-19 ne m'a pas permis de retourner à Zinder durant ma thèse. J'avais néanmoins une très bonne communication avec les équipes de terrain notamment avec le chef de projet national basé à Zinder, Dr Jérémie Hien, que j'avais encadré l'année précédente lors de son stage de master 2 « Santé Globale dans les Suds - Santé Mondiale ». Durant la phase préparatoire de l'essai qui s'est étendue jusqu'en mars 2021, j'ai développé en collaboration avec le chef de projet national et son adjoint, les outils de gestion des données, les procédures opérationnelles standard et le plan de monitoring. De nombreux outils de collecte et de gestion des données ont été développés et sont présentés dans l'annexe 2. Nous avons également préparé les sites à l'essai et organisé le recrutement du personnel de recherche. En partenariat avec le CMG Mereva et l'équipe PACCI basée à Abidjan, nous avons développé les outils de collecte et de randomisation de l'essai. Les données du cahier d'observation étaient saisies via le logiciel RedCAP à partir de tablettes hors ligne et un outil spécifique pour la randomisation avait été développé par le CMG MEREVA et pouvait être utilisé sur des tablettes hors ligne également. En Février 2021, deux semaines de formation avaient été réalisées auprès de l'équipe de recherche basée à Zinder (MECs, TECs, infirmiers, data manager, opérateurs de saisie) ainsi que du personnel du ministère de la santé des centres de santé sélectionnés dans l'essai qui interviennent dans la collecte des données (infirmiers, infirmiers majors). J'ai développé les modules de formations mais au vu du contexte sécuritaire du Niger et des difficultés de voyages*

liées à la pandémie du covid19, je n'ai pas pu me rendre sur place pour assurer les formations. J'ai ainsi participé à distance aux formations de l'équipe qui ont été menées par le responsable terrain et son adjoint basés à Zinder. Le démarrage des inclusions a eu lieu le 22 mars 2021 par l'ouverture d'un site, durant les 2 mois suivants les 4 centres de santé sélectionnés dans l'essai ont été ouverts de façon progressive afin de s'assurer que chaque équipe était bien opérationnelle. La phase d'inclusion des enfants dans l'essai a duré 9 mois et le suivi globale 15 mois car chaque enfant inclus dans l'essai était suivi sur une période de 6 mois. Au total, 2 295 enfants ont été inclus dans l'essai et 2 228 randomisés. Durant la phase active de l'essai, j'étais en charge du suivi scientifique de l'essai, de l'organisation des réunions mensuelles de comité de pilotage, du comité de suivi national, du comité de surveillance indépendant, des réunions hebdomadaires avec l'équipe à Zinder et de superviser le monitoring de l'essai. J'ai également mis en place un comité médical qui se réunissait toutes les semaines pour statuer du devenir des enfants qui n'avaient pas d'amélioration de leur état de santé après 4 mois sous supplémentation nutritionnelle (non répondants). J'ai rédigé le plan d'analyse statistique de l'essai qui a été validé par une statisticienne senior de l'équipe GHiGS et les principaux investigateurs. Le comité de surveillance indépendant de l'essai s'est réuni trois fois durant l'essai. Tous les décès (n=62) ont fait l'objet d'un rapport d'investigation et ont été notifiés au comité. Le comité avait souhaité réaliser une analyse de sécurité des 500 puis 1 500 premiers enfants inclus dans l'essai. J'ai donc assuré l'envoi d'une base de données propre au comité un mois avant la réunion. En juillet et octobre 2021, la statisticienne du comité a réalisé les analyses de sécurité. Le comité n'avait souligné aucun point de vigilance majeur. Ma dernière année de thèse a été consacrée à l'analyse statistique des données que j'ai réalisée sur le logiciel R®. L'analyse de l'essai étant très complexe, nous avons décidé de mener une double analyse i.e une statisticienne senior de l'équipe GHiGS a réalisé en parallèle les mêmes analyses sur un autre logiciel (SAS®). Ainsi, nous avons pu comparer nos résultats afin d'éviter toute erreur. L'article du protocole de l'essai avait été publié dans le journal *Trials* en Janvier 2022 et nous prévoyons de soumettre l'article princeps de l'essai *OptiMA Niger* dans une revue scientifique à peer review.

STUDY PROTOCOL

Open Access

# Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a 3 arms community-based individually randomised controlled trial in decentralised Niger



Maguy Daures<sup>1\*</sup>, Jérémie Hien<sup>2</sup>, Kevin Phelan<sup>3</sup>, Harouna Boubacar<sup>2</sup>, Sanoussi Atté<sup>4</sup>, Mahamadou Aboubacar<sup>5</sup>, Ahmad A. G. M. Aly<sup>2</sup>, Baweye Mayoum<sup>6</sup>, Jean-Claude Azani<sup>7</sup>, Jean-Jacques Koffi<sup>7</sup>, Benjamin Séri<sup>7</sup>, Aurélie Beuscart<sup>1</sup>, Delphine Gabillard<sup>1</sup>, Victoire Hubert<sup>6</sup>, Cécile Cazes<sup>1</sup>, Moumouni Kinda<sup>6\*</sup>, Xavier Anglaret<sup>1</sup>, Suvi Kangas<sup>8</sup>, Susan Shepherd<sup>6</sup> and Renaud Becquet<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Simplified approaches of acute malnutrition (AM) treatment have been conducted over the past 5 years intending to unify processes and increase coverage among children aged 6 to 59 months without medical complication. The Optimising treatment for Acute Malnutrition (OptiMA) and the Combined Protocol for Acute Malnutrition Study (ComPAS) are mid-upper arm circumference (MUAC)-based approaches treating children with MUAC < 125 mm or oedema with one sole product—ready-to-use therapeutic food—at a gradually tapered doses. This trial aims to compare the OptiMA and ComPAS strategies to the standard nutritional protocol of Niger assessed by a favourable outcome in the treatment of uncomplicated AM at 6 months post-randomisation and in terms of recovery rate after treatment of uncomplicated SAM (WHZ < -3 or MUAC < 115mm or oedema) and among the most vulnerable children (MUAC < 115mm or oedema).

\* Correspondence: [maguydaures@coselalimango](mailto:maguydaures@coselalimango); [moumouni.kind@alimango](mailto:moumouni.kind@alimango)

<sup>1</sup>French National Institute for Health and Medical Research (Inserm), French National Research Institute for Sustainable Development (IRD), Bordeaux Population Health Research Center, Team IDJUC, UMR 1219, University of Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France

<sup>6</sup>The Alliance for International Medical Action (ALIMA), 15 rue des immeubles industriels, 75011 Dakar, Senegal

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



© The Author(s). 2022 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.



**Methods:** A non-inferiority individually randomised controlled clinical trial was conducted at the primary health centres level and in the community in the Zinder region in Niger in March 2021. Participants are children aged 6–59 months attending outpatient health centres with MUAC < 125mm or oedema without medical complications. All participants are followed for 6 months. Simplified strategies propose a gradual reduction of RUTF according to MUAC and weight in OptiMA and MUAC only in ComPAS. Favourable outcome is compositely defined at 6 months post-inclusion as being alive, not acutely malnourished by the definition applied at inclusion and without any additional episode of AM throughout the 6-month observation period. Recovery is defined throughout the 6 months post-randomisation by a minimum of 4-week duration of treatment, an axillary temperature < 37.5°C, an absence of bipedal oedema and a MUAC  $\geq$  125 mm for two consecutive weeks. The sample size calculation required 567 children per arm for the main objective, 295 and 384 children per arm for the secondary objectives among SAM and MUAC < 115 mm children, respectively. Per-protocol and intention-to-treat analyses will be conducted for each outcome.

**Discussion:** This trial is intending to generate much-needed evidence on various simplified and optimised AM treatment approaches and to participate in reaching a consensus on such nutrition protocols.

**Trial registration:** [ClinicalTrials.gov NCT04698070](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04698070). Registered on January 6, 2021

## Introduction

Acute malnutrition (AM) affected an estimated 45.5 million children under 5 years of age in 2020, including 13.6 million suffering from severe acute malnutrition (SAM) [1], and was an underlying cause of 800,000 yearly deaths worldwide [2]. The coverage rate for community-based management of acute malnutrition (CMAM) programmes is low, with less than 25% of all children suffering from SAM being admitted to treatment, and an even lower proportion of children with moderate acute malnutrition (MAM) accessing support [3]. This low coverage is multi-factorial with the following two issues having been particularly underlined: first, the complexity of nutrition programming which uses different case definitions based on weight-for-height Z-score (WHZ) and/or middle-upper arm circumference (MUAC) and/or oedema; second, the quantity of ready-to-use therapeutic food (RUTF) given to children in current standard protocols are not optimum [4], which negatively impacts the actual cost of such programmes. In standard protocols, RUTF quantity prescribed in the first weeks of treatment is paradoxically often less important than what is given to children reaching recovery (MUAC > 125 and/or WHZ > -2), because the weekly ration is determined by the child's weight, which increases as the child recovers. There is a growing body of evidence suggesting that weight gain is highest in the first month of treatment and then plateaus [5]. There would therefore be no benefit of increased RUTF ration during the course of treatment, and progressive reduction of RUTF quantity seems to be a more rational use of this treatment.

In addition, SAM and MAM programmes are chronically underfunded with less than 40% of SAM cases treated globally in 2019 and as few as 16% of MAM cases reached by the World Food Program in 2017 [6,

7]. These two programmes are managed separately, with programmes overseen by different UN agencies, and using different protocols and products. An optimised allocation of resources is therefore urgently needed. To address these issues, simplified and optimised approaches have been conducted in Sub-Saharan Africa over the past 5 years intending to simplify processes and increase coverage among children aged 6 to 59 months without medical complications [8]. Protocol modifications are varied and still evolving, but a common approach using 1- only MUAC or oedema for admission, follow-up, and discharge, 2- a simplified definition of AM by MUAC < 125 mm or presence of bipedal oedema, and 3- a single product for treatment (RUTF) at different gradually reduced dosages has been evaluated in recent randomised controlled trials.

The first cluster-randomised controlled trial based on MUAC < 125mm or oedema was exploring the efficacy of an integrated MUAC-based SAM/MAM treatment protocol using RUTF only but at different doses for children < 115mm (175 kcal/kg/day) and 115 to 124 mm (75 kg/kcal/day) compared to the standard protocol in Sierra Leone in 2013 [9]. The results showed that the integrated programme had a reduced caseload of SAM, due to earlier treatment of children presenting as MAM, with a similar recovery rate (83–95% CI 81–85 vs. 79–95% CI 77–82) and higher coverage (71% vs. 55%,  $p = 0.0005$ ).

The Optimising treatment for Acute Malnutrition (OptiMA) strategy has been developed in a research consortium between humanitarians from the Alliance for International Medical Action (ALIMA) non-governmental organisation and scientists from the French National Institute for Health and Medical Research (Inserm). The OptiMA RUTF ration is calibrated to the child's degree of wasting based on the



combination of MUAC status and weight. Thus, more nutritional feeding is given to the most severely malnourished and then gradually reduced as the child's MUAC increased. Children with MUAC < 115 mm or oedema receive 175 kcal/kg/day of RUTF. Children with MUAC 115–119 mm, either at admission or during the course of treatment, receive 125 kcal/kg/day of RUTF, and children with MUAC ≥ 120 mm receive 75 kcal/kg/day of RUTF (with a minimum of one sachet/day) until discharge from the programme. The OptiMA strategy was first implemented in a proof-of-concept single-arm trial in Burkina Faso in 2018 [10]. The results showed a recovery rate that exceeded SPHERE standards among children admitted with MUAC < 125 mm (86.3%; 95% CI 85.4–87.2%) with an excellent health worker adherence to the new RUTF table. However, recovery among children admitted with a MUAC < 115 mm or oedema was poorer than anticipated (70.4%; 95% CI 67.5–73.5%). Then, an individually randomised non-inferiority controlled trial compared the OptiMA strategy to the national protocol was implemented in the Democratic Republic of the Congo (DRC) in 2019 [11]. The OptiMA protocol treated 29% more children with 20% less nutritional inputs compared to the standard protocol. A pilot non-comparative cohort study on 1111 acutely malnourished children per the OptiMA definition was implemented in 2019 in Niger and showed a similar result to the one observed in the above-mentioned study in Burkina Faso with a global recovery rate among children admitted with a MUAC < 125 mm that exceeded 80% ([10] and Personal communication, 2020). However, recovery among the 290 children admitted with a MUAC < 115 mm remained low (57.7%), partly explained by a high proportion of children (34.1%) not reaching the exit criteria after 10 weeks of participation in the programme (Personal communication, 2020).

The Combined Protocol for Acute malnutrition Study (CompPAS) was developed by the International Rescue Committee (IRC) and consists in reducing the dosage according to the child's MUAC during the outpatient follow-up and has the simplest dosing regimen ever tested: 2 RUTF sachets/day to children with MUAC < 115 mm or oedema and 1 RUTF sachet/day for children in the 115–124 mm MUAC category [12]. The main advantage of this strategy is that it can be implemented by community health workers, regardless of literacy level and without other anthropometric tools rather than a MUAC tape. Simplification and decentralisation of nutrition programming to the community level stand the best chance of increasing service coverage. A cluster-randomised controlled non-inferiority trial was implemented in Kenya and South Sudan in 2017 and showed that recovery in the CompPAS arm (76.3%) was non-inferior to that of the standard care arm (73.5%); risk

difference of 0.03, 95% CI – 0.05 to 0.10,  $p = 0.52$  [13]. The average amount of RUTF for SAM children was significantly lower under the CompPAS protocol (122 sachets) compared to the standard one (193 sachets) [13].

These simplified nutrition protocols deviate from existing normative guidance, and despite the MUAC-based common approach, there is currently a lack of consensus on these modifications. More evidence is needed prior to developing such simplified and optimised approaches at scale. Burning issues include which dosage is better to implement and what is the impact of such reduced regimens on recovery, especially among the most vulnerable children (MUAC < 115 mm).

This is exactly what this community-based non-inferiority trial proposes by comparing the OptiMA and CompPAS strategies to the current Niger protocol of AM treatment. We hypothesised that the OptiMA and CompPAS strategies would be as effective as the current Niger national protocol currently in use in children aged 6 to 59 months. This hypothesis will be assessed by reaching a favourable outcome in the treatment of uncomplicated SAM and MAM at 6 months post-randomisation and in terms of recovery rate in the treatment of uncomplicated SAM (WHZ < – 3 or MUAC < 115 mm or oedema) and also among children admitted with MUAC < 115 mm.

## Objectives

The principal objective aims to determine, 6 months after inclusion, whether the OptiMA strategy or CompPAS strategy leads to a favourable outcome which is non-inferior to what Niger standard protocol, in use in the same outpatient health facilities, provides. The definition of a favourable outcome is described in the "Study outcomes" section.

Two main secondary objectives for this trial are as follows. The first one is to determine whether the recovery rate of children with uncomplicated SAM according to the current WHO definition [14] (e.g. MUAC < 115 mm or WHZ < – 3 or bilateral oedema) managed under the simplified OptiMA or CompPAS strategies is non-inferior to that of the national standard protocol of Niger. The second one is to determine whether the recovery rate of children admitted with MUAC < 115 mm or oedema (+, ++) managed under the simplified OptiMA or CompPAS strategies is non-inferior to that of the national standard protocol of Niger.

Other secondary objectives include description and comparison between the three study arms of the following outcomes: cost-effectiveness analysis, RUTF consumption, relapse after nutritional recovery, non-response after outpatient follow-up, recovery, and success in children who present with both wasting and stunting at inclusion, and to describe the nutritional and

clinical status of children hospitalised while enrolled in the study.

### Methods

This protocol follows the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) guidelines see Additional file 1 [15].

#### Trial design and study period

This study is a non-inferiority individually randomised controlled clinical trial conducted at the health centre level and in the community. Participants are randomly assigned to either the OptiMA or ComPAS strategy arms (intervention = OptiMA or ComPAS) or the national standard protocol arm (control = standard). Inclusions started on March 23, 2021, for a 9-month period with an expected end in December 2021. All participants are followed for a 6-month period post-randomisation, with an active phase expected to end in June 2022.

#### Study setting

The trial took place in Mirriah district, Zinder region, in the south-east of Niger and was nested within a medical and nutritional emergency humanitarian project under ALIMA supervision since 2009. The Mirriah district is one of the most populated in Niger, with an estimated population of 700,000 in 2019 and approximately 20% of children aged under 5 years old. Zinder region is particularly affected by AM, with prevalences of SAM and MAM showing sharp increases in 2020 at rates estimated to be as high as 4.9% (95% CI 4.2–5.8) and 13.0% (95% CI 11.7–14.5), respectively [16].

During the trial preparation phase, we visited all health centres in the district to select four of these according to the following criteria: outpatient therapeutic programme (OTP) activities, population size covered, and logistic conditions. These four health centres cover 242 villages with an estimated population of 178,535. Overall, 82 (34%) villages are more than 10 km away from the health centre.

#### Eligibility criteria

Children aged 6–59 months, living for more than 6 months in one of the four health areas, and meeting at least one of the three following AM criteria are eligible for inclusion in the trial: MUAC < 125 mm and/or bilateral pitting oedema (+/++) and/or WHZ < -3. Children with a medical complication requiring hospitalisation; no appetite; oedema grade +++; with a known allergy to milk, peanuts, or RUTFs; with a chronic disease (such as sickle cell anaemia, trisomy 21, congenital heart disease, neurological disease); or children already enrolled in a malnutrition programme are excluded from the trial.

Two categories of children are included in the trial but not eligible for randomisation for ethical concerns. First, children with WHZ < -3 and MUAC ≥ 125 mm without oedema are systematically included in the control arm, as they are not eligible for RUTF regarding the definition of wasting in neither OptiMA nor ComPAS strategies. Second, children with a sibling already enrolled in the trial are systematically allocated to the study arm of the index sibling. Ultimately, children with MUAC < 125 mm and/or bilateral oedema and with no sibling already included in the trial are individually randomised.

#### Study outcomes

The primary outcome will be judged by a binary composite indicator. Children classified as “favourable outcome” fulfil all of the following criteria: alive, not acutely malnourished per the anthropometric definition applied at inclusion (MUAC > 125mm and WHZ > -3, and no oedema) and not having an additional episode of AM throughout the 6-month observation period. This outcome is measured at 6 months after randomisation. All other children are classified as “unfavourable outcome”.

The main secondary outcome #1 will be determined among children who meet the current WHO definition of SAM at inclusion (MUAC < 115 mm or WHZ < -3 or oedema +, ++). The main secondary outcome #2 will be determined among children admitted with a MUAC < 115mm or oedema (+, ++). For these two subgroups, recovery is defined in each arm by a 4-week minimum duration of treatment, an axillary temperature < 37.5 °C, and an absence of bipedal oedema and a MUAC ≥ 125 mm for two consecutive weeks. This outcome is measured throughout the 6 months post-randomisation, meaning a child will be considered as recovered if he reaches these criteria during the 6-month follow-up in outpatient or village visits. Additional secondary outcomes are listed in Table 1.

#### Sample size

We determined the sample size using an expecting success rate of 68% in each arm for the principal objective and a recovery rate of 82% and 74% for the main secondary objectives #1 and #2, respectively. These hypotheses were based on the results found in the pilot non-comparative cohort study implemented in the Mirriah district in 2019 (Personal communication, 2020). Recovery rates under OptiMA protocol were estimated at 91%, 70%, and 57% for children admitted with a MUAC between 115 and 124 mm and WHZ > -3, those with SAM according to the WHO definition, and those with MUAC < 115 mm, respectively. In the OptiMA-Niger trial, recovery is defined throughout the 6-month follow-up which will increase these estimations. After having been discharged from this study, non-responders and a



**Table 1** Primary and secondary outcomes in the OptiMA Niger trial

	Measurement variable	Method of aggregation	Time point
<b>Primary</b>			
Favourable outcome	Composite: alive, not acutely malnourished per the definition applied at inclusion, and no additional episode of acute malnutrition throughout the 6-month observation period	Proportion	6 months post-inclusion
<b>Main secondary</b>			
Recovery	Composite: absence of bipedal oedema and a MUAC > 125 mm for two consecutive weeks, a 4-week minimum duration of RUTF treatment, and a good clinical health (without fever)	Proportion	Throughout the 6-month follow-up period
<b>Secondary<sup>a</sup></b>			
Cost-effectiveness	Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)	Ratio	Throughout the 6-month follow-up period
Consumption of RUTF per children with a favourable outcome	Sachets of RUTF consumed	Mean	6-month post-inclusion
Consumption of RUTF per recovered children	Sachets of RUTF consumed	Mean	End of RUTF treatment initiated at inclusion
Average daily weight gain in SAM children recovered	g/kg/day	Daily	End of RUTF treatment initiated at inclusion
Average daily MUAC gain in SAM children recovered	mm/day	Daily	End of RUTF treatment initiated at inclusion
Hospitalisation	Children with at least one episode of hospitalisation	Proportion	Throughout the 6-month follow-up period
Relapse to a new episode	Children with MUAC < 125 or WHZ < -3 Z-score or oedema after RUTF treatment	Proportion	After recovering from the first episode of acute malnutrition
Non-response	Children who did not reach the recovery criteria	Proportion	16 weeks after inclusion
WaST	Children associated with severe and moderate stunting with acute malnutrition	Proportion	Throughout the 6-month follow-up period

<sup>a</sup>All the secondary outcomes will be analysed for the overall population (MUAC < 125 mm or WHZ < -3 or oedema) and for the secondary populations (SAM WHO and MUAC < 115 mm or oedema)

sample of recovered children were also seen 6 months after their exit in order to estimate a relapse rate. We estimated that children will be followed up on average 4 months after discharge with a relapse rate of 30%.

To demonstrate non-inferiority of the OptiMA or COMPAS strategies with standard protocol, we assumed a non-inferiority margin of 10%, the same as in other non-inferiority trials assessing simplified protocol [11, 13]. We reduced the test significant level (alpha) at 1.25 to consider the multiple testing [17], a power of 90% for the main objective and 80% for the 2 main secondary objectives were applied, and an inflation rate of 5% was used to account for unexploitable data. Calculations were performed using the SAS software (Proc Power TwoSample-Freq). For the principal objective, 568 children are required per arm, and 295 and 384 children per arm for the main secondary objectives #1 and #2, respectively.

#### Randomisation

Randomisation was performed using specially developed software, containing lists prepared in advance by an independent statistician, and inaccessible to trial staff. The

randomisation is done in blocks (block size is kept confidential) and stratified at the study site by the severity of AM according to the following criteria: MUAC < 115 mm or oedema, MUAC > 115 mm and WHZ < -3, and MUAC between 115 and 124 and WHZ > -3 without oedema. This stratification allows for the recruitment of comparable groups of SAM WHO, MUAC < 115 mm, and non-SAM children and for simultaneous randomisation at the four sites. Once the randomisation was decided by the investigator on the basis of the verification of the eligibility criteria, they interrogated this software, which assigned the code and the corresponding treatment. This software assigns a treatment arm by sequentially drawing from this list each time a randomisation procedure is completed. After the children were assigned to an arm by the software, the trial and clinic staff were informed of the assigned treatment and therefore became unblinded. Once the sample size for the primary objective will be reached, only SAM WHO and then MUAC < 115 mm or oedema children will continue to be enrolled and randomised until the sample size required for the two main secondary objectives will be attained.

### Blinding

Due to the nature of the intervention, this is an open-label trial; treatment are assigned blindly by the randomisation software, but the trial staff involved, including data analysts, were aware of the arm allocation for each patient. Caretakers and study personnel are aware of the study arm allocation for participating children due to the differences in anthropometric criteria and RUTF ration. On inclusion, the nurse research officer gives each trial participant's caretaker a card specifying the nutritional strategy being followed by the child. Caretakers are asked to present this card in the event of an unplanned outpatient consultation or hospital admission during the study period. In this way, nurses or doctors at any health facility are able to identify the nutritional treatment being followed by the child.

### Children selection procedure and enrolment

Prior to enrolment, the research team composed of community health workers (CHWs), nurses, clinical trial technicians, clinical trial monitors, data managers, and Ministry of Health (MoH) medical staff implicated in the study were trained on the trial protocol, standardised operating procedures (SOP), and the correct use of IT tools developed for data collection. Clinical trial technicians were specifically trained to enrol and randomise study participants and to monitor home visits and outpatient visits at the health centre. Due to the SARS-Cov-2 pandemic, all staff were also trained on barrier measures (wearing a mask, physical distancing, interviewing outside, washing hands).

Children are directly recruited when they presented for outpatient consultation in one of the four health centres selected in the trial. To ensure the data quality required in a randomised controlled trial and to cover the AM peak (July to October), we control the number of inclusions per day. A maximum threshold is fixed at 7 inclusions per day and per clinical trial technician. When more than 7 children are eligible per day in a health centre, a standard operating procedure to ensure a random selection of children is implemented. Mothers with their children are used to arriving early at the health centre. MoH staff in charge of the screening at admission give a numbered card to the mother if the child is eligible for the trial (anthropometric criteria, age, and place of residence). Once most of the mothers have arrived, the research field coordinator is informed by phone of the number of eligible children and proceeds to the randomised selection of children from numbered balls in a bag. The following data on age, sex, MUAC, WHZ, and distance between the village and the health centre are collected for all eligible children to check on the representativeness of the sample. Children randomly selected are proposed to participate to the trial, and the

others do not participate in the trial and follow the standard protocol.

During the screening at health centres, a MoH staff supervised by a clinical trial technician collects the anthropometric (weight, height, MUAC, WHZ), demographic (age, sex), and clinical (oedema) data on eligible children. A standard operating procedure for assessing child anthropometry (weight, height, MUAC, and oedema) is observed at each site (see Additional file 2). Then, children undergo a medical consultation to determine whether they meet the inclusion criteria.

### Informed consent procedure

For each eligible and selected child, the caretaker is given a study information sheet explaining the study's aims, treatment protocols, study duration, and frequency of clinic visits and community follow-up. On the consent form, participants will be asked if they agree to the use of their data should they choose to withdraw from the trial. Participants will also be asked for permission for the research team to share relevant data with people from the universities taking part in the research or from regulatory authorities, where relevant. This information is explained orally in Haoussa (local language). Caretakers who agreed to participate in the study indicate their consent by signing (signature or fingerprint) a written consent form. When caretakers are not able to read or write, an impartial witness oversaw the consent process and attest to the caretaker's consent by signing the consent form on her/his behalf. All caretakers are informed about their right to withdraw from the study at any time without affecting the quality of medical care provided to their children. All medical care and nutritional treatment are provided free of charge, regardless of participation in the study. This trial does not involve collecting biological specimens for storage.

### Intervention

Table 2 summarises the difference in treatment eligibility, recovery definition, and exit criteria between the current national protocol in Niger, OptiMA, and CompAS strategies. The RUTF ration per week according to standard, OptiMA, and CompAS strategies are detailed in Additional file 3.

In the control arm, children included with a MUAC < 115 mm and/or WHZ < -3 and/or nutritional oedema are treated weekly with RUTF, according to the Niger national protocol dosage table based on the child's weight. The Niger protocol provides a RUTF daily caloric intake of 150–200 kcal/kg/day during the entire treatment schedule until recovery in children with SAM. Children under 2 years old included with a MUAC between 115 and 124 mm and WHZ > -3 without bipedal oedema are treated weekly by one sachet of RUSF per



**Table 2** Wasting definition, treatment products, calculation of dosage, and recovery definition in the Niger national, OptiMA, and CompPAS protocols

	National Niger protocol			OptiMA protocol			CompPAS protocol	
	SAM	MAM		Acute malnutrition			Acute malnutrition	
<i>Wasting definition</i>	MUAC < 115 mm or WHZ < -3 or bipedal oedema	MUAC (115–124 mm) or -3 < WHZ < -2 and without bipedal oedema		MUAC < 125 mm or bipedal oedema			MUAC < 125 mm or bipedal oedema	
				MUAC < 115 mm or bipedal oedema	MUAC 115–119 mm	MUAC 120–124 mm	MUAC < 115 mm or bipedal oedema	MUAC 115–124 mm
<i>Treatment product and quantity</i>	RUTF 150–200 kcal/kg/day	If aged 6–23 months: super cereal plus 200 g/day (- 787 kcal/day) or RUSF, one 92 g sachet/day (500 kcal/day)	If aged 24–59 months: no supplementation	RUTF 170–200 (kcal/kg/day)	RUTF 125–190 (kcal/kg/day)	RUTF 50–166 (kcal/kg/day)	RUTF 1000 kcal/day (2 sachets/day)	RUTF 500 kcal/day (1 sachet/day)
<i>Calculation of dosage</i>	According to the weight	Fixed amount, regardless of weight or MUAC status	-	According to MUAC status and weight			According to MUAC status	
<i>Frequency</i>	Weekly	Weekly	No visit	Weekly	Weekly	Weekly	Weekly	Weekly
<i>Recovery definition</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MUAC <math>\geq</math> 125 mm AND WHZ <math>\geq</math> -2 for 2 consecutive weeks</li> <li>• No oedema for 14 days</li> <li>• 4 weeks of participation in the programme</li> <li>• Good clinical health (no fever)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• MUAC <math>\geq</math> 125 mm for 2 consecutive weeks</li> <li>• No oedema for 2 consecutive weeks</li> <li>• 4 weeks of participation in the programme</li> <li>• Good clinical health (no fever)</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>• MUAC <math>\geq</math> 125 mm for 2 consecutive weeks</li> <li>• No oedema for 2 consecutive weeks</li> <li>• 4 weeks of participation in the programme</li> <li>• Good clinical health (no fever)</li> </ul>	

CompPAS Combined protocol for Acute Malnutrition Study, MAM moderate acute malnutrition, MUAC mid-upper arm circumference, OptiMA Optimising acute Malnutrition, RUSF ready-to-use supplementary food, RUTF ready-to-use therapeutic food, SAM severe acute malnutrition, WHZ weight-for-height Z-score

day (500 kcal/day) during the course of treatment. However, children over 2 years old meeting the same moderate anthropometric criteria are not eligible for supplementation according to the national MAM programme.

The simplified strategies apply to AM children defined as MUAC < 125 mm or bipedal oedema (+, ++), without medical complications on admission and with a good or moderate appetite test.

In contrast to the weight-based RUTF ration in the national SAM programme, the OptiMA RUTF ration is calibrated to the child's degree of wasting based on the combination of MUAC status and weight. Thus, more nutritional support is given to the most severely malnourished children and then gradually reduced as the child's MUAC increased. Children with MUAC < 115 mm or oedema receive 175 kcal/kg per day of RUTF. Children with MUAC 115–119 mm, either at admission or during the course of treatment, receive 125 kcal/kg per day of RUTF, and children with MUAC  $\geq$  120 mm receive 75 kcal/kg per day of RUTF (with a minimum of one sachet/day) until discharge from the programme.

The CompPAS strategy is the most simplified protocol, not requiring a dosage table and proposing to gradually reduce the dosage according to the child's MUAC status only during the outpatient follow-up as follows: 2 sachets/day of RUTF to children with MUAC < 115 mm

or oedema and 1 sachet/day for children in the 115–124 mm MUAC zone.

For both simplified strategies, children with oedema receive the same RUTF ration as children with MUAC < 115 mm until oedema are resolved, at which point their ration is determined by MUAC and weight.

All other aspects of the standard nutrition protocol are similarly applied to all children in the three arms. All children undergo malaria rapid testing upon admission and at any point during their participation if clinical signs of malaria are detected. All children with positive malaria rapid diagnostic test are prescribed an artemisinin combination treatment. Amoxicillin 50–100 mg/kg/day is prescribed for 7 days to all SAM children. Seasonal chemoprevention (SCP) campaigns were organised by the MoH during the malaria pic (July to October). Albendazole or mebendazole is given to children who are at least 12 months old and did not get deworming in the previous 4 months. Children who did not have all the recommended vaccines up to date were vaccinated especially the measles vaccine. Children requiring higher-level treatment are referred to the inpatient facility in Mirriah or at Zinder Hospital. Hospitalisation criteria and treatment procedures follow the national recommendations in Niger.

#### Follow-up

Table 3 summarises participants' follow-up during the trial. All participants are monitored for a 6-month

period post-randomisation. During the treatment phase, all children are followed once a week in outpatient consultations in each arm. On discharge from treatment, or immediately after inclusion for MAM children aged over 2 years in the standard arm, children are consulted once a month at home until the 6 months post-inclusion is completed. During village visits, a nurse research officer assisted by one or two CHWs monitored the anthropometric and clinical status of these children, referring any child who needed nutritional or medical care to either the primary healthcare facility or to the Mirriah hospital.

Failure to reach recovery criteria is defined after 16 weeks in the programme, then children are discharged from OTF as non-responders and consulted once a month at home until they reach the 6-month post-inclusion. For each non-responder discharged with a MUAC < 115 mm, a medical committee meets to decide on the medical follow-up of the child in the trial. Defaulters are defined as a child absent for 3 consecutive visits. CHWs trace children who are absent to motivate caretakers to return to the health facilities. If caretaker refuse to return to the health centre, the child is followed up once a month at home until the 6-month post inclusion period. When caretakers refuse the follow-up at home, the exit status of children is declared “confirmed defaulter” when the vital status is known and “lost to follow-up” when the vital status is unknown.

Children are discharged from outpatient treatment according to the anthropometric exit criteria of their allocation arm. In standard protocol, children need to achieve a MUAC  $\geq 125$  mm and a WHZ  $\geq -2$  without oedema for two consecutive weeks while in OptiMA and CompAS strategies, children will be discharged if they reach a MUAC  $\geq 125$  mm without oedema for two consecutive weeks. For each arm, all children will have to participate a minimum of 4 weeks in the programme with good clinical health (absence of fever) to be discharged from the OTF.

#### Women's incentives

SAM and MAM programmes have been operational in the Zinder region for 15 years, and RUTF/RUSF are regularly found for sale in markets. During the OptiMA Mirriah pilot non-comparative cohort study, women refused to participate in the study to integrate the standard protocol and receive a maximum dose of RUTF/RUSF (personal communication, 2020). To ensure that the trial is understood, accepted, and implemented in accordance with local customs and practices, meetings to explain the trial eligibility and procedures were organised with community representatives and with nutrition actors. During the trial's active phase, regular oral presentations are held at the local level. Neither monetary nor financial incentives to compensate for the loss of dose reduction were offered, but soaps were given to caretakers

**Table 3** Schedule of enrolment, interventions, and assessments, OptiMA Niger

	Admission	Outpatient follow-up	Home visits	6-month post randomisation
Timeline	d0	4–16 weeks <sup>1</sup>	2–5 months <sup>2</sup>	
Frequency	Day	Weekly	Monthly	
<b>Enrolment</b>				
Eligibility screening	x			
Individual consent	x			
Randomisation	x			
Socio-demographic data	x			
Economic data	x	x <sup>3</sup>		
Vaccination data	x	x <sup>3</sup>		
<b>RUTF supplementation</b>				
Standard	x	x		
OptiMA	x	x		
CompAS	x	x		
<b>Assessments</b>				
Nutritional and medical assessment	x	x	x	x
Hospitalisation if required		x	x	x
Adverse event		x	x	x

<sup>1</sup>Minimum of 4 weeks of RUTF supplementation and a maximum of 16 weeks for the first episode of AM and if relapse

<sup>2</sup>After discharge from the outpatient visit or for children not eligible for supplementation (standard arm aged 24–59 months with a MUAC 115–124 mm and WHZ > -3 and no oedema)

<sup>3</sup>At the discharge outpatient visit



especially those randomised in intervention arms at inclusion, at the end of outpatient follow-up, and at the exit of the trial to increase their adherence to the trial.

#### Data collection and management

Data are collected using the national programme individual outpatient cards that were modified to include specific clinical and follow-up data. Additional paper forms are also completed to collect demographic and economic data. Clinical trial technicians are based at each of the four health facilities to ensure the consent process, enrolment, randomisation, and dosage quantities according to the trial's SOP. They also assess the accuracy of anthropometric measurements taken by the health facility staff and the medical visit by the nurses. Randomisation is realised using a specific offline tool developed especially for the study by our partner PACCI, for a branch of the French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis in Abidjan, Côte d'Ivoire. Data collected on paper forms are entered by data clerk agents based on each site and supervised by a data manager, using the RedCAP software from the offline tablet.

Monitoring is ensured by two clinical trial monitors under the responsibility of the research field coordinator and his deputy based in Zinder, in compliance with the recommendations of Good Clinical Practice. All data and any adverse events, including deaths and hospitalisations, are rigorously monitored weekly both on-site and remotely, according to the data monitoring plan. To ensure patient safety and data integrity, the methodology and coordinating centre continuously supervised data management activities, and the senior scientific project leader and investigators performed field visits on a regular basis.

#### Statistical analysis

All statistical analyses will be performed using the RStudio Software (Boston, MA, USA) as specified by the data analysis plan published on [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) prior to performing any analysis. Statistical tests will be carried out bilaterally with an alpha risk of 5% and unilaterally with an alpha risk of 1.25% for the non-inferiority analysis. Qualitative variables will be described in terms of numbers and percentages and provided with CIs when relevant. If necessary, comparisons of qualitative variables will be made using  $\chi^2$  or Fisher exact tests. Quantitative variables will be described in terms of mean, SD, and CI or median, range, and IQR. If necessary, comparisons of quantitative variables will be made using Student's, Wilcoxon's, or Kruskal-Wallis tests, depending on the distribution of the variable of interest. Time delay type variables will be described in terms of the incidence of occurrence, and the probability of occurrence over

time, estimated by the Kaplan-Meier method. If necessary, probability comparisons will be made using log-rank tests, or proportional risk models, after verification of the assumption of proportionality of risks.

The main analysis of the primary and secondary outcomes will be intention-to-treat and per-protocol given that this is a non-inferiority trial. Participants included in the main analyses will be described according to the diagram defined by CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) recommendations [18]. The occurrence of the primary "favourable outcome" and the secondary main outcome "recovery" will be compared between the two randomisation arms. These two comparisons will be performed both by "intention-to-treat" basis and on a "per-protocol" basis. Non-inferiority analyses will be performed on these two outcomes. Only if non-inferiority for these two outcomes is demonstrated will the other secondary analyses will be performed and, if appropriate, as a superiority analysis. Superiority will be particularly sought for cost outcomes related to RUTF cost-efficiency.

#### Safety

The trial is monitored monthly by an international steering committee and twice a year by a national steering committee where any adverse events are presented. We also planned a field visit by the national steering committee during the enrolment phase. The data safety and monitoring board (DSMB) for this trial did not request any interim analysis, but security analyses are planned after 500 and 1500 inclusions and will consist in comparing across study arms mortality, hospitalisation, and life-threatening events rates. The DSMB will meet at least twice during the recruitment phase to make recommendations following the security analysis. The ethics committees did not require any meetings during the active phase.

A child included in one of the two intervention arms could be removed from the study if (s)he experiences two consecutive episodes of > 5% weight loss during the course of treatment and is hospitalised once, or if (s)he is not SAM at inclusion but deteriorates to SAM during RUTF supplementation.

#### Ethics and dissemination

The study is conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. We obtained ethical approval with annual renewal from the National Ethics Committee in Niger (065/2020/CNERS) and from the Ethics Evaluation Committee of the Inserm in France (CD/EB 21-025). The final version of the protocol, version 2.0, dated December 15, 2020, is available for sharing upon request and included minor amendments to the protocol version 1.0 which was approved by these two ethics committees



and did not require a new authorisation. All data are anonymised when entered into the database using unique identification numbers. We intend to disseminate the results regardless of positive or negative findings via peer-reviewed publications, conferences, and clinical networks targeting academics, policy-makers, clinicians, and caregivers.

## Discussion

The OptiMA Niger trial presents a unique opportunity to generate much-needed evidence on various RUTF dosing strategies using the most robust trial design by individually randomising acutely malnourished children. This trial monitors the outcomes for an extended period of 6 months post-randomisation to capture recovery and relapse in the main outcome. This is also the first trial planning to evaluate the impact of reduced dose on the most vulnerable children (MUAC < 115 mm or oedema).

Should the CompPAS strategy be shown to be non-inferior to the current national protocol or OptiMA, this would provide the evidence for developing a more efficient nutrition protocol that could be implemented throughout the health system pyramid, beginning with CHWs. If OptiMA and CompPAS will be non-inferior to national protocol with respect to recovery rate for children with MUAC < 115 mm, the sample size will be sufficient to test whether OptiMA is in fact superior to CompPAS. If non-inferiority of CompPAS and OptiMA versus national protocol will not be demonstrated in each objective, then dose reduction will not be advisable for these children. Should OptiMA prove to be superior to CompPAS for the recovery of children MUAC < 115 mm but non-inferior to the current protocol that would pave the way for nutrition programming that is more efficient than current protocols and implementable at the level of the health post where weighing scales are available. The results of this trial should be interpreted together with the cost-effectiveness analysis to support policy decisions aimed at improving the coverage and quality of treatment.

## Trial status

The final version of the protocol is version 2.0, dated December 15, 2020. Enrolment of the trial began on March 22, 2021, and is expected to be completed in December 2021. The active phase will end 6 months after the last recruitment in June 2022.

## Abbreviations

ALiMA: Alliance for international medical action; AM: Acute malnutrition; CompPAS: Combined protocol for acute malnutrition study; DRC: Democratic Republic of the Congo; CHW: Community health workers; CMAM: Community-based management of acute malnutrition; CI: Confidence intervals; CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; DSMB: Data safety and monitoring board; HAZ: Height-for-age Z-score;

Inserm: National Institute for Health and Medical Research; IRC: International rescue committee; MAM: Moderate acute malnutrition; MoH: Ministry of health; MUAC: Mid-upper-arm circumference; OptiMA: Optimising treatment for acute malnutrition; OTP: Outpatient therapeutic programme; RUTF: Ready-to-use therapeutic food; RDT: Rapid diagnostic tests; SAM: Severe acute malnutrition; SD: Standard deviation; SOP: Standardised operating procedures; SPIRIT: Standard protocol items: recommendations for interventional trials; RCT: Randomised controlled trial; WHO: World Health Organization; WHZ: Weight-for-height Z-score

## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05955-6>.

**Additional file 1.** SPIRIT Checklist for Trials.

**Additional file 2.** Standard operating procedure for taking anthropometric measurements.

**Additional file 3.** RUTF and RUSF ration per week according to Standard protocol of Niger, OptiMA and CompPAS strategies.

## Acknowledgements

We are indebted to the women and children who participate in the study. The authors wish to particularly acknowledge the ALiMA operational team on the ground who managed the study and the nutrition programme on a day-to-day basis. The authors also acknowledge the MoH of the Niger through the commitment of key representatives from the Minfah district and the National Nutrition Programme. We acknowledge the implementing partners, in particular, representatives from the UNICEF and the World Food Programme. We also acknowledge Cyril Yao (PACCI) and Davis Kennest (PACCI) for the implementation of the randomisation tool. This study is developed as part of the Clinical and Operational Research Alliance (CORAL). This research platform aims at developing high-quality innovative and transformative research programmes within a partnership between scientists from the research institute Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Bordeaux and Abidjan) and the humanitarian organisation ALiMA (Alliance for International Medical Action), primarily on improving maternal and child health outcomes. A board of directors defines the scientific policy of the CORAL partnership alongside with the supervision of research projects and dissemination of results. It consists of senior representatives from both ALiMA and Inserm: Renaud Becquet (Inserm Bordeaux, methodological co-chair), Susan Shepherd (ALiMA, medical co-chair), Augustin Augier (ALiMA), Moumouni Kinda (ALiMA), Marie Jaspard (ALiMA and Inserm Abidjan), and Xavier Anglaret (Inserm Bordeaux and Abidjan). The CORAL research platform meets annually with an external scientific advisory board to review the projects and strategic orientation. Finally, we warmly acknowledge the members of the Data Safety Monitoring Board (DSMB) for the OptiMA Niger trial: Yves Martin-Prevel (DSMB chair, French National Institute for Sustainable Development (IRD), NUTRIPASS team, University of Montpellier, Montpellier, France), Matthew Coldeiron (Epicentre, New York, USA), Mahamadou Doudhi (Zinder Hospital, Niger), and Katia Castelbon (DSMB statistician, School of Public Health, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium).

## Authors' contributions

SS and RB developed the clinical (SS) and methodological (RB) study concept. RB, MD, DG, KP, and SS designed the study methodology and wrote the protocol. MD, JH, HB, AA, and BM coordinate the study teams. MD, JH, HB, BS, JCA, and JJK organised and supervised the data collection. JCA developed the IT tools using the REDCap web platform. JJK, HB, JH, BS, MD, and AB developed the monitoring plan. All authors participated in the monthly steering committees. MD, JH, DG, CC, SS, and RB developed the statistical analysis strategy. MD wrote the first draft of the manuscript. SS and RB are primarily responsible for the final content of the manuscript. All authors critically reviewed the first draft and had a substantial writing contribution to the development of the final manuscript. The authors read and approved the final manuscript.

### Funding

The study is funded by the Research for Health in Humanitarian crises (R2HC, London, UK), grant number 40344, the Givewell Foundation (Oakland, USA), and received additional funding from the European Commission through the European Civil Protection and Humanitarian Aid Operations (ECHO, Brussels, Belgium), grant number ECHO-AF/BUD/2021/92068. The funders had no role in the study design, data collection, and analysis; decision to publish; or preparation of the manuscript. This document covers the humanitarian aid activities implemented with the financial assistance of the European Union. The views expressed herein should not be taken, in any way, to reflect the official opinion of the European Union, and the European Commission is not responsible for any use that can be made of the information it contains.

### Availability of data and materials

The datasets generated during this study will be available from the corresponding author on reasonable request.

### Declarations

#### Ethics approval and consent to participate

The OptiMA Niger protocol 20, dated December 15, 2020, obtained ethical approval with annual renewal from the Niger National Ethics Committee (CNERS) (065/2020/CNERS) and from the Ethics Evaluation Committee of the French National Institute for Health and Medical Research (Inserm) (CD/EB 21-025). Written, informed consent to participate is obtained from all participants.

#### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

K.P. serves on the Social Purposes Advisory Commission of Nutriset, the main producer of lipid-based nutrient supplement products. The other authors declare that they have no competing interests.

#### Author details

<sup>1</sup>French National Institute for Health and Medical Research (Inserm), French National Research Institute for Sustainable Development (IRD), Bordeaux Population Health Research Center, Team IDJIC, UMR 1219, University of Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France. <sup>2</sup>The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Zinder, Niger. <sup>3</sup>The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Paris, France. <sup>4</sup>Nutrition Directorate, Ministry of Health, Niamey, Niger. <sup>5</sup>Commission for the Initiative 'Les Nigériens Nourissent les Nigériens' (HC3N), Niamey, Niger. <sup>6</sup>The Alliance for International Medical Action (ALIMA), 15 rue des immeubles industriels, 75011 Dakar, Senegal. <sup>7</sup>PACCI Research Programme, University Hospital of Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire. <sup>8</sup>International Rescue Committee (IRC), Dakar, Senegal.

Received: 22 November 2021 Accepted: 20 December 2021

Published online: 28 January 2022

### References

- Levels and trends in child malnutrition: UNICEF/WHO/The World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2021 edition [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240025257>. Accessed 5 May 2021.
- Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet Lond Engl*. 2013;382(9890):427–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X).
- Introduction aux Approches de traitement simplifiée à travers la gamme des types de malnutrition aiguë [Internet]. État de la malnutrition aiguë. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.acutemalnutrition.org/fr/Simplified-Approches-Introduction>.
- Isanaka S, Andersen CT, Hanson KE, Berthé F, Grais RF, Briand A. Energy needs in the treatment of uncomplicated severe acute malnutrition: secondary analysis to optimize delivery of ready-to-use therapeutic foods. *Matern Child Nutr*. 2020;16(4):e12989. <https://doi.org/10.1111/mcn.12989>.

- Binns P, Dale N, Hoq M, Banda C, Myatt M. Relationship between mid upper arm circumference and weight changes in children aged 6–59 months. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 2015;73(1):54. <https://doi.org/10.1186/s13690-015-0103-y>.
- État de la malnutrition aiguë. Pays [Internet]. État de la malnutrition aiguë. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://acutemalnutrition.org/fr/countries>.
- Chase RP, Keesic M, Grant A, Manary M, Briand A, Opondo C, et al. Acute malnutrition recovery energy requirements based on mid-upper arm circumference: secondary analysis of feeding program data from 5 countries, Combined Protocol for Acute Malnutrition Study (ComPAS) stage 1. *PLoS One*. 2020;15(6):e0230452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230452>.
- Simplified-Approches-Rapid-Evidence-Review.pdf [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.unicef.org/media/97006/file/Simplified-Approches-Rapid-Evidence-Review.pdf>.
- Maust A, Koroma AS, Abba C, Molokwu N, Ryan KN, Singh L, et al. Severe and moderate acute malnutrition can be successfully managed with an integrated protocol in Sierra Leone. *J Nutr*. 2015;145(11):2604–9. <https://doi.org/10.3945/jn.115.214957>.
- Daures M, Phelan K, Issoufou M, Kouanda S, Sawadogo Q, Issaley K, et al. New approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6–59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr*. 2020;123(7):756–67. <https://doi.org/10.1017/S0007114519003258>.
- Cazes C, Phelan K, Hubert V, Altanou R, Boubacar H, Izie Bozama L, et al. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo. *BMJ Open*. 2020;10(12):e041213. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041213>.
- Bailey J, Leijveld N, Maron B, Onyoo P, Ho LS, Manary M, et al. Combined Protocol for Acute Malnutrition Study (ComPAS) in rural South Sudan and urban Kenya: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):251. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2643-2>.
- Bailey J, Opondo C, Leijveld N, Maron B, Onyoo P, Musyoki EN, et al. A simplified, combined protocol versus standard treatment for acute malnutrition in children 6–59 months (ComPAS trial): a cluster-randomized controlled non-inferiority trial in Kenya and South Sudan. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003192. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003192>.
- WHO | Community-based management of severe acute malnutrition [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2021 Dec 9]. Available from: <http://www.who.int/nutrition/publications/severemalnutrition/9789280641479/en/>.
- Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gatzsche PC, Kležli-Jević K, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583>.
- RAPPORT SMART\_Niger\_2020\_VF.pdf [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/nutrition/RAPPORT\\_SMART\\_Niger\\_2020\\_VF.pdf](https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/nutrition/RAPPORT_SMART_Niger_2020_VF.pdf). Accessed Oct 2020.
- Jouan-Flahault C, Cassat-Semanaz F, Minini P. Du bon usage des tests dans les essais cliniques. *médecine/sciences* [Internet]. 2004;20(2):231–5. Available from: <http://www.medicinesciences.org/10.1051/medsci/200402231>. Accessed Feb 2004.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gatzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340(mar23 1):c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### II.3.2.5 Article princeps de l'essai OptiMA Niger

#### **Simplifying and optimizing management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: a 3-arm community-based individually randomized controlled trial in rural Niger**

Maguy DAURES<sup>1</sup>, Jérémie HIEN<sup>2</sup>, Kevin PHELAN<sup>3</sup>, Harouna BOUBACAR<sup>2</sup>, Sanoussi ATTE<sup>4</sup>, Mahamadou ABOUBACAR<sup>5</sup>, Ahmad AG M. ALY<sup>2</sup>, Baweye MAYOUM<sup>6</sup>, Jean-Claude AZANI<sup>7</sup>, Jean-Jacques KOFFI<sup>7</sup>, Benjamin SERI<sup>7</sup>, Aurélie BEUSCART<sup>1</sup>, Valérie JOURNOT<sup>1</sup>, Victoire HUBERT<sup>6</sup>, Cécile CAZES<sup>1</sup>, Moumouni KINDA<sup>6</sup>, Xavier ANGLARET<sup>1</sup>, Suvu KANGAS<sup>8</sup>, André BRIEND<sup>9, 10</sup>, Susan SHEPHERD<sup>6</sup>, Renaud BECQUET<sup>1</sup>

1. National Institute for Health and Medical Research (INSERM) UMR 1219, Research Institute for Sustainable Development (IRD) EMR 271, Bordeaux Population Health Research Centre, University of Bordeaux, Bordeaux, France
2. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Zinder, Niger
3. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Paris, France
4. Nutrition Directorate, Ministry of Health, Niamey, Niger
5. Commission for the Initiative "les Nigériens Nourrissent les Nigériens" (HC3N), Niamey, Niger
6. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Dakar, Senegal
7. PACCI Research Programme, University Hospital of Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire
8. International Rescue Committee (IRC), Dakar, Senegal
9. University of Copenhagen, Frederiksberg, Denmark
10. Tampere Center for Child, Adolescent and Maternal Health Research, Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, Tampere University Hospital, Tampere, Finland.

## INTRODUCTION

Acute malnutrition (AM) or wasting affected an estimated 45 million children under 5 years of age in 2022, including 13.6 million suffering from severe acute malnutrition (SAM) (1), and was an underlying cause of 800,000 annual deaths worldwide (2). The true burden of childhood wasting is likely underestimated (3) and was recently exacerbated by the Covid-19 pandemic (4). Less than 25% of children with SAM are admitted for treatment in chronically underfunded Community-based Management of Acute Malnutrition (CMAM) programmes (5), whose costs are mainly driven by ready-to-use therapeutic food (RUTF) and human resources (6). Paradoxically, the quantity of RUTF given to children in current protocols is weight-based, which means children receive more RUTF when they are closer to recovery than in the initial, more life-threatening weeks of treatment. Since rate of weight gain is highest in the first weeks of treatment, there may be no growth benefit to increasing RUTF ration toward the end of treatment (7,8). Furthermore, acute malnutrition treatment programmes are arbitrarily divided into moderate (MAM) and severe (SAM) categories, with MAM is defined by mid-upper arm circumference (MUAC) 115–124 mm or weight for height (WHZ) between  $-2$  and  $-3$  and SAM defined by MUAC  $< 115$ mm or WHZ  $< -3$  or presence of oedema (9). These programmes are managed separately, supported by different United Nations (UN) agencies, and use different protocols and products (ready-to-use supplementary food (RUSF) or fortified-blended flours for MAM; RUTF for SAM). Such separation complicates delivery of care, contributes to low coverage and creates confusion among caregivers (10).

To address these issues, several approaches to acute malnutrition (AM) treatment have been tested in Sub-Saharan Africa intending to simplify processes and increase treatment access among children aged 6 to 59 months (11–17). Protocol modifications are varied and still evolving but common threads include: i) using only MUAC or oedema for admission, follow-up and discharge; ii) a simplified definition of AM by MUAC  $< 125$  mm or presence of bipedal oedema; iii) a single product for treatment (RUTF) at progressively reduced dosages adapted to the severity of AM at admission and during treatment. The

World Health Organization (WHO) recently updated their malnutrition treatment guidelines to include the use of RUTF for treating MAM as well as reduced dosage of RUTF in some contexts for children admitted with SAM once they no longer have SAM criteria (9).

Among these approaches, the Optimising treatment for Acute Malnutrition (OptiMA) strategy calibrates the RUTF ration to the child's degree of wasting based on the combination of MUAC status and weight while the Combined Protocol for Acute malnutrition Study (CompPAS) determines RUTF ration based on MUAC alone and provides less RUTF than OptiMA. These protocols had been successfully trialed in Central and East Africa, respectively (14,16,17). But, even with promising results, questions remain. The determinants of AM are multifactorial and context-dependent (18), so evidence is still needed on how these protocols perform in the Sahel region of West Africa where there is a large burden of children affected by AM (19). It is particularly important to understand the impact of reduced RUTF regimens on nutritional recovery among the most severely wasted children (MUAC<115mm). To date, no trial has directly tested RUTF dose reduction in this most vulnerable sub-group of malnourished children in this region of the world. Finally, the lack of consensus on the various protocol options with reduced levels has been underscored by recent WHO recommendations and warrants further study.

We are reporting here the results of a 3-arm non-inferiority individually randomized trial in rural Niger, comparing the OptiMA and CompPAS strategies to the current Nigerien National Protocol for treatment of acute malnutrition in children (20), with primary and secondary outcomes evaluated over six months among children with MUAC <125mm or oedema, those with SAM (MUAC <115mm, WHZ <-3, or oedema) and those with MUAC <115mm or oedema.

## **METHODS**

### **Study design**

This 3-arm open-label, community-based, individually randomised, controlled non-inferiority trial was conducted in 4 health zones (Diney, Droum, Gada, Gafati) of Mirriah Health District, Zinder Region, in



Niger. The Alliance for Medical Action (ALIMA) and its partner local non-governmental organization in Niger, Bien-être de la Femme et de l'Enfant (BEFEN) have supported the Ministry of Health (MoH) in Mirriah district since 2009 to provide medical services to women and children under 5 years of age. The population in Mirriah District was estimated at 700,000 inhabitants in 2019, with the population of the 4th health area in this trial being 178,535. A SMART survey conducted in 2020 showed high rates of Global Acute Malnutrition (GAM) by MUAC of 10.5% (95%CI 9.3-11.9) and SAM of 3.2% (95%CI 2.6-3.9) in Zinder region (21). A full description of this trial protocol was previously published (22).

Ethical approval with annual renewal was given from the National Ethics Committee in Niger (approval number: 065/2020/CNERS) and from the Ethics Evaluation Committee of the French National Institute for Health and Medical Research (INSERM) in France (approval number: 21-025). Children were enrolled in the study after written informed consent had been given by their caregivers. Care was provided free of charge, regardless of participation in the study. The trial is registered on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT04698070).

### **Participants**

Children were eligible for inclusion if they were aged 6–59 months, presenting for outpatient consultation at any of the four primary health centres without medical complications and with at least one of the three following AM criteria: MUAC <125 mm and/or bilateral pitting oedema (feet or ankles (+) / feet or lower legs and hands or lower arms (++)) and/or WHZ <-3.

After obtaining informed consent, children with MUAC < 125 mm and/or bilateral oedema were randomised to one of the 3 study arms. Children with WHZ <-3 and MUAC >=125 mm were included but not randomised and automatically allocated to the standard arm as they were eligible for treatment with the National protocol but not in either intervention arm. Children with a sibling already enrolled in the trial were systematically allocated to the same study arm of the index sibling.

### **Randomisation and masking**

Children with MUAC < 125 mm and/or bilateral oedema were randomly assigned (1:1:1) to either the OptiMA or CompAS arms (intervention=OptiMA or CompAS) or the national standard protocol arm (control=Standard). Randomisation was performed using specially developed software uploaded onto tablettes that hosted the randomisation lists prepared in advance by an independent statistician and which were inaccessible to trial staff. After verifying eligibility, the clinical trial officer ran the randomisation software which assigned a code and corresponding treatment arm. Confidential randomisation blocks were used, stratified by study site and by the severity of AM. Due to evident differences between RUTF ration, clinic staff and caregivers could not be blinded.

## **Procedures**

### ***Intervention***

Comparison of OptiMA, CompAS and standard protocol dosage tables are detailed in supplementary files #1 & #2.

In the control arm, children included with a MUAC< 115mm and/or WHZ<-3 and/or bilateral oedema were treated weekly with RUTF at 150–200 kcal/kg/day during the entire treatment schedule until discharge, according to the Niger national protocol. Children under 2 years old included with a MUAC between 115-124 mm and WHZ>-3 without bipedal oedema were treated weekly by one sachet of RUSF per day (500 kcal/day) during the course of treatment. Children over 2 years old meeting the same moderate anthropometric criteria were not eligible for supplementation according to the national MAM programme.

All children 6-59 months who met eligibility criteria received supplementation in the intervention arms. In the OptiMA strategy, children with MUAC < 115 mm received 175 kcal/kg per day of RUTF, children with MUAC 115–119 mm, either at admission or during the course of treatment, received 125 kcal/kg per day of RUTF, and children with MUAC 120 – 124 mm received 75 kcal/kg per day of RUTF (with a minimum of one sachet/d) until discharge. The CompAS strategy provided RUTF according to the child's MUAC category at each clinic visit, irrespective of weight: 2 sachets/day of RUTF to children



with MUAC < 115 mm or oedema and 1 sachet/day for children with MUAC between 115-124 mm. Children with oedema received the same RUTF ration as children with MUAC <115 mm until oedema were resolved, and then followed the dosage of their allocated arms.

### **Monitoring follow-up**

All participants were monitored for 6-months post-randomisation. Children eligible for supplementation had weekly health centre appointments until they reached the discharge criteria of their allocated arm (Supplementary file 1). On discharge from treatment, or immediately after inclusion for MAM children aged over 2 years in standard arm, children were seen once a month at home by a nurse research officer assisted by one or two CHWs until the 6-month study period was completed.

Children who failed to reach recovery criteria after 16 weeks of supplementation were classified as non-responders to therapeutic feeding and were transferred from weekly clinic visits to monthly home visits. Non responders with MUAC persistently < 115 mm after 14-16 weeks of therapeutic feeding were reviewed at weekly medical meetings to ascertain that appropriate measures had been taken for additional investigations. Every effort was taken to test these children for HIV, anaemia and tuberculosis. Children who did not come to the planned visits at the health centre were traced by CHWs at home. If the child was not seen at home and no vital status was known, he was notified as lost to follow-up.

At all health centres or home visits, vital signs, anthropometric measures and clinical characteristics were collected. Additional data were collected at health centre visits on RUTF/RUSF supplementation and amoxicillin or other treatment prescribed. To ensure mothers' adherence, 6 and 8 soaps were given to caregivers at inclusion, at the end of outpatient follow-up and at each home visits in standard and interventions arms, respectively.

All other aspects of the standard nutrition protocol such as systemic medications, hospitalisation, were similarly applied to all children in the three arms following the national recommendations (20).

## **Outcomes**

The primary outcome was the favourable outcome measured among children with MUAC<125mm or oedema 6 months after inclusion. It was defined as satisfying all three of the following criteria: MUAC  $\geq$  125 mm, WHZ score  $\geq$  -3, and absence of bilateral oedema. Children who died, were lost to follow-up, failed to recover or moved out of the study area with their families during the study period, and those who had a new episode of acute malnutrition within the period (i.e., relapse), were considered as having an unfavourable outcome. Relapse was defined as a MUAC < 125 mm, or a WHZ < -3 or the presence of bilateral oedema after the child had met the criteria for a favourable outcome (i.e., MUAC of 125 mm or larger and WHZ score of -3 or worse without oedema) at a previous visit, regardless of whether RUTF or RUSF had previously been prescribed. Children who relapsed were considered as having an unfavourable outcome.

The main secondary outcome was nutritional recovery measured among two sub-populations: SAM children (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema) and children with MUAC<115mm or oedema at inclusion. This outcome was defined in each arm by a 4-week minimum duration of treatment, an axillary temperature <37.5°C, and an absence of bipedal oedema and a MUAC  $\geq$ 125 mm for two consecutive weeks and measured throughout the 6-months follow-up, regardless of the discharge status at health centre.

Secondary outcomes were: MUAC, WHZ score, weight-for-age Z score (WAZ) and height-for-age Z score (HAZ) at 6 months, change in weight and MUAC between inclusion and 6 months, hospitalisation, amount of RUTF/RUSF between inclusion and 6 months, and time to nutritional recovery.

## **Statistical analysis**

Our sample size was designed to detect non-inferiority of an expected 68% of the study population achieving a favourable outcome in each arm for the primary objective and anticipating a proportion of children achieving nutritional recovery of 82% and 74% for the main secondary objectives among SAM children (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema) and children with MUAC<115mm or oedema,

respectively. We assumed a non-inferiority margin of 10%, a one-sided type I error of 1.25, a power of 90% for the primary outcome and 80% for the main secondary outcomes. An inflation rate of 5% was applied to account for unexplainable data. For the primary objective, 567 children per arm were required, and 295 and 384 children for the main two secondary objectives.

Non-inferiority analyses were planned to compare the primary objective and the 2 main secondary objectives in the intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) populations. ITT analysis included all participants. PP analysis included participants who had a minimum prescription of 4 weeks' RUTF, received at least 90% of the total amount of RUTF/RUSF they were supposed to receive as per the protocol (supplementary file 2), and had a maximum interval of eight weeks between any two visits over the study period. The OptiMA or CompAS strategies were considered non-inferior to the standard strategy if the upper bound of the 97.5% CI for the difference between standard and OptiMA or CompAS groups was lower than 10%, both in the ITT and PP analyses, as recommended by CONSORT (Consolidated Standards for reporting trials) (23). We designed this trial using ITT as main analysis as it preserves the advantages of randomisation and better reflects the clinical practices (24).

In post-hoc analysis, we used mixed-effects generalized additive models for fitting and plotting means of anthropometric parameters. We represented a 95% confidence interval band around each curve to compare randomisation groups.

Duplicate analyses were performed by the scientific project manager (M.D.) and a senior scientist from the INSERM team (V.J.) using two statistical software (R version 4.1.2 and SAS version 9.4).

#### **Role of the funding source**

The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. All authors had full access to all the data in the study. R.B. and S.S. had final responsibility for the decision to submit the manuscript for publication.

## **RESULTS**

Between March 31 and December 23, 2021, 2,295 children were enrolled in the study, of whom 67 (2.9%) were subsequently excluded (Figure 1). The target sample size was reached for the 3 primary objectives: 1,732 children with MUAC<125mm or oedema were randomized by Sept 21, 2021, 892 children with WHO-defined SAM (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema) by Sept 22, 2021, and 1,140 children with MUAC<115mm or oedema by Dec. 23, 2021. Nearly 20% of the children were excluded from the PP analysis, including 57 (8%), 78 (11%) and 71 (9%) in the standard, OptiMA and ComPAS arms, respectively who were lost to follow-up or defaulters (move out, exodus) and 92 (12%), 57 (8%) and 58 (8%) who had a discontinued treatment in the three arms, respectively (Figure 1).

Children included with MUAC <125 mm or oedema evaluated for the primary outcome and children with MUAC <115 mm or oedema evaluated for the main secondary outcome, are presented as main analysis. Characteristics and results for children who met criteria for SAM according to WHO definition (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema) are presented in supplementary file 3. The large majority of this sub-group (651, 73%) also presented a MUAC <115mm or oedema and thus results were similar to that later group.

#### ***Primary outcome, children admitted with MUAC<125mm or oedema***

Baseline sociodemographic, anthropometric and clinical characteristics are presented in Table 1. A 6% difference was observed in the sex distribution; more girls were enrolled in the intervention arms. We also observed 94 (16.3%), 93 (16.2%) and 127 (21.9%) children admitted with WHZ>=-2 in the standard, OptiMA and ComPAS arms, respectively. All other characteristics were similar in the 3 arms. The overall median age was 15 months (IQR 10 to 22) and the median MUAC was 116 mm (IQR 112 to 120). In the standard arm, 42 (7.3%) MAM children were not eligible for supplementation at admission because they were aged over 24 months while all children in the intervention arms started RUTF.

During the study period, 53 children died, including 23 (4.0%), 19 (3.3%, p=0.54) and 11 (1.9%, p=0.36) in the standard, OptiMA, and ComPAS arms, respectively (Table 2). Characteristics of deceased children are presented in supplementary file 4. A total of 514 (88.9%), 511 (89.0%), 527 (90.9%) children

completed the 6-month study in the three arms, and the remaining children were either lost to follow-up (31, 35, 33 in standard, OptiMA, and CompPAS, respectively) or whose families moved out of the study area (10, 9, 9 in standard, OptiMA, and CompPAS, respectively) (Supplementary file 5). Comorbidities were very common and evenly distributed in the 3 groups with 68.3%, 53.9% and 57.1% of children with AM having at least one episode of malaria, respiratory tract infections, and/or diarrhoea during the study period. Of the 924 (53.3%) children who met the criteria for hospital referral, only 420 (24.2%) were actually hospitalized with no difference between arms (Table 3).

Non inferiority was shown in ITT analysis for both OptiMA and CompPAS and in PP analysis for CompPAS only (Figure 2). The main cause of unfavourable outcome was relapse to another episode of AM with no difference between the 3 arms, but with more unresolved relapses at 6 months observed in the intervention arms (28 vs. 47 and 42, respectively) (Table 2).

There was no difference between the 3 arms in terms of weight, MUAC and height gains at 6 months post randomisation (Table 3). There was also no difference found in nutritional recovery rates between the standard (83.4%) and CompPAS arms (80.2%,  $p=0.16$ ) while fewer children recovered in the OptiMA group (77.9%,  $p=0.018$ ). Time to reach recovery was significantly longer in the standard arm, 8 weeks (IQR 4 -12), than in both intervention arms, 7 weeks (IQR 4 to 12). Recovered children received a median amount of RUTF and/or RUSF of 182.4 kcal/kg/d (IQR 173.7, 192.3) in the standard arm compared to 98.7 kcal/kg/d (IQR 85.4, 117.8) in OptiMA and 79.8 kcal/kg/d (IQR 71.4, 93.9) in CompPAS (Table 3).

In post-hoc analyses, growth curves adjusted for age, sex and WHZ at admission were similar in the three arms for MUAC and weight gains, with the 95% CI overlapping throughout the 6-month period (Figure 3).

***Main secondary outcome: children enrolled with MUAC<115mm or oedema***

Baseline sociodemographic, anthropometric and clinical characteristics were similar in the 3 study arms (Table 1) except for children with WHZ  $\geq -2$  at admission, which was 30 (7.9%), 35 (9.3%,  $p=0.49$ ),

50 (13.2%,  $p=0.02$ ) in the standard, OptiMA and CompPAS arms, respectively. The median age was 14 months (IQR 9-22), 644 (56.5%) of all the children were girls, and the median MUAC at admission was 110mm (IQR 105-112).

The 6-month follow-up was completed for 338 (88.5%), 312 (82.3%) and 326 (86.0%) children and 14 (3.7%), 13 (3.4%) and 6 (1.6%) children died in the standard, OptiMA and CompPAS arms, respectively (Supplementary file 5). In the intervention arms, loss to follow-up was more frequent (25 in standard vs 45 in OptiMA and 40 in CompPAS) and children were more likely to miss clinic visits (169-44.2% in standard vs 231-60.9% in OptiMA and 236-62.3% in CompPAS) (Supplementary file 5).

In both ITT and PP analysis, nutritional recovery in OptiMA and CompPAS were inferior to the control group (Figure 2). This difference was largely driven by the higher number of children in the intervention arms who recorded only one week of MUAC  $\geq 125$ mm and no oedema (Table 2), mainly explained by the higher number of children with a discontinued follow-up in the intervention arms (Supplementary Files 6). When looking at children who achieved nutritional recovery for one week only, there was no difference across arms, with 275 (85.1%) children in the standard, 243 (82.9%) in OptiMA, and 245 (82.2%) children in CompPAS (Table 2).

At six months post-randomisation, there was no evidence of a difference between the standard and CompPAS arms in terms of median MUAC gain (17mm, IQR=12-24 vs 17mm, IQR=11-23,  $p=0.35$ ) and weight gain (2 kg, IQR=1.5-3 vs 1.9kg IQR=1.2-2.4,  $p=0.22$ ) while the OptiMA group had lower anthropometric parameters (Table 3). Recovered children received a median amount of RUTF of 181.7 kcal/kg/d (IQR 176.2, 189.8), 121.2 kcal/kg/d (IQR 109.4, 136.9) and 99.3 kcal/kg/d (IQR 85.0, 117.1) in the standard, OptiMA and CompPAS arms, respectively (Table 3). The median outpatient stay was 77 days (IQR 56.0, 112.0) in the standard and OptiMA arms, and 70 days (IQR 49.0, 105.0) in CompPAS (Table 3).

In post-hoc analysis, growth curves adjusted for age, sex and WHZ at admission showed similar cumulative weight and MUAC gains in the standard and CompPAS arms throughout the 6-month period

(Figure 3). During the first weeks of treatment, the 95% CI of the cumulative weight gain overlapped for all 3 arms, but from week 8 to exit, children randomized to the OptiMA arm saw slower weight gain (Figure 3).

## **DISCUSSION**

This trial comparing two MUAC-based treatment strategies with progressive RUTF ration reduction to the Nigerian National Protocol provides additional evidence on performance of simplified protocols in the West African region which carries a very high burden of acute malnutrition. Non-inferiority among all AM children was demonstrated for the primary outcome in ITT analysis for both OptiMA and CompPAS, and in PP analysis for CompPAS. For the main secondary outcome among children included with MUAC<115mm or oedema, nutritional recovery was inferior in OptiMA and CompPAS compared to the control arm in both ITT and PP analysis. This result was mainly driven by a higher number of missed visits in the intervention arms. Although these results suggest mixed outcomes, they do not appear to have caused any clinical or anthropometric harm to the children. There was no difference in secondary outcomes measured six-month post-randomisation in any of the arms in terms of relapse, hospitalisation, or weight and MUAC gain growth over six months.

First, for the primary outcome measure, we cannot rule out inferiority, though, because the study ended up being underpowered for showing non-inferiority for the pre-established criteria. This lack of power was likely due to the fact that children overall were more severely malnourished at inclusion than hypothesized, and had a much higher burden of co-morbidities, than in a previous trial in DRC and a prospective cohort in Mirriah district in Niger that informed the trial design (16,25). We believe that the worse-than-expected health status of children enrolled in the study was related to concomitant measles and COVID-19 epidemics experienced in Mirriah District (26). It is important to note, however, that there was no significant difference in absolute percentage of favorable outcomes among the 3 arms.



For the main secondary outcome measure, sufficient power was achieved while significant differences in nutritional recovery were observed between the standard and intervention arms in both ITT and PP analyses. This difference, however, was mainly attributable to a higher proportion of children in the intervention arms who met recovery criteria for one week only, which likely explains the higher number of missed clinic visits in the two intervention groups. This suggests that the additional sachets in the standard arm may be used by families to reduce opportunity costs (like transport to the health centre). If this is the case, more efficient ways to defray these costs should be investigated, in line with a recent review which calls for assessing the economic burden of undernutrition to households and communities in order to address cost issues that may limit programme effectiveness (27).

Nutritional recovery was defined, per the WHO, as children who had a 4-week minimum duration of treatment, an axillary temperature  $<37.5^{\circ}\text{C}$ , an absence of bipedal oedema, and a MUAC  $\geq 125$  mm for two consecutive weeks. The recently released WHO guidelines, classify recovery criteria as a conditional recommendation with very low certainty of evidence (9). Requiring a second recovery visit, in particular, was originally introduced to protect against wrongly ending treatment due to measurement errors, which is more pertinent for programs based on WHZ (28). The similar clinical and anthropometric status at six months in children across arms suggests that confirming recovery at a second consecutive weekly visit may not be necessary. Of note, there was no difference among the arms in children meeting anthropometric recovery for one week only.

These results also contribute useful information, in line with previous studies, that challenge the current WHO recommendations regarding ration amount (9). The post-hoc analysis of weight and MUAC gain trajectory over six months for children admitted with MUAC  $< 115$  mm shows no significant differences between the control and ComPAS arms with substantial differences in RUTF ration. The control cohort received 181.7 kcal/kg/d (IQR 176.2, 190.4) with a median length of treatment of 11 weeks, whereas the ComPAS group received 169.5 kcal/kg/d (IQR 149.8, 188.7) for 2 weeks and then 7 weeks at 75.9 kcal/kg/d (IQR 67.3, 82.8). It is perplexing that OptiMA cohort had a slower weight and

MUAC trajectory once the 115 mm threshold was crossed. The OptiMA group had also slightly less length growth, and so it is possible that there were more low birthweight children in this group. It is also possible that the CompPAS strategy was easier for families to follow, thus improving adherence.

Although non-inferiority was not demonstrated, growth patterns in this study are consistent with the two previous RCTs which evaluated OptiMA and CompPAS strategies in Central and East Africa, respectively. Children in the OptiMA trials in Niger and DRC, respectively, had similar daily weight gains (1.5g/d, IQR=1.1-2.1 vs 1.3 g/d, QR=0.8-1.9) and weekly MUAC gain (0.6 mm, IQR=0.4-0.8 vs 0.5 mm, IQR=0.3-0.7) (12). A systematic review and secondary data analysis of studies that identified relapse up to 18 months' post-discharge after standard RUTF treatment found rates ranging from 0% to 37%, with the highest proportions occurring within 6 months of discharge (29). In our study, more than 30% of the children followed for the primary objective in all three arms relapsed to another episode of AM during the six month follow-up period which was higher than the 22% relapse observed in OptiMA DRC among the same population using the same methodology (16). Most of these relapses were to MAM and not SAM.

The main strength of this trial was the design including a 6-month follow-up with weekly outpatient visits and monthly home visits in the 242 villages covered by the study area. The primary outcome not only assessed immediate but also long-term recovery by evaluating relapse over four months, on average, after recovery. Another strength was the high quality of collected data. There was almost no missing data despite the challenges of conducting a RCT in a humanitarian context. The rates of lost to follow-up and defaulters (<8%) among all AM children was also low even though the population living in the study area is rural and nomadic. Finally, this study represents the first trial of testing simplified treatment strategies in the Sahel region of West Africa and provides crucial information on different dosage regimens.

The major limitation of this trial is that the proportion of favorable outcome observed was lower than expected, reducing the power of the primary objective to 52.8% and 79.5% in the ITT analysis for

OptiMA and ComPAS arms, respectively and to 41% and 52% in the PP analysis. The study was open label and individually randomised, which could introduce bias as mothers were informed whether or not her child was randomized to a reduced-dose protocol. A cluster design may have avoided lower compliance to the reduced dose protocols in a setting where AM programme are well known.

Future studies should continue to evaluate the RUTF requirements of children while on treatment for malnutrition, including possible cost benefits of such approaches. Studies are also needed on the acceptability of simplified protocols at the community level and among health workers, as well as determining the impact of the simplified strategies in terms of treatment coverage and reduction in the burden of malnutrition over time.

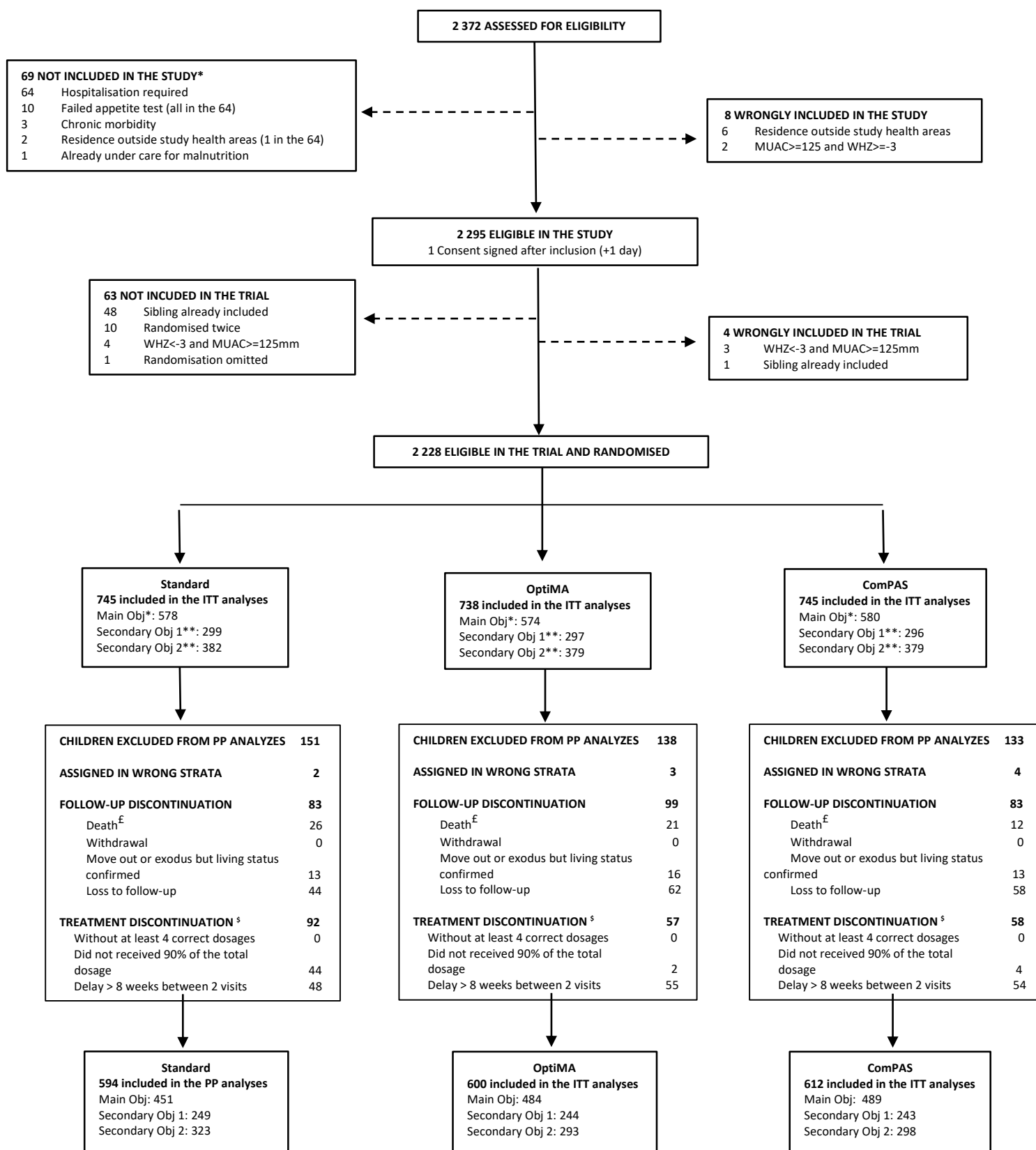
This study is a reminder of how malnutrition and the effectiveness of treatment programmes are highly context-dependent, and of the complexity of conducting unbiased global health clinical research studies in rural and/or contexts with severe security constraints and/or post-conflict settings. The primary outcomes were driven by external unpredictable factors that would not occur in more protected but further from the reality settings. Nevertheless, this study provides additional evidence, in a region with very high levels of acute malnutrition and high disease burden, that progressive RUTF dose reduction over the course of treatment does not harm children and the RUTF 'savings' can be used to expand access to treatment.

## References

1. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF/WHO/World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2023 edition [Internet]. Available: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240073791>
2. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013 Aug 3;382(9890):427-451.
3. Isanaka S, Andersen CT, Cousens S, Myatt M, Briend A, Krasevec J, et al. Improving estimates of the burden of severe wasting: analysis of secondary prevalence and incidence data from 352 sites. *BMJ Glob Health*. 2021 Mar;6(3):e004342.
4. Fore HH, Dongyu Q, Beasley DM, Ghebreyesus TA. Child malnutrition and COVID-19: the time to act is now. *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):517-518.
5. No wasted life coalition. The State of Acute Malnutrition, 2019. [Internet] Available: <https://acutemalnutrition.org/fr/countries>
6. Isanaka S, Menzies NA, Sayyad J, Ayoola M, Grais RF, Doyon S. Cost analysis of the treatment of severe acute malnutrition in West Africa. *Matern Child Nutr*. 2017 Oct;13(4):e12398.
7. Binns P, Dale N, Hoq M, Banda C, Myatt M. Relationship between mid-upper arm circumference and weight changes in children aged 6-59 months. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 2015;73:54.
8. Goossens S, Bekele Y, Yun O, Harzi G, Ouannes M, Shepherd S. Mid-upper arm circumference based nutrition programming: evidence for a new approach in regions with high burden of acute malnutrition. *PLoS One*. 2012;7(11):e49320.
9. World Health Organization . WHO guideline on the prevention and management of wasting and nutritional oedema (acute malnutrition) in infants and children under 5 years. 2023. Available: <https://app.magicapp.org/#/guideline/noPQkE>
10. Rogers E, Myatt M, Woodhead S, Guerrero S, Alvarez JL. Coverage of community-based management of severe acute malnutrition programmes in twenty-one countries, 2012-2013. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128666.
11. UNICEF. Simplified Approaches Rapid Evidence Review.pdf [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/media/97006/file/Simplified-Approaches-Rapid-Evidence-Review.pdf>
12. Maust A, Koroma AS, Abla C, Molokwu N, Ryan KN, Singh L, et al. Severe and Moderate Acute Malnutrition Can Be Successfully Managed with an Integrated Protocol in Sierra Leone. *J Nutr*. 2015 Nov;145(11):2604-9.
13. Kangas ST, Salpéteur C, Nikiéma V, Talley L, Ritz C, Friis H, et al. Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: A randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. *PLoS Med*. 2019 Aug;16(8):e1002887.
14. Bailey J, Opondo C, Lelijveld N, Marron B, Onyo P, Musyoki EN, et al. A simplified, combined protocol versus standard treatment for acute malnutrition in children 6-59 months (COMPAS trial):

- A cluster-randomized controlled non-inferiority trial in Kenya and South Sudan. *PLoS Med.* 2020 Jul;17(7):e1003192.
15. Daures M, Phelan K, Issoufou M, Kouanda S, Sawadogo O, Issaley K, et al. New approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6-59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr.* 2020 Apr 14;123(7):756–67.
  16. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, et al. Simplifying and optimising the management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6-59 months in the Democratic Republic of the Congo (OptiMA-DRC): a non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2022 Apr;10(4):e510–20.
  17. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, et al. Optimising the dosage of ready-to-use therapeutic food in children with uncomplicated severe acute malnutrition in the Democratic Republic of the Congo: a non-inferiority, randomised controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2023 Apr;58:101878.
  18. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 Jul;37(4):460–81.
  19. UNICEF. Press release. [Internet]. [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://www.unicef.org/wca/press-releases/nearly-one-million-children-under-5-central-sahel-facing-severe-wasting-2023-unicef>
  20. Ministry of Public Health Niger. Protocol for the integrated management of acute malnutrition. 2016.
  21. Enquête nationale de nutrition selon la méthodologie SMART 2020 [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available: [https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/nutrition/RAPPORT\\_SMART\\_Niger\\_2020\\_VF.pdf](https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/nutrition/RAPPORT_SMART_Niger_2020_VF.pdf)
  22. Daures M, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, et al. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a 3 arms community-based individually randomised controlled trial in decentralised Niger. *Trials.* 2022 Jan 28;23(1):89.
  23. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010 Mar 23;340:c332.
  24. Tripepi G, Chesnaye NC, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. *Nephrology (Carlton).* 2020 Jul;25(7):513-517.
  25. Phelan K, Seri B, Daures M, Yao C, Alitanou R, Aly AAM, et al. Treatment outcomes and associated factors for hospitalization of children treated for acute malnutrition under the OptiMA simplified protocol: a prospective observational cohort in rural Niger. *Front Public Health.* 2023 Jul 5;11:1199036.
  26. Akseer N, Kandru G, Keats EC, Bhutta ZA. COVID-19 pandemic and mitigation strategies: implications for maternal and child health and nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2020 Aug 1;112(2):251–6.

27. Njuguna RG, Berkley JA, Jemutai J. Cost and cost-effectiveness analysis of treatment for child undernutrition in low- and middle-income countries: A systematic review. *Wellcome Open Res.* 2020;5:62.
28. Mwangome MK, Berkley JA. The reliability of weight-for-length/height Z scores in children. *Matern Child Nutr.* 2014 Oct;10(4):474–80.
29. Stobaugh HC, Mayberry A, McGrath M, Bahwere P, Zagre NM, Manary MJ, et al. Relapse after severe acute malnutrition: A systematic literature review and secondary data analysis. *Matern Child Nutr.* 2019 Apr;15(2):e12702.



**Figure 1: Trial profile**

\* Population included in the primary objective: MUAC $<$ 125mm or oedema; \*\*Population included in the priority secondary Objective n<sup>o</sup>1: SAM children (MUAC $<$ 115mm or WHZ $<$ -3 or oedema), n<sup>o</sup>2 children admitted with MUAC $<$ 115mm or oedema. <sup>£</sup> Not excluded from PP analyses. <sup>§</sup> Among children who completed the 6-month follow-up.

Number of children expected in ITT analyses: 568 Main Obj ; 568 ; 295 Secondary Obj 1 ; 384 Secondary Obj 2



**Table 1: Baseline characteristics**

Variable	Main Objective (MUAC<125mm or oedema)			Priority secondary objective (MUAC<115mm or oedema)		
	Standard, N = 578	OptiMA, N = 574	ComPAS, N = 580	Standard, N = 382	OptiMA, N = 379	ComPAS, N = 379
<b>Sociodemographic characteristics</b>						
Sex						
Female	279 (48.3)	314 (54.7)	320 (55.2)	208 (54.5)	219 (57.8)	217 (57.3)
Male	299 (51.7)	260 (45.3)	260 (44.8)	174 (45.5)	160 (42.2)	162 (42.7)
Age, months	15 (10, 22)	15 (10, 22)	15 (10, 21)	14 (9, 22)	14 (9, 22)	14 (9, 22)
Health center						
Diney	84 (14.5)	83 (14.5)	85 (14.7)	33 (8.6)	33 (8.7)	33 (8.7)
Droum	211 (36.5)	208 (36.2)	211 (36.4)	190 (49.7)	185 (48.8)	188 (49.6)
Gada	112 (19.4)	112 (19.5)	113 (19.5)	72 (18.8)	73 (19.3)	72 (19.0)
Gafati	171 (29.6)	171 (29.8)	171 (29.5)	87 (22.8)	88 (23.2)	86 (22.7)
Currently breastfed	334 (57.8)	347 (60.5)	365 (62.9)	224 (58.6)	241 (63.6)	232 (61.2)
Mother alive	575 (99.5)	574 (100.0)	573 (98.8)	380 (99.5)	378 (99.7)	374 (98.7)
Mother as caretaker	540 (93.4)	551 (96.0)	556 (95.9)	355 (92.9)	366 (96.6)	361 (95.3)
Caretaker was illiterate	532 (92.0)	533 (92.9)	529 (91.2)	371 (97.1)	370 (97.6)	365 (96.3)
First child born	30 (5.2)	16 (2.8)	27 (4.7)	14 (3.7)	9 (2.4)	10 (2.6)
Distance from health center						
>=10 km	126 (21.8)	120 (20.9)	131 (22.6)	125 (32.7)	109 (28.8)	130 (34.3)
Number of siblings	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 5.0)
Number of person in the household	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 5.0)
Number of children participating in OTP in the household	6.0 (4.0, 9.0)	6.0 (4.0, 9.0)	6.0 (5.0, 9.0)	6.0 (4.0, 9.0)	6.0 (4.0, 9.0)	6.0 (5.0, 9.0)
>= 1child	48 (8.3)	41 (7.1)	56 (9.7)	35 (9.2)	25 (6.6)	38 (10.0)
<b>Anthropometric characteristics</b>						
MUAC, mm	116.0 (112.0, 120.0)	116.0 (111.2, 120.0)	116.0 (112.0, 120.0)	110.0 (105.0, 112.0)	110.0 (105.0, 113.0)	110.0 (106.0, 113.0)
<115 or oedema	216 (37.4)	215 (37.5)	215 (37.1)	382 (100.0)	379 (100.0)	379 (100.0)
Nutritional oedema						
+	9 (1.6)	8 (1.4)	6 (1.0)	11 (2.9)	9 (2.4)	8 (2.1)
++	3 (0.5)	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	2 (0.5)
Weight, kg	6.5 (5.8, 7.1)	6.4 (5.7, 7.1)	6.4 (5.8, 7.2)	5.9 (5.2, 6.6)	5.8 (5.2, 6.7)	5.8 (5.3, 6.7)
Height, cm	70.0 (66.0, 73.5)	69.5 (65.0, 73.5)	69.5 (65.5, 74.0)	68.0 (63.5, 72.0)	67.0 (63.5, 72.0)	67.0 (63.5, 72.2)
WHZ	-2.8 (-3.4, -2.4)	-2.8 (-3.3, -2.3)	-2.7 (-3.3, -2.2)	-3.3 (-3.9, -2.7)	-3.1 (-3.7, -2.7)	-3.1 (-3.7, -2.5)
WHZ category						
>=-3/<-2	264 (45.7)	275 (47.9)	263 (45.3)	130 (34.0)	151 (39.8)	141 (37.2)
<-3	220 (38.1)	206 (35.9)	190 (32.8)	222 (58.1)	193 (50.9)	188 (49.6)
HAZ	-3.3 (-4.4, -2.2)	-3.3 (-4.2, -2.3)	-3.3 (-4.2, -2.4)	-3.7 (-4.7, -2.7)	-3.7 (-4.7, -2.8)	-3.6 (-4.6, -2.7)
HAZ category						

Variable	Main Objective (MUAC<125mm or oedema)			Priority secondary objective (MUAC<115mm or oedema)		
	Standard, N = 578	OptiMA, N = 574	ComPAS, N = 580	Standard, N = 382	OptiMA, N = 379	ComPAS, N = 379
>=-3/<-2	139 (24.0)	139 (24.2)	150 (25.9)	68 (17.8)	66 (17.4)	64 (16.9)
<-3	321 (55.5)	334 (58.2)	329 (56.7)	259 (67.8)	270 (71.2)	266 (70.2)
WAZ	-3.8 (-4.5, -3.1)	-3.8 (-4.4, -3.2)	-3.7 (-4.3, -3.1)	-4.3 (-5.0, -3.7)	-4.3 (-4.9, -3.8)	-4.2 (-4.8, -3.6)
WAZ category						
>=-3/<-2	107 (18.5)	105 (18.3)	100 (17.2)	24 (6.3)	28 (7.4)	22 (5.8)
<-3	453 (78.4)	454 (79.1)	464 (80.0)	350 (91.6)	348 (91.8)	350 (92.3)
<b>Medical characteristics</b>						
Temperature axillary						
>=37.5	78 (13.5)	87 (15.2)	73 (12.6)	56 (14.7)	62 (16.4)	66 (17.4)
Cardiac Frequency (bpm)						
>=130	196 (33.9)	164 (28.6)	188 (32.4)	121 (31.7)	106 (28.0)	112 (29.6)
Respiratory Frequency (bpm)						
>=40	92 (15.9)	87 (15.2)	70 (12.1)	34 (8.9)	45 (11.9)	28 (7.4)
Oxygen saturation (%)						
<92	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Malaria rapid antigen test realized						
Positive	135 (23.4)	127 (22.2)	133 (22.9)	139 (36.4)	127 (33.6)	131 (34.6)
Missing data	1	1	0	0	1	0
Amoxicillin received among SAM children	297 (100.0)	296 (100.0)	292 (100.0)	382 (100.0)	379 (100.0)	379 (100.0)
Missing data	0	1	0			
Health problem at inclusion						
Diarrhea	378 (65.4)	394 (68.6)	412 (71.0)	275 (72.0)	265 (69.9)	267 (70.4)
Respiratory infection	124 (21.5)	153 (26.7)	158 (27.2)	81 (21.2)	89 (23.5)	87 (23.0)
Respiratory infection	118 (20.4)	96 (16.7)	115 (19.8)	86 (22.5)	68 (17.9)	67 (17.7)
<b>Nutritional supplementation</b>						
Eligible for supplementation	536 (92.7)	572 (99.7)	580 (100.0)	382 (100.0)	379 (100.0)	379 (100.0)
Not eligible for supplementation	42 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			
RUSF	238 (41.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
RUTF	298 (51.6)	572 (100.0)	579 (99.8)	381 (99.7)	378 (99.7)	379 (100.0)
Missing data	0	2	0			

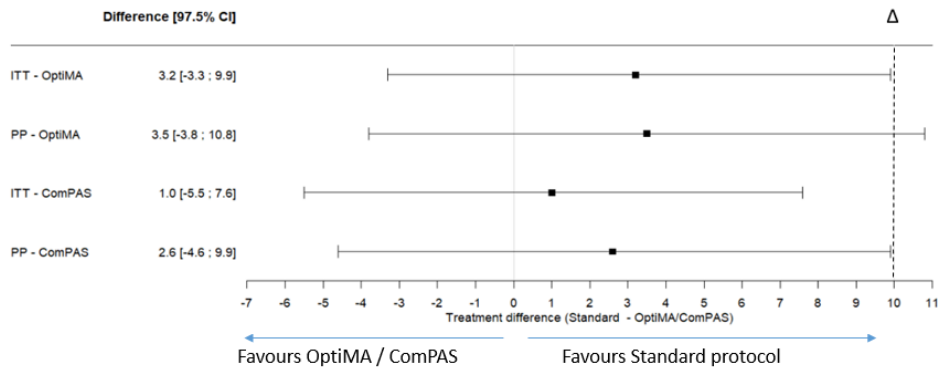
Data are n (%) or median (IQR). Severe acute malnutrition (SAM) is defined as MUAC<115 mm, or WHZ score <-3 or oedema. Bpm=beats per minute. HAZ=height-for-age Z. MUAC=mid-upper-arm circumference. OTP=outpatient therapeutic program. RUSF=ready-to-use supplementary food. RUTF=ready-to-use therapeutic food. WAZ=weight-for-age Z. WHZ=weight for-height Z.

**Table 2: Favorable outcome at 6 month (primary outcome) and recovery outcome throughout the 6 months follow-up (priority secondary outcome)**

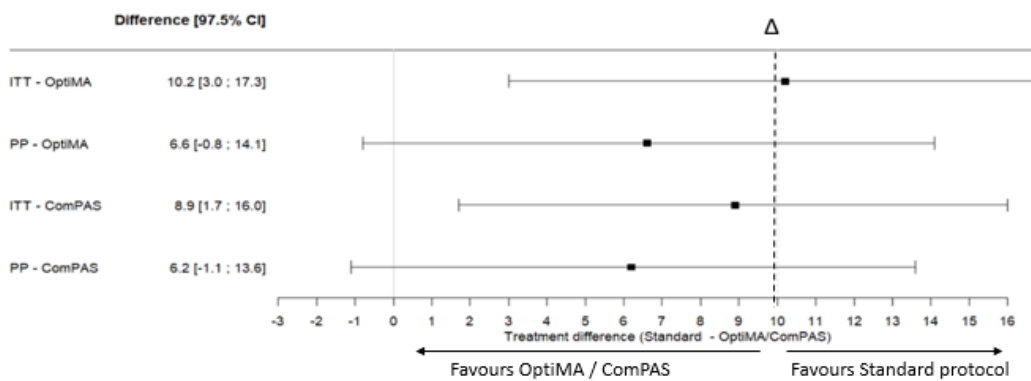
Variable	Primary objective (MUAC<125mm or oedema)			Priority secondary objective (MUAC<115mm or oedema)		
	Standard	OptiMA	ComPAS	Standard	OptiMA	ComPAS
<b>Intention-to-treat analysis</b>						
Number of patient	578	574	580	Number of patient	382	379
Favorable Outcome*	306 (52.9)	285 (49.7)	301 (51.9)	Nutritional recovery <sup>£</sup>	299 (78.3)	258 (68.1)
Unfavorable outcome				No nutritional recovery		
Death	23 (4.0)	19 (3.3)	11 (1.9)	Death	12 (3.1)	8 (2.1)
Discontinued trial†	41 (7.1)	44 (7.7)	42 (7.2)	Discontinued trial†	11 (2.9)	22 (5.8)
Initial acute malnutrition episode unresolved at 6 months	39 (6.7)	46 (8.0)	43 (7.4)	MUAC>=125mm and no oedema one week only	12 (3.1)	31 (8.2)
New episode of acute malnutrition resolved at 6 months	141 (24.4)	133 (23.2)	141 (24.3)	Never reached MUAC>=125mm and no oedema	45 (11.8)	50 (13.2)
New episode of acute malnutrition unresolved at 6 months	28 (4.8)	47 (8.2)	42 (7.2)	RUTF less than 4 visits	3 (0.8)	10 (2.6)
Relapse <sup>§</sup> episode	181 (31.3)	192 (33.4)	193 (33.3)	Relapse <sup>§</sup> episode	51 (13.4)	42 (11.1)
	-	-	-	Nutritional recovery one week only**	275 (85.1)	243 (82.9)
<b>Per-protocol analysis‡</b>						
Number of patients	451	484	489	Number of patient	323	293
Favorable Outcome*	260 (57.6)	262 (54.1)	269 (55.0)	Nutritional recovery <sup>£</sup>	265 (82.0)	221 (75.4)
Unfavorable outcome				No nutritional recovery		
Death	23 (5.1)	19 (3.9)	11 (2.2)	Death	12 (3.7)	8 (2.7)
Initial acute malnutrition episode unresolved at 6 months	30 (6.7)	40 (8.3)	40 (8.2)	MUAC>=125mm and no oedema one week only	10 (3.1)	22 (7.5)
New episode of acute malnutrition resolved at 6 months	117 (25.9)	121 (25.0)	130 (26.6)	Never reached MUAC>=125mm and no oedema	36 (11.1)	37 (12.6)
New episode of acute malnutrition unresolved at 6 months	21 (4.7)	42 (8.7)	39 (8.0)	RUTF less than 4 visits	0 (0.0)	5 (1.7)
Relapse <sup>§</sup> episode	140 (31.0)	167 (34.5)	171 (35.0)	Relapse <sup>§</sup> episode	48 (14.9)	36 (12.3)

Data are n (%), unless stated otherwise. \*Assessed 6 months after inclusion: child alive, not acutely malnourished (mid-upper-arm circumference  $\geq 125$  mm, no bilateral nutritional oedema, and weight-for-height Z score  $\geq -3$ ), and not having experienced any new episode of acute malnutrition throughout the 6-month observation period. †Family moved out of study area or children were lost to follow-up. ‡Per-protocol definition: minimum prescription of 4 weeks of supplementation, children received at least 90% of the total amount of supplementation they were supposed to receive as per protocol and a maximum interval of 8 weeks between any two visits in the 6-month follow-up. £ Assessed over the 6 months follow-up trial period: after a 4-week minimum duration of supplementation, an axillary temperature less than 37.5 °C, Mid-upper-arm circumference  $\geq 125$  mm and no bilateral nutritional oedema for two consecutive weeks. § Primary objective: relapse after reaching a Mid-upper-arm circumference  $\geq 125$ mm and a weight-for-weight Z-score  $\geq -3$  and no oedema one week, children who defaulted can be counted as relapse if they reached the criteria before; Priority secondary objective: relapse after reaching nutritional recovery criteria. MUAC=mid-upper-arm circumference. RUTF= ready-to-use therapeutic food. \*\*Assessed over the 6 months follow-up trial period, Mid-upper-arm circumference  $\geq 125$  mm and no bilateral nutritional oedema for one week only.

**A/ Favorable outcome\* – primary objective**



**B/ Nutritional recovery outcome† – priority secondary objective**



**Figure 2: Intention-to-treat (ITT) and Per-protocol (PP) non-inferiority analysis of favorable outcome (primary objective) and nutritional recovery outcome (priority secondary objective)**

(A) Children admitted with MUAC<125mm or oedema, N=1732. (B) Children admitted with MUAC<115mm or oedema, N=1140. \*Assessed 6 months after inclusion: child alive, not acutely malnourished (mid-upper-arm circumference ≥125 mm, no bilateral nutritional oedema, and weight-for-height Z score ≥-3), and not having experienced any new episode of acute malnutrition throughout the 6-month observation period. † Assessed over the 6 months follow-up trial period: after a 4-week minimum duration of supplementation, an axillary temperature less than 37.5 °C, Mid-upper-arm circumference ≥125 mm and no bilateral nutritional oedema for two consecutive weeks. Per-protocol (PP) definition: minimum prescription of 4 weeks of supplementation, children received at least 90% of the total amount of supplementation they were supposed to receive as per protocol and a maximum interval of 8 weeks between any two visits in the 6-month follow-up. Δ= non inferiority margin.

**Table 3: Characteristics at 6 months post-inclusion (intention-to-treat analysis)**

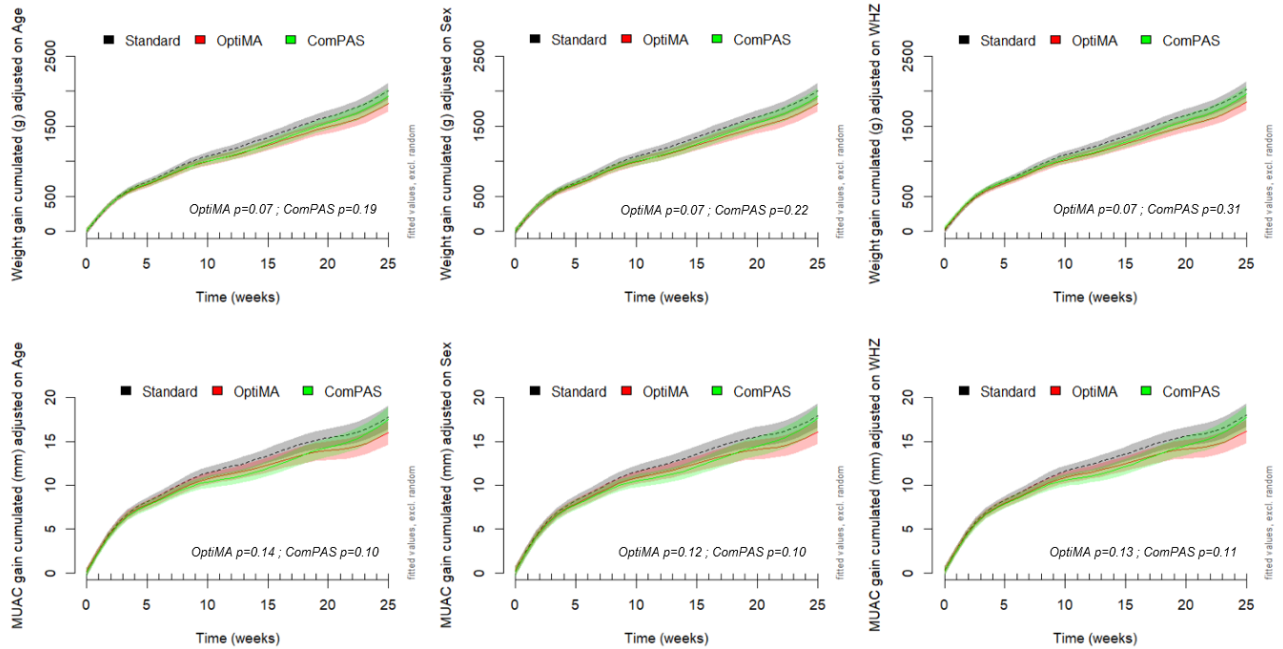
Variable	Primary objective (MUAC<125mm or oedema)					Priority secondary objective (MUAC<115mm or oedema)				
	Standard, N = 578	OptiMA, N = 574	p-value	CompPAS, N = 580	p-value	Standard, N = 382	OptiMA, N = 379	p-value	CompPAS, N = 379	p-value
<b>Anthropometric characteristics at 6 month</b>										
MUAC, mm	130.0 (125.0, 135.0)	130.0 (125.0, 135.0)	0.29	130.0 (125.0, 135.0)	0.62	130.0 (125.0, 135.0)	127.0 (122.0, 133.5)	0.004	129.0 (123.0, 135.0)	0.32
MUAC category										
[115-124]	77 (13.3)	98 (17.1)	0.20	89 (15.3)	0.60	52 (13.6)	89 (23.5)	0.002	74 (19.5)	0.084
<115 or oedema	25 (4.3)	22 (3.8)		23 (4.0)		32 (8.4)	25 (6.6)		27 (7.1)	
Weight, kg	8.1 (7.4, 9.0)	8.0 (7.2, 9.0)	0.13	8.2 (7.5, 9.0)	0.80	8.0 (7.2, 8.9)	7.7 (6.9, 8.7)	0.019	7.9 (7.1, 8.8)	0.46
Height, cm	72.0 (68.5, 76.0)	72.0 (68.0, 76.0)	0.46	72.2 (68.3, 76.5)	0.73	70.4 (67.0, 75.0)	69.5 (66.2, 74.4)	0.25	69.6 (65.8, 75.0)	0.43
WHZ score	-0.7 (-1.5, 0.0)	-0.8 (-1.5, -0.1)	0.37	-0.7 (-1.4, 0.0)	0.69	-0.4 (-1.3, 0.4)	-0.6 (-1.5, 0.1)	0.039	-0.5 (-1.2, 0.4)	0.76
>=-3/<-2	34 (5.9)	43 (7.5)	0.54	46 (7.9)	0.30	18 (4.7)	32 (8.4)	0.048	23 (6.1)	0.48
<-3	23 (4.0)	21 (3.7)		18 (3.1)		24 (6.3)	15 (4.0)		18 (4.7)	
HAZ score*	-4.0 (-4.8, -3.1)	-4.0 (-4.8, -3.2)	0.90	-4.0 (-4.6, -3.3)	0.63	-4.5 (-5.3, -3.6)	-4.5 (-5.2, -3.7)	0.57	-4.4 (-5.1, -3.7)	0.71
>=-3/<-2	89 (15.4)	92 (16.0)	0.45	79 (13.6)	0.65	38 (9.9)	34 (9.0)	0.10	27 (7.1)	0.20
<-3	452 (78.2)	455 (79.3)		466 (80.3)		324 (84.8)	336 (88.7)		338 (89.2)	
WAZ score*	-2.8 (-3.5, -2.0)	-2.7 (-3.5, -2.0)	0.54	-2.7 (-3.3, -2.0)	0.45	-2.8 (-3.6, -2.0)	-3.0 (-3.7, -2.2)	0.044	-2.8 (-3.5, -2.1)	0.88
>=-3/<-2	204 (35.3)	199 (34.7)	0.87	226 (39.0)	0.43	119 (31.2)	120 (31.7)	0.021	141 (37.2)	0.057
<-3	231 (40.0)	238 (41.5)		218 (37.6)		163 (42.7)	190 (50.1)		164 (43.3)	
<b>Change in anthropometric parameters between inclusion and 6 months</b>										
Duration in the trial, week	26.0 (25.6, 26.3)	26.0 (25.6, 26.3)	0.36	26.0 (25.7, 26.3)	0.42	26.0 (25.6, 26.1)	25.9 (25.3, 26.1)	0.062	26 (25, 26)	0.95
MUAC gain, mm	14 (8, 20)	14 (9, 20)	0.80	14 (9, 20)	0.66	21 (14, 27)	19 (13, 25)	0.005	20 (13, 26)	0.25
WEIGHT gain, g	1 800 (1 200, 2 400)	1 700 (1 200, 2 200)	0.19	1 800 (1 300, 2 300)	0.97	2 100 (1 500, 2 700)	1 900 (1 250, 2 500)	<0.001	2 000 (1 450, 2 600)	0.22
Height gain, cm	2.5 (1.5, 3.5)	2.5 (1.6, 3.5)	0.22	2.5 (1.7, 3.5)	0.067	2.3 (1.5, 3.2)	2.2 (1.5, 3.2)	0.80	2.5 (1.5, 3.5)	0.48
Daily weight gain, g/kg per day	1.6 (1.1, 2.2)	1.5 (1.1, 2.1)	0.44	1.6 (1.1, 2.0)	0.39	2.1 (1.5, 2.8)	2.0 (1.3, 2.7)	0.043	2.0 (1.5, 2.7)	0.10
Weekly MUAC gain, mm per week	0.6 (0.4, 0.8)	0.6 (0.4, 0.8)	0.94	0.6 (0.4, 0.8)	0.78	0.9 (0.6, 1.1)	0.8 (0.6, 1.1)	0.10	0.8 (0.6, 1.1)	0.18
<b>Nutritional improvement</b>										
Children who reached discharge criteria†	476 (82.4)	447 (77.9)	0.057	465 (80.2)	0.34	296 (77.5)	258 (68.1)	0.004	263 (69.4)	0.011
Time to reached discharge criteria†, weeks	8.0 (5.0, 13.0)	7.0 (4.0, 12.0)	0.013	7.0 (4.0, 13.0)	0.038	11.0 (7.0, 15.0)	11.0 (7.0, 16.0)	0.40	11.0 (7.0, 17.0)	0.27
Children who recovered¶ during the 6 month follow-up	482 (83.4)	447 (77.9)	0.018	465 (80.2)	0.16	299 (78.3)	258 (68.1)	0.001	263 (69.4)	0.005

Variable	Primary objective (MUAC<125mm or oedema)					Priority secondary objective (MUAC<115mm or oedema)				
	Standard, N = 578	OptiMA, N = 574	p- value	CompPAS, N = 580	p- value	Standard, N = 382	OptiMA, N = 379	p- value	CompPAS, N = 379	p- value
Time to reach recovery¶ by 6 months, weeks	8.0 (4.0, 12.0)	7.0 (4.0, 12.0)	0.38	7.0 (4.0, 13.0)	0.65	10.0 (7.0, 14.5)	11.0 (7.0, 16.0)	0.20	11.0 (7.0, 17.0)	0.12
Children who recovered¶ by 12 weeks	363 (62.8)	341 (59.4)	0.24	348 (60.0)	0.33	193 (50.5)	149 (39.3)	0.002	155 (40.9)	0.008
Children who recovered¶ by 16 weeks	414 (71.6)	376 (65.5)	0.025	393 (67.8)	0.15	249 (65.2)	200 (52.8)	<0.001	194 (51.2)	<0.001
<b>Nutritional treatment distributed</b>										
<i>RUTF/RUSF distributed among children included in the trial</i>										
Children non eligible to supplementation	42 (7.3)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0)	0 (0)		0 (0)	
Median amount of RUTF/RUSF in kcal/kg/d	182.7 (174.2, 195.1)	106.2 (87.2, 129.9)	<0.001	82.4 (72.6, 102.2)	<0.001	181.7 (176.2, 190.4)	130.4 (114.2, 154.6)	<0.001	104.4 (88.5, 132.5)	<0.001
Median amount of RUTF/RUSF received, sachet	111.0 (49.0, 200.0)	94.0 (53.0, 158.0)	0.014	70.0 (42.0, 105.0)	<0.001	182.5 (130.0, 246.5)	126.0 (79.5, 183.0)	<0.001	91.0 (63.0, 140.0)	<0.001
Median length of RUTF/RUSF treatment, days	63.0 (42.0, 98.0)	70.0 (42.0, 105.0)	0.13	63.0 (42.0, 98.0)	0.92	77.0 (56.0, 112.0)	77.0 (49.0, 106.0)	0.63	70.0 (49.0, 105.0)	0.082
<i>RUTF/RUSF distributed among recovered children</i>										
Median amount of RUTF/RUSF in kcal/kg/d	182.4 (173.7, 192.3)	98.7 (85.4, 117.8)	<0.001	79.8 (71.4, 93.9)	<0.001	181.7 (176.2, 189.8)	121.2 (109.4, 136.9)	<0.001	99.3 (85.0, 117.1)	<0.001
Median amount of RUTF/RUSF received, sachet	105.0 (49.0, 180.0)	80.0 (50.5, 128.5)	<0.001	63.0 (42.0, 98.0)	<0.001	180.0 (135.0, 240.0)	108.0 (77.0, 156.5)	<0.001	91.0 (63.0, 119.0)	<0.001
Median length of RUTF/RUSF treatment, days	63.0 (42.0, 91.0)	63.0 (35.0, 91.0)	0.71	63.0 (42.0, 84.0)	0.82	70.0 (56.0, 98.0)	70.0 (49.0, 98.0)	0.17	70.0 (49.0, 98.0)	0.18
<b>Hospitalisation during the 6 month follow-up</b>										
Children with at least one follow-up visit with indication for reference to hospital	290 (50.2)	316 (55.1)	0.10	318 (54.8)	0.11	239 (62.6)	247 (65.2)	0.45	234 (61.7)	0.81
Main reason for reference to hospital: stagnant or weight loss	255 (44.1)	284 (49.5)	0.068	277 (47.8)	0.21	212 (55.5)	228 (60.2)	0.19	215 (56.7)	0.73
Children hospitalised at least once	138 (23.9)	142 (24.7)	0.73	140 (24.1)	0.92	92 (24.1)	93 (24.5)	0.88	77 (20.3)	0.21
Main diagnosis - Malaria†	75 (54.3)	84 (59.2)	0.42	88 (62.9)	0.15	47 (51.1)	52 (55.9)	0.51	50 (64.9)	0.070
MUAC, mm‡	115.0 (110.0, 120.0)	115.0 (110.0, 120.0)	0.32	115.0 (110.8, 120.0)	0.64	110.0 (105.0, 115.2)	111.0 (105.0, 116.0)	0.76	112.0 (107.0, 116.0)	0.27
<115	58 (42.0)	60 (42.3)	0.97	55 (39.3)	0.64	58 (63.0)	60 (64.5)	0.83	47 (61.0)	0.79
Nutritional oedema‡	4 (2.9)	5 (3.5)	>0.99	7 (5.0)	0.37	1 (1.1)	1 (1.1)	>0.99	5 (6.5)	0.094
MUAC at the end of hospitalisation, mm‡	117.0 (112.0, 123.0)	116.0 (112.0, 120.0)	0.32	117.0 (114.0, 122.0)	0.87	112.0 (105.0, 117.2)	113.0 (108.0, 117.0)	0.50	114.0 (107.5, 120.0)	0.24
Length of hospitalisation, days‡	4.0 (3.0, 5.0)	4.0 (3.0, 6.0)	0.95	4.0 (3.0, 5.0)	0.95	4.0 (3.0, 6.0)	5.0 (3.0, 6.0)	0.49	5.0 (3.0, 6.0)	0.30

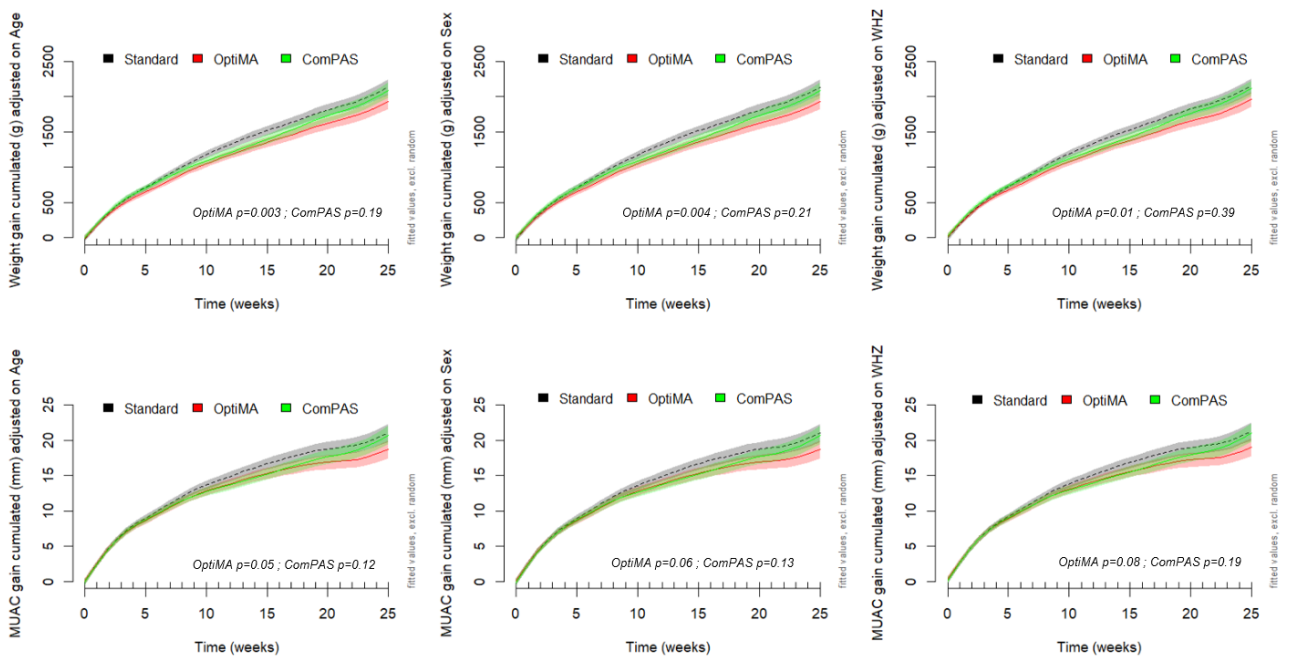
Data are median (IQR) or n HAZ=height-for-age Z. MUAC=mid-upper-arm circumference. RUSF=ready-to-use supplementary food. RUTF=ready-to-use therapeutic food. WAZ=weight-for-age Z. WHZ=weight for-height Z. \*1 children aged more than 59 months were excluded from this analysis ; †Discharge criteria in Standard

protocol: MUAC $\geq$ 125mm and WHZ $\geq$ -2 and no oedema during two consecutive weeks, minimum of 4 weeks under supplementation, no fever; Discharge criteria in ComPAS and OptiMA strategies: MUAC $\geq$ 125mm and no oedema during two consecutive weeks, minimum of 4 weeks under supplementation, no fever; ¶ Assessed after a 4-week minimum duration of supplementation, an axillary temperature less than 37.5 °C, Mid-upper-arm circumference  $\geq$ 125 mm and no bilateral nutritional oedema for two consecutive weeks †Calculated at first hospitalisation (128 in the standard group, 139 in the OptiMA group, 136 in the ComPAS group).

**A/ Overall population (children admitted with MUAC<125mm or oedema)**



**B/ Children admitted with MUAC<115mm or oedema**



**Figure 3: Panel of modelled adjusted weekly means of MUAC and weight cumulated gain through 6-month by randomisation groups (intention-to-treat).**

MUAC = mid-upper-arm circumference. WHZ = weight for-height z-score.



## Supplementary files

### Supplementary file 3: Priority secondary outcome among SAM (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema)

**Table1: Baseline characteristics**

Variable	Priority secondary objective (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema)		
	Standard, N = 299	OptiMA, N = 297	ComPAS, N = 296
<b>Sociodemographic characteristics</b>			
Sex			
Female	129 (43.1)	157 (52.9)	155 (52.4)
Male	170 (56.9)	140 (47.1)	141 (47.6)
Age, months	17 (11, 23)	16 (10, 22)	16 (10, 23)
Health center			
Diney	38 (12.7)	37 (12.5)	38 (12.8)
Droum	131 (43.8)	129 (43.4)	125 (42.2)
Gada	52 (17.4)	52 (17.5)	54 (18.2)
Gafati	78 (26.1)	79 (26.6)	79 (26.7)
Currently breastfed	156 (52.2)	171 (57.6)	165 (55.7)
Mother alive	298 (99.7)	297 (100.0)	291 (98.3)
Mother as caretaker	275 (92.0)	286 (96.3)	278 (93.9)
Caretaker was illiterate	286 (95.7)	282 (94.9)	279 (94.3)
First child born	15 (5.0)	7 (2.4)	14 (4.7)
Distance from health center, km			
>=10	87 (29.1)	78 (26.3)	89 (30.1)
Number of siblings	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)	4.0 (2.0, 6.0)
Number of person in the household	7.0 (4.0, 10.0)	6.0 (4.0, 9.0)	7.0 (5.0, 10.0)
Number of children participating in OTP in the household			
>= 1child	28 (9.4)	21 (7.1)	33 (11.1)
<b>Anthropometric characteristics</b>			
MUAC, mm	112.0 (107.5, 115.0)	112.0 (107.0, 115.0)	112.0 (108.0, 115.0)
<115 or oedema	218 (72.9)	215 (72.4)	218 (73.6)
Nutritional oedema			
+	9 (3.0)	8 (2.7)	6 (2.0)
++	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)
Weight, kg	6.2 (5.5, 6.8)	6.1 (5.4, 6.8)	6.1 (5.5, 6.9)
Height, cm	70.0 (65.5, 73.2)	69.5 (65.0, 73.3)	69.5 (65.5, 73.6)
WHZ	-3.3 (-3.8, -3.1)	-3.3 (-3.8, -3.0)	-3.3 (-3.7, -2.9)
>=-3/<-2	67 (22.4)	81 (27.3)	75 (25.3)
<-3	221 (73.9)	206 (69.4)	193 (65.2)
HAZ	-3.7 (-4.7, -2.6)	-3.6 (-4.6, -2.7)	-3.6 (-4.4, -2.6)
>=-3/<-2	59 (19.7)	63 (21.2)	56 (18.9)
<-3	197 (65.9)	195 (65.7)	198 (66.9)
WAZ	-4.3 (-5.0, -3.7)	-4.2 (-4.8, -3.8)	-4.2 (-4.8, -3.7)
>=-3/<-2	17 (5.7)	20 (6.7)	15 (5.1)
<-3	278 (93.0)	275 (92.6)	278 (93.9)
<b>Clinical characteristics</b>			

Variable	Priority secondary objective (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema)		
	Standard, N = 299	OptiMA, N = 297	ComPAS, N = 296
Temperature axillary			
>=37.5	59 (19.7)	59 (19.9)	62 (20.9)
Cardiac Frequency (bpm)			
>=130	98 (32.8)	88 (29.6)	103 (34.8)
Respiratory Frequency (bpm)			
>=40	50 (16.7)	51 (17.2)	28 (9.5)
Oxygen saturation (%)			
<92	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Malaria rapid antigen test realized			
Positive	70 (23.4)	63 (21.2)	73 (24.7)
Amoxicillin received	299 (100.0)	296 (100.0)	296 (100.0)
Missing data	0	1	0
Health problem at admission	196 (65.6)	197 (66.3)	198 (66.9)
Diarrhea	63 (21.1)	68 (22.9)	73 (24.7)
Respiratory infection	57 (19.1)	41 (13.8)	35 (11.8)
<b>Nutritional supplementation</b>			
Eligible for supplementation	299 (100.0)	297 (100.0)	296 (100.0)
RUSF	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
RUTF	297 (99.3)	297 (100.0)	296 (100.0)

Data are n (%) or median (IQR). Severe acute malnutrition (SAM) is defined as MUAC<115 mm, or WHZ score <-3 or oedema. Bpm= beats per min. HAZ=height-for-age Z. MUAC=mid-upper-arm circumference. OTP=outpatient therapeutic program. RUSF=ready-to-use supplementary food. RUTF=ready-to-use therapeutic food. WAZ=weight-for-age Z. WHZ=weight for-height Z.

**Table2: Recovery outcome throughout the 6 months follow-up (priority secondary outcome)**

Variable	Intention-to-treat analysis			Per protocol analysis‡		
	Standard, N = 299	OptiMA, N = 297	ComPAS, N = 296	Standard, N = 249	OptiMA, N = 244	ComPAS, N = 243
<b>Nutritional recovery*</b>	240 (80.3)	203 (68.4)	220 (74.3)	206 (82.7)	179 (73.4)	192 (79.0)
<b>No nutritional recovery</b>						
Death	10 (3.3)	9 (3.0)	5 (1.7)	10 (4.0)	9 (3.7)	5 (2.1)
Discontinued trial†	3 (1.0)	10 (3.4)	7 (2.4)			
MUAC>=125mm and no oedema one week only	9 (3.0)	28 (9.4)	22 (7.4)	8 (3.2)	19 (7.8)	12 (4.9)
Never reached MUAC>=125mm and no oedema	32 (10.7)	41 (13.8)	35 (11.8)	25 (10.0)	32 (13.1)	31 (12.8)
RUTF less than 4 visits	5 (1.7)	6 (2.0)	7 (2.4)	0 (0.0)	5 (2.0)	3 (1.2)
<b>Relapse§ episode</b>	60 (20.1)	50 (16.8)	52 (17.6)	55 (22.1)	46 (18.9)	45 (18.5)

Data are n (%), unless stated otherwise. \*Assessed over the 6 months follow-up trial period: after a 4-week minimum duration of supplementation, an axillary temperature less than 37.5 °C, Mid-upper-arm circumference ≥125 mm and no bilateral nutritional oedema for two consecutive weeks. †Per-protocol definition: minimum prescription of 4 weeks of supplementation, children received at least 90% of the total amount of supplementation they were supposed to receive as per protocol and a maximum interval of 8 weeks between any two visits in the 6-month follow-up. ‡Family moved out of study area or children were lost to follow-up. § relapse after reaching nutritional recovery criteria (a 4-week minimum duration of supplementation, an axillary temperature less than 37.5 °C, Mid-upper-arm circumference ≥125 mm and no bilateral nutritional oedema for two consecutive weeks; MUAC=mid-upper-arm circumference. RUTF= ready-to-use therapeutic food. MUAC=mid-upper-arm circumference. RUTF= ready-to-use therapeutic food.

**Table3: Characteristics at 6 months post-inclusion (intention-to-treat analysis)**

Variable	N	Priority secondary objective (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema)			N	CompPAS, N = 296	p-value
		Standard, N = 299	OptiMA, N = 297	p-value			
<b>Anthropometric characteristics at 6 month</b>							
MUAC, mm	596	130.0 (125.0, 135.0)	127.0 (122.0, 133.0)	0.002	595	130.0 (124.0, 134.0)	0.22
[115-124]		42 (14.0)	75 (25.3)	0.002		58 (19.6)	0.16
<115 or oedema		22 (7.4)	17 (5.7)			17 (5.7)	
Weight, kg	596	8.1 (7.3, 9.0)	7.8 (7.0, 8.9)	0.024	595	8.1 (7.4, 8.9)	0.81
Height, cm	596	72.0 (68.3, 76.0)	72.0 (67.7, 76.0)	0.48	595	72.3 (68.0, 76.5)	0.82
WHZ score	596	-0.8 (-1.6, -0.1)	-1.0 (-1.9, -0.3)	0.034	595	-0.8 (-1.5, -0.2)	0.81
>=-3/<-2		16 (5.4)	32 (10.8)	0.051		24 (8.1)	0.37
<-3		17 (5.7)	17 (5.7)			14 (4.7)	
HAZ score	596	-4.3 (-5.1, -3.4)	-4.2 (-5.1, -3.4)	0.51	595	-4.1 (-4.9, -3.5)	0.36
>=-3/<-2		35 (11.7)	35 (11.8)	0.84		30 (10.1)	0.81
<-3		250 (83.6)	251 (84.5)			253 (85.5)	
WAZ score	596	-3.0 (-3.7, -2.2)	-3.1 (-3.9, -2.3)	0.31	595	-3.0 (-3.6, -2.3)	0.65
>=-3/<-2		96 (32.1)	87 (29.3)	0.57		114 (38.5)	0.12
<-3		147 (49.2)	159 (53.5)			142 (48.0)	
<b>Change in anthropometric parameters between inclusion and 6 months</b>							
Duration in the trial, week	596	26.0 (25.6, 26.3)	26.0 (25.4, 26.3)	0.12	595	26.0 (25.6, 26.3)	0.57
MUAC gain, mm	596	17 (12, 24)	16 (10, 23)	0.038	595	17 (11, 23)	0.35
WEIGHT gain, g	596	2 000 (1 400, 2 600)	1 800 (1 200, 2 400)	0.010	595	1 900 (1 400, 2 400)	0.22
Height gain, cm	596	2.5 (1.5, 3.5)	2.5 (1.5, 3.5)	0.95	595	2.5 (1.5, 3.5)	0.63
Daily weight gain, g/kg per day	596	1.9 (1.4, 2.5)	1.8 (1.2, 2.5)	0.080	595	1.7 (1.3, 2.3)	0.041
Weekly MUAC gain, mm per week	596	0.7 (0.5, 1.0)	0.7 (0.4, 1.0)	0.071	595	0.7 (0.5, 0.9)	0.12
<b>Nutritional improvement</b>							
Children who reached discharge criteria†	596	237 (79.3)	203 (68.4)	0.002	595	220 (74.3)	0.15
Time to reached discharge criteria, weeks†	440	9.0 (6.0, 15.0)	9.0 (6.0, 16.0)	0.89	457	9.0 (6.0, 16.0)	0.91
Children who recovered during the 6 month follow-up ¶	596	240 (80.3)	203 (68.4)	<0.001	595	220 (74.3)	0.084
Time to reach recovery by 6 months, weeks ¶	443	9.0 (5.0, 13.2)	9.0 (6.0, 16.0)	0.17	460	9.0 (6.0, 16.0)	0.10
Children who recovered by 12 weeks ¶¶	596	169 (56.5)	130 (43.8)	0.002	595	137 (46.3)	0.012
Children who recovered by 16 weeks ¶¶	596	202 (67.6)	153 (51.5)	<0.001	595	166 (56.1)	0.004
<b>Nutritional treatment distributed</b>							
<i>RUTF distributed among children included in the trial</i>							
Median amount of RUTF in kcal/kg/d	596	185.7 (177.5, 196.3)	123.0 (103.5, 148.5)	<0.001	595	95.0 (78.7, 118.9)	<0.001
Median amount of RUTF received, sachet	596	180.0 (124.5, 249.5)	122.0 (75.0, 185.0)	<0.001	595	91.0 (56.0, 140.0)	<0.001
Median length of RUTF treatment, days	596	77.0 (49.0, 105.0)	77.0 (49.0, 112.0)	0.56	595	77.0 (49.0, 105.0)	0.85
<i>RUTF distributed among recovered children included</i>							
Median amount of RUTF in kcal/kg/d	443	185.1 (177.7, 195.5)	112.2 (98.7, 129.6)	<0.001		88.8 (77.3, 106.2)	<0.001
Amount of RUTF received, sachet	443	175.0 (125.0, 235.0)	100.0 (66.0, 157.0)	<0.001	460	84.0 (56.0, 119.0)	<0.001

Variable	Priority secondary objective (MUAC<115mm or WHZ<-3 or oedema)						
	N	Standard, N = 299	OptiMA, N = 297	p- value	N	CompPAS, N = 296	p- value
Length of RUTF treatment, days	443	70.0 (49.0, 99.8)	70.0 (49.0, 98.0)	0.57	460	70.0 (49.0, 98.0)	0.83
<b>Hospitalization during the 6 month follow-up</b>							
Children with at least one follow-up visit with indication for reference to hospital	596	183 (61.2)	189 (63.6)	0.54	595	181 (61.1)	0.99
Main reason for reference to hospital:							
stagnant or weight loss	596	161 (53.8)	170 (57.2)	0.40	595	165 (55.7)	0.64
Children hospitalized at least once	596	89 (29.8)	89 (30.0)	0.96	595	72 (24.3)	0.14
Main diagnosis - Malaria ‡	178	46 (51.7)	48 (53.9)	0.76	161	49 (68.1)	0.036
MUAC, mm ‡	178	115.0 (108.0, 120.0)	113.0 (108.0, 118.0)	0.43	161	114.0 (110.0, 116.2)	>0.99
<115		43 (48.3)	48 (53.9)	0.45		40 (55.6)	0.36
Nutritional oedema ‡	178	3 (3.4)	4 (4.5)	>0.99	161	6 (8.3)	0.30
MUAC at the end of hospitalization, mm ‡	171	116.0 (110.0, 121.0)	115.0 (110.0, 120.0)	0.51	156	115.0 (112.0, 120.0)	0.88
Length of hospitalization, days ‡	177	4.0 (3.0, 6.0)	5.0 (3.0, 6.0)	0.54	160	4.5 (3.0, 6.0)	0.38

Data are median (IQR) or n HAZ=height-for-age Z. MUAC=mid-upper-arm circumference. RUSF=ready-to-use supplementary food. RUTF=ready-to-use therapeutic food. WAZ=weight-for-age Z. WHZ=weight for-height Z. \*1 children aged more than 59 months were excluded from this analysis ; †Discharge criteria in Standard protocol: MUAC≥125mm and WHZ≥-2 and no oedema during two consecutive weeks, minimum of 4 weeks under supplementation, no fever; Discharge criteria in CompPAS and OptiMA strategies: MUAC≥125mm and no oedema during two consecutive weeks, minimum of 4 weeks under supplementation, no fever; ‡ Assessed after a 4-week minimum duration of supplementation, an axillary temperature less than 37.5 °C, Mid-upper-arm circumference ≥125 mm and no bilateral nutritional oedema for two consecutive weeks †Calculated at first hospitalisation.

Supplementary file 4: Characteristics of deceased children during the 6-month period

Variable	Protocol		
	Standard, N = 23	OptiMA, N = 19	ComPAS, N = 11
<b>Characteristics at admission</b>			
Sex			
Female	12 (52.2)	12 (63.2)	5 (45.5)
Male	11 (47.8)	7 (36.8)	6 (54.5)
Age, months	16.0 (9.5, 25.5)	16.0 (12.5, 22.5)	18.0 (10.0, 23.0)
Health center			
Diney	2 (8.7)	2 (10.5)	1 (9.1)
Droum	11 (47.8)	6 (31.6)	7 (63.6)
Gada	3 (13.0)	5 (26.3)	1 (9.1)
Gafati	7 (30.4)	6 (31.6)	2 (18.2)
MUAC, mm	116.0 (107.5, 120.0)	112.0 (109.5, 118.0)	115.0 (106.5, 119.5)
MUAC <115mm or oedema	11 (47.8)	11 (57.9)	5 (45.5)
Nutritional oedema			
+	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
++	1 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight, kg	6.3 (5.8, 6.9)	6.4 (5.5, 7.0)	6.4 (5.8, 6.9)
WHZ	-2.9 (-3.7, -2.3)	-3.6 (-3.9, -3.0)	-3.2 (-3.6, -2.9)
HAZ	-3.7 (-4.7, -2.0)	-3.6 (-5.0, -2.2)	-4.2 (-4.5, -2.7)
WAZ	-4.0 (-5.0, -3.3)	-4.3 (-5.1, -3.3)	-4.5 (-4.8, -3.5)
Positive malaria rapid antigen test	2 (8.7)	2 (10.5)	1 (9.1)
Health problem	12 (52.2)	14 (73.7)	8 (72.7)
Supplementation initiated			
Not eligible for supplementation	3 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
RUSF	8 (34.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
RUTF	12 (52.2)	19 (100.0)	11 (100.0)
<b>Follow-up duration</b>			
Number of visits at the trial center, visits	6.0 (3.0, 8.5)	8.0 (5.0, 12.0)	6.0 (4.5, 8.5)
Follow-up duration, days	56.0 (32.0, 86.5)	73.0 (56.0, 126.5)	56.0 (29.5, 121.0)
<b>Hospitalization</b>			
Children with at least one follow-up visit with indication for reference to hospital	11 (47.8)	11 (57.9)	7 (63.6)
Children hospitalised at least once	8 (34.8)	5 (26.3)	7 (63.6)
<b>Anthropometric criteria at the latest visit prior to death</b>			
MUAC (mm)	116.0 (108.5, 125.0)	125.0 (116.5, 126.5)	115.0 (108.5, 120.0)
Weight (kg)	6.6 (6.0, 7.8)	7.1 (6.1, 8.0)	6.4 (5.6, 7.3)
<b>Main diagnostic of death</b>			
Severe malaria	12 (52.2)	11 (57.9)	5 (45.5)
Gastroenteritis	4 (17.4)	2 (10.5)	4 (36.4)

Supplementary file 5: Trial adherence and co-morbidities during the 6-months period (Intention-to-treat analysis)

Variable	Main Objective (MUAC<125mm or oedema)					Priority Secondary objective (MUAC<115mm or oedema)				
	Standard, N = 578	OptiMA, N = 574	p-value	CompPAS, N = 580	p-value	Standard, N = 382	OptiMA, N = 379	p-value	CompPAS, N = 379	p-value
<b>Trial adherence</b>										
Completeness of follow-up			0.88		0.21			0.048		0.066
Completed 6 month follow-up	514 (88.9)	511 (89.0)		527 (90.9)		338 (88.5)	312 (82.3)		326 (86.0)	
Death	23 (4.0)	19 (3.3)		11 (1.9)		14 (3.7)	13 (3.4)		6 (1.6)	
Family moved out of study area	10 (1.7)	9 (1.6)		9 (1.6)		5 (1.3)	9 (2.4)		7 (1.8)	
Lost to follow-up	31 (5.4)	35 (6.1)		33 (5.7)		25 (6.5)	45 (11.9)		40 (10.6)	
Follow-up duration, months (median, IQR)	6.0 (5.9, 6.0)	6.0 (5.9, 6.0)	0.37	6.0 (5.9, 6.0)	0.33	6.0 (5.9, 6.0)	6.0 (5.9, 6.0)	0.16	6.0 (5.9, 6.0)	0.65
Follow-up visits at the trial center, visits (median, IQR)	9.0 (6.0, 15.0)	9.0 (6.0, 15.0)	0.15	9.0 (6.0, 14.0)	0.95	11.0 (8.0, 16.0)	11.0 (7.0, 15.0)	0.44	10.0 (7.0, 15.0)	0.037
Follow-up visits at home, visits (median, IQR)	3.0 (2.0, 5.0)	3.0 (2.0, 5.0)	0.40	4.0 (2.0, 5.0)	0.36	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (1.0, 4.0)	0.16	3.0 (2.0, 4.0)	0.70
At least one missed visit at health center	239 (41.3)	248 (43.2)	0.52	273 (47.1)	0.050	169 (44.2)	231 (60.9)	<0.001	236 (62.3)	<0.001
Nb of missed visit at health center			0.019		0.002			<0.001		<0.001
None	339 (58.7)	326 (56.8)		307 (52.9)		213 (55.8)	148 (39.1)		143 (37.7)	
[1-2]	127 (22.0)	101 (17.6)		110 (19.0)		88 (23.0)	93 (24.5)		86 (22.7)	
>2	112 (19.4)	147 (25.6)		163 (28.1)		81 (21.2)	138 (36.4)		150 (39.6)	
At least one missed visit at home	209 (36.2)	214 (37.3)	0.69	213 (36.7)	0.84	131 (34.3)	161 (42.5)	0.020	145 (38.3)	0.26
Nb of missed visit at home			0.61		0.24			0.006		0.27
None	369 (63.8)	360 (62.7)		367 (63.3)		251 (65.7)	218 (57.5)		234 (61.7)	
[1-2]	148 (25.6)	160 (27.9)		166 (28.6)		101 (26.4)	105 (27.7)		103 (27.2)	
>2	61 (10.6)	54 (9.4)		47 (8.1)		30 (7.9)	56 (14.8)		42 (11.1)	
Caretaker trained to MUAC bracelet use during follow-up	577 (99.8)	574 (100.0)	>0.99	580 (100.0)	0.50	382 (100.0)	379 (100.0)		376 (99.5)	0.25
Missing data									1	
<b>Co-morbidities during the 6 months follow-up period</b>										
At least one health problem during the 6 month follow-up	561 (97.1)	565 (98.4)	0.12	573 (98.8)	0.038	366 (95.8)	372 (98.2)	0.059	367 (96.8)	0.45
At least one RDT malaria positive during the 6 month follow-up	386 (66.8)	403 (70.2)	0.21	394 (67.9)	0.68	253 (66.2)	266 (70.2)	0.24	255 (67.3)	0.76
At least one IRA episode during the 6 month follow-up	325 (56.2)	312 (54.4)	0.52	297 (51.2)	0.087	230 (60.2)	222 (58.6)	0.65	203 (53.6)	0.064
At least one diarrhoe episode during the 6 month follow-up	314 (54.3)	334 (58.2)	0.19	341 (58.8)	0.13	214 (56.0)	218 (57.5)	0.68	222 (58.6)	0.48
At least one anemia episode during the 6 month follow-up	16 (2.8)	14 (2.4)	0.73	26 (4.5)	0.12	9 (2.4)	12 (3.2)	0.50	16 (4.2)	0.15

**Supplementary file 6: Characteristics of children who reached a MUAC $\geq$ 125mm one week only during the 6-month period in children admitted with MUAC $<$ 115mm or oedema (Intention-to-treat analysis)**

Variable	Priority Secondary objective (MUAC $<$ 115mm or oedema)		
	Standard, N = 12	OptiMA, N = 31	CompPAS, N = 29
Sex			
Female	5 (41.7)	9 (29.0)	12 (41.4)
Age at inclusion, months	10 (7, 15)	15 (9, 21)	10 (8, 15)
MUAC at inclusion, mm	110 (106, 111)	110 (105, 110)	109 (105, 112)
WHZ category at inclusion			
$<$ -3	5 (41.7)	20 (64.5)	14 (48.3)
$\geq$ -3/ $<$ -2	7 (58.3)	11 (35.5)	12 (41.4)
Hospitalized at least once	4 (33.3)	9 (29.0)	11 (37.9)
MUAC at 6 month post randomisation, mm	125 (125, 125)	125 (122, 125)	125 (122, 128)
MUAC category at 6 month post randomisation, mm			
[115-124]	2 (16.7)	9 (29.0)	8 (27.6)
$<$ 115 or oedema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
$\geq$ 125	10 (83.3)	22 (71.0)	20 (69.0)
Weight at 6 month post randomisation, kg	7 (6, 8)	7 (6, 8)	8 (7, 8)
Height at 6 month post randomisation, cm	67 (65, 72)	68 (66, 72)	68 (67, 72)
<b>Children discharge for non-response* to outpatient follow-up</b>			
Number of discharge for non-response* to outpatient follow-up	8 (66.7)	19 (61.3)	15 (51.7)
Median MUAC at discharge for non-response*, mm	122 (120, 122)	120 (117, 122)	121 (120, 122)
Delay of outpatient follow-up from inclusion to discharge for non response*	116 (110, 122)	122 (119, 128)	121 (116, 126)
Median amount of RUTF received, sachet	238 (210, 256)	227 (187, 248)	140 (133, 182)
Number of missed clinic visits	1 (0, 1)	1 (0, 2)	1 (0, 3)
Number of missed home visits	1 (0, 2)	0 (0, 0)	0 (0, 1)
<b>Children with discontinued follow-up</b>			
Number of children with discontinued trial	4 (33.3)	19 (38.7)	15 (48.3)
Place of visit when reaching the MUAC threshold at 125mm			
Health center	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (42.9)
Home visite	4 (100.0)	6 (50.0)	8 (57.1)
Time to reach the MUAC threshold at 125mm, weeks	26 (26, 26)	23 (9, 26)	19 (12, 26)
Median amount of RUTF received, sachet	132 (113, 170)	136 (98, 185)	91 (63, 140)
Number of missed clinic visits	4 (3, 4)	6 (4, 6)	4 (3, 7)
Number of missed home visits	2 (1, 2)	2 (0, 3)	0 (0, 1)
Distance from health center			
$<$ 10 km	1 (25.0)	4 (33.3)	7 (50.0)
$\geq$ 10 km	3 (75.0)	8 (66.7)	7 (50.0)

\*Children who did not meet the nutritional recovery criteria (MUAC $\geq$ 125mm and no oedema for two consecutive weeks, minimum of 4 weeks under supplementation, no fever) within a minimum of 16 weeks of outpatient follow-up.



## References

1. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF/WHO/World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2023 edition [Internet]. [cited 2023 Jun 28]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240073791>
2. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2013 Aug 3;382(9890):427-451. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X. Epub 2013 Jun 6. Erratum in: *Lancet*. 2013. 2013 Aug 3;382(9890):396.
3. Isanaka S, Andersen CT, Cousens S, Myatt M, Briend A, Krusevec J, et al. Improving estimates of the burden of severe wasting: analysis of secondary prevalence and incidence data from 352 sites. *BMJ Glob Health*. 2021 Mar;6(3):e004342.
4. Fore HH, Dongyu Q, Beasley DM, Ghebreyesus TA. Child malnutrition and COVID-19: the time to act is now. *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):517-518.
5. No wasted life. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://acutemalnutrition.org/fr/countries>
6. Isanaka S, Menzies NA, Sayyad J, Ayoola M, Grais RF, Doyon S. Cost analysis of the treatment of severe acute malnutrition in West Africa. *Matern Child Nutr*. 2017 Oct;13(4):e12398.
7. Binns P, Dale N, Hoq M, Banda C, Myatt M. Relationship between mid upper arm circumference and weight changes in children aged 6-59 months. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 2015;73:54.
8. Goossens S, Bekele Y, Yun O, Harzi G, Ouannes M, Shepherd S. Mid-upper arm circumference based nutrition programming: evidence for a new approach in regions with high burden of acute malnutrition. *PloS One*. 2012;7(11):e49320.
9. Rogers E, Myatt M, Woodhead S, Guerrero S, Alvarez JL. Coverage of community-based management of severe acute malnutrition programmes in twenty-one countries, 2012-2013. *PloS One*. 2015;10(6):e0128666.
10. Simplified-Approaches-Rapid-Evidence-Review.pdf [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.unicef.org/media/97006/file/Simplified-Approaches-Rapid-Evidence-Review.pdf>
11. Maust A, Koroma AS, Abla C, Molokwu N, Ryan KN, Singh L, et al. Severe and Moderate Acute Malnutrition Can Be Successfully Managed with an Integrated Protocol in Sierra Leone. *J Nutr*. 2015 Nov;145(11):2604-9.
12. Kangas ST, Salpéteur C, Nikiéma V, Talley L, Ritz C, Friis H, et al. Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: A randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. *PLoS Med*. 2019 Aug;16(8):e1002887.
13. Bailey J, Opondo C, Lelijveld N, Marron B, Onyo P, Musyoki EN, et al. A simplified, combined protocol versus standard treatment for acute malnutrition in children 6-59 months (ComPAS trial): A cluster-randomized controlled non-inferiority trial in Kenya and South Sudan. *PLoS Med*. 2020 Jul;17(7):e1003192.

15. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, et al. Simplifying and optimising the management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6-59 months in the Democratic Republic of the Congo (OptiMA-DRC): a non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2022 Apr;10(4):e510–20.
16. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, et al. Optimising the dosage of ready-to-use therapeutic food in children with uncomplicated severe acute malnutrition in the Democratic Republic of the Congo: a non-inferiority, randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2023 Apr;58:101878.
17. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Jul;37(4):460–81.
18. Nearly one million children under 5 in the central Sahel facing severe wasting in 2023 – UNICEF [Internet]. [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://www.unicef.org/wca/press-releases/nearly-one-million-children-under-5-central-sahel-facing-severe-wasting-2023-unicef>
19. Niger Ministry of Public Health. Protocol for the integrated management of acute malnutrition. 2016.
20. RAPPORT\_SMART\_Niger\_2020\_VF.pdf [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/nutrition/RAPPORT\\_SMART\\_Niger\\_2020\\_VF.pdf](https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/nutrition/RAPPORT_SMART_Niger_2020_VF.pdf)
21. Daures M, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, et al. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a 3 arms community-based individually randomised controlled trial in decentralised Niger. *Trials*. 2022 Jan 28;23(1):89.
22. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010 Jul;1(2):100-7.
23. Tripepi G, Chesnaye NC, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Intention to treat and per protocol analysis in clinical trials. *Nephrology (Carlton)*. 2020 Jul;25(7):513-517.
24. Phelan K, Seri B, Daures M, Yao C, Alitanou R, et al. Treatment outcomes and associated factors for hospitalization of children treated for acute malnutrition under the OptiMA simplified protocol: a prospective observational cohort in rural Niger. *Front Public Health*. 2023 Jul 5;11:1199036.
26. Njuguna RG, Berkley JA, Jemutai J. Cost and cost-effectiveness analysis of treatment for child undernutrition in low- and middle-income countries: A systematic review. *Wellcome Open Res*. 2020;5:62.
27. Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children [Internet]. [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241506328>
28. Mwangome MK, Berkley JA. The reliability of weight-for-length/height Z scores in children. *Matern Child Nutr*. 2014 Oct;10(4):474–80.
29. Stobaugh HC, Mayberry A, McGrath M, Bahwere P, Zagre NM, Manary MJ, et al. Relapse after severe acute malnutrition: A systematic literature review and secondary data analysis. *Matern Child Nutr*. 2019 Apr;15(2):e12702.

#### **II.4 Un nouvel enjeu : la non réponse au traitement de la malnutrition aiguë**

Dans le cadre de cette thèse et au sein du consortium CORAL, j'ai également travaillé sur une nouvelle problématique de la non réponse au traitement de la malnutrition aiguë. Cette catégorie de décharge est considérée comme un échec au traitement et définie par la non atteinte des critères de récupération ( $PB \geq 125$  mm et sans œdème pendant 2 semaines consécutives) durant le délai de participation dans les programmes opérationnels majoritairement définis entre 12 et 16 semaines maximum. Ce sujet est très peu décrit dans la littérature alors que ces enfants dans certains contextes représentent une proportion non négligeable des enfants admis dans les programmes de traitement de la MA. Par exemple, deux cohortes, au Malawi et au Niger, ont traité les enfants selon le protocole national en vigueur avec des paramètres différents fournissant une quantité d'ATPE de 175-200 kcal/kg/j tout au long de la récupération nutritionnelle (180,181). Binns *et al.* au Malawi ont rapporté des résultats anthropométriques avec un taux de récupération de 63%, 19% de non-répondants et 14% d'abandons (180). Isanaka *et al.* au Niger rapportent un taux de récupération de 64 % avec un  $PB \geq 125$  mm sans transfert à l'hôpital mais 35% des enfants avaient au moins un passage à l'hôpital pour faible gain de poids ou maladie (181). Dans l'essai pilote OptiMA Burkina Faso, la proportion de récupération anthropométrique chez les enfants admis avec un  $PB < 115$  mm était de 70%, avec 12% de non-répondants et 9% d'abandons, à la différence importante qu'OptiMA Burkina Faso réduisait le dosage en ATPE à 130 kcal/kg/jour en moyenne (182). Une étude pilote avait été mise en place dans le district sanitaire de Mirriah au Niger en préparation de l'essai OptiMA Niger, pour tester l'acceptabilité de la stratégie OptiMA et évaluer les résultats programmatiques en termes de récupération, abandon, non-réponse et décès (183). Chez les enfants les plus sévères admis avec un  $PB < 115$  mm, les résultats étaient peu satisfaisants avec 56,8% de récupération, expliqué notamment par un taux élevé de non répondants de 35,3%. La question de l'impact de la réduction du dosage dans cette population d'enfants vulnérables s'était alors posée et serait explorée dans l'essai OptiMA Niger où nous avons prévu d'évaluer le non infériorité des protocoles simplifiés en termes de récupération nutritionnelle chez les enfants admis avec un  $PB < 115$  mm ou des oedèmes. Cependant, dans l'essai pilote OptiMA Burkina Faso, des particularités avaient été observées chez les enfants classés comme non répondants : 68% étaient des filles versus 57% dans la cohorte globale, l'âge médian des non répondants était de 9,6 mois versus 15,7 mois au global et leur  $PB$  à l'admission était plus bas. Une de nos hypothèses était que la récupération chez ces enfants était influencée par des caractéristiques anthropométriques et démographiques spécifiques à l'admission et non par la quantité d'ATPE fournie.

Afin d'investiguer cette question, j'ai encadré le stage du Dr Jérémie Hien, lors de son master 2 « Santé Globale dans les Suds - Santé Mondiale » réalisé au sein d'ALIMA. Durant ce stage mené lors de la 1<sup>ère</sup> vague de COVID-19, il avait supervisé la mise en place d'une étude transversale menée auprès des enfants déchargés comme non répondants de l'étude pilote OptiMA mise en place dans le district sanitaire de Mirriah en préparation de l'essai clinique. L'objectif de cette étude était de décrire le statut vital et

l'évolution anthropométrique des enfants non répondants 6 mois après leur sortie du protocole OptiMA. Une analyse des facteurs associés à la non réponse sur les données de l'étude pilote OptiMA avait également été réalisée. A la suite de ce stage, nous avons continué à développer les analyses statistiques en collaboration avec le DR Jérémie Hien et nous avons co-écrit un article actuellement en cours de révision dans le journal *Frontier in Public Health*. J'ai par la suite continué à travailler étroitement avec Dr Jérémie Hien durant ma thèse puisqu'après son stage, il a occupé le poste de chef de projet national basé sur le site de l'essai OptiMA à Zinder au Niger. Après avoir obtenu la bourse de l'école doctorale, il est maintenant en première année de thèse au sein de CORAL sur le projet « Wakobo ti kodro » pour l'amélioration du suivi des femmes enceintes à risque grâce au renforcement de la collaboration entre les accoucheuses traditionnelles et les structures de santé par l'utilisation d'une application de téléphonie mobile.

**Factors associated with non-response  
and nutritional status of non-responders at 6-month post-discharge:  
a cohort study nested in a MUAC-based nutrition programme  
for acutely malnourished children in Mirriah, Niger**

Maguy Daures<sup>1</sup> †, Jérémie Hien<sup>2</sup> †, Cécile Cazes<sup>1</sup>, Rodrigue Alitanou<sup>2</sup>, Laure SAILLET<sup>1</sup>, Benjamin Séri<sup>3</sup>, Ahmad Ag Mohamed Aly<sup>2</sup>, Oumarou Maidadji<sup>4</sup>, Atté Sanoussi<sup>5</sup>, Aboubacar Mahamadou<sup>6</sup>, Mathias Altmann<sup>1</sup>, Kevin Phelan<sup>7</sup>, Renaud Becquet<sup>1</sup>, Susan Shepherd<sup>7</sup>.

1. National Institute for Health and Medical Research (INSERM) UMR 1219, Research Institute for Sustainable Development (IRD) EMR 271, Bordeaux Population Health Research Centre, University of Bordeaux, Bordeaux, France
2. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Niger
3. PRISME-CI ANRS|MIE Research Programme, University Hospital of Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire
4. Bien Etre de la Femme et de l'Enfant (BEFEN), Niamey, Niger
5. Ministry of Health, Nutrition Division, Niamey, Niger
6. High-Commission of the Nigériens Nourrissent les Nigériens (3N) Initiative, Niamey, Niger
7. The Alliance for International Medical Action (ALIMA), Dakar, Sénégal

† These authors contributed equally to this work and share first authorship

**Correspondence:** Maguy Daures (maguy.daures@coral.alima.ngo)

## Abstract

**Background:** In the treatment of acute malnutrition (AM), non-response is considered a treatment failure for not meeting recovery criteria within a therapeutic window of 12-16 weeks, but this category of children is misunderstood. As current research emphasizes ways to simplify and optimize treatment protocols, non-response emerges as a new issue to enhance program efficiency.

**Methods:** A prospective cohort study was conducted from 2019 to 2020 at two health centres in Mirriah, Niger among children aged 6-59 months with uncomplicated AM treated under the Optimising treatment for Acute Malnutrition (OptiMA) protocol. Children who did not meet recovery criteria by 12 weeks (mid-upper arm circumference (MUAC)  $\geq 125$  mm without oedema for two consecutive weeks) were classified as non-responders. Non-responders received a home visit six-months post-discharge. Logistic regression was used to analyse factors associated with NR compared with children who recovered.

**Results:** Of the 1,112 children enrolled, 909 recovered and 139 were NR, of which 127 (80.6%) had significant MUAC gain (mean: +9.6 mm, sd=5.1) at discharge. Girls (adjusted hazard ratio (aHR)=2.07, 95% CI 1.33-3.25), children <12 months of age (aHR=4.23, 95% CI 2.02-9.67), those with a MUAC <115 mm (aHR=11.1, 95% CI 7.23-17.4) or severe stunting (aHR=2.5, 1.38-4.83) at admission and a negative or flat MUAC trajectory between admission and week 4 (aHR = 4.66, 95% CI 2.54-9.13) were more likely to be NR. The nutritional status of NR had generally improved six months after discharge, but only 40% had achieved MUAC  $\geq 125$  mm.

**Conclusion:** As efforts to expand MUAC-based programming progress, adapting exit criterion and/or providing additional food supplementation with smaller daily ration for children with risk factors discussed here may help improve programme efficiency without adding to the cost of treatment.

**Keywords:** Acute malnutrition, Non response, failure to treatment, mid-upper arm circumference (MUAC), West Africa, children

## 1 Introduction

2 In 2020, acute malnutrition affected 49.5 million children aged 6 to 59 months worldwide, including  
3 16.6% with the severest form, (1), and contributed nearly to a quarter of all annual childhood deaths  
4 (2). A quarter of this global burden is in Africa, and the largest number of children on the continent  
5 affected by acute malnutrition, 5.1 million, live in West Africa (1). The World Health Organization  
6 (WHO) defines severe acute malnutrition (SAM) as mid-upper-arm circumference (MUAC) < 115 mm  
7 or weight for height Z-score (WHZ) < -3 or the presence of nutritional oedema, and moderate acute  
8 malnutrition (MAM) as MUAC between 115-124 mm or WHZ between -2 and -3 Z-score. In an effort to  
9 simplify management of acutely malnourished children, MUAC is becoming a stand-alone practical tool  
10 for all phases of nutrition programming from screening to admission, monitoring recovery, and  
11 determining discharge. Programmes using only MUAC and oedema as admission criteria have been  
12 expanding as evidence has accumulated that WHZ alone or in combination with MUAC does not offer  
13 a clear advantage over MUAC alone in identifying children at near-term risk of death (3), and that  
14 weight and MUAC gain track each other during treatment (4,5).

15  
16 Currently, malnutrition treatment protocols consider a child recovered when MUAC  $\geq 125$  mm and/or  
17 WHZ  $> -1.5$  in the absence of oedema for 2 consecutive weeks is achieved. Projects using only MUAC  
18 and oedema as admission criteria use the same discharge criteria except for WHZ. MUAC  $\geq 125$  mm at  
19 discharge has been shown to prolong treatment duration, lead to a higher weight gain, (6–8) and to  
20 reduce the risk of relapse (9,10). While younger and smaller children (<65 cm) showed greater  
21 proportional weight gain and longer length of stay, they are the most likely not to reach the 125 mm  
22 threshold within a therapeutic window of 12-16 weeks (7). Children treated for acute malnutrition who  
23 fail to reach MUAC  $\geq 125$  mm are thus classified as « Non-responders » at programme exit (with the  
24 other outcomes being recovery, death, default or transfer).

25 When outpatient treatment for acute malnutrition was first introduced in the early 2000s, programmes  
26 typically did not report data on non-response. As a result, non-response is poorly described in the  
27 literature, is often wrongly perceived as treatment failure, and little is known about factors associated  
28 with non-response. Non-response rates vary according to contexts or acute malnutrition treatment  
29 protocols in place and may become more operationally important as efforts to scale-up MUAC-based  
30 programmes progress (7,11–15). In a MUAC-based protocol in Malawi, 19% of children enrolled with  
31 a MUAC < 115mm were classified as non-responders after 16 weeks of supplementation (7). In Niger,  
32 22.7% of children admitted with MUAC < 120mm and 35.7% admitted with WHZ < -3 or MUAC < 115  
33 mm were classified as non-responders after 8 weeks of supplementation (13). The Combined Protocol  
34 for Acute Malnutrition Study (CompAS), a MUAC-based simplified protocol, found a non-response rate  
35 of 14.7% in the intervention arm and 13.7% in the standard arm after 16 weeks in Kenya and South  
36 Sudan (14). Meanwhile, a cohort study including 27,800 children under the CompAS protocol in Mali  
37 reported a non-response rate of less than 1% (15).

38 The Optimizing treatment for acute MALnutrition (OptiMA) strategy is a MUAC-based approach to  
39 simplify and optimise treatment of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months. The OptiMA  
40 strategy trains mothers to use MUAC bracelets to detect acute malnutrition in their children and  
41 targets treatment to those with MUAC < 125mm or oedema using one product – ready-to-use  
42 therapeutic food (RUTF) – at a gradually reduced dose based on a child's weight and MUAC status  
43 during treatment (16). This strategy has been successfully tested in a randomised controlled trial in the  
44 Democratic Republic of Congo (DRC) (16,17) and in a large-scale cohort study in Burkina Faso (18). A  
45 prospective cohort study including acutely malnourished children treated under this strategy was  
46 conducted in two health zones in rural Niger in preparation for a randomised controlled trial comparing  
47 the Nigerien national nutrition protocol to two simplified protocols (CompAS, OptiMA) (19,20). As part  
48 of this cohort in Niger, a post-discharge follow-up visit at home was conducted for children classified  
49 as non-responders. In this article, we report a secondary analysis of children treated under the OptiMA



50 protocol and aimed at identifying factors associated with non-response and at describing the  
51 nutritional status of children classified as non-responders six months after discharge from treatment.  
52

## 53 **Methods**

### 54 *Study design, setting and period*

55 An observational cohort study of children treated with the MUAC-based OptiMA nutrition strategy was  
56 conducted in two health facilities in the Mirriah district, in south-eastern Niger. Enrolment started in  
57 July 2019 and continued until November 2019, with weekly outpatient follow-up ending in January  
58 2020. Between April and June 2020, this cohort was extended for a subset of children classified as non-  
59 responders (defined below) at exit from treatment under OptiMA, with a home visit conducted at six  
60 months post-discharge.

61 The non-governmental organization « The Alliance for International Medical Action (ALIMA) » has  
62 supported the Ministry of Health since 2009 to provide both outpatient and inpatient medical and  
63 nutritional care to children < 5 years of age in the study area. The Zinder region is particularly affected  
64 by AM, with high prevalence of SAM and MAM in 2020, at 4.9% (95CI: 4.2-5.8) and 13.0% (95 CI: 11.7-  
65 14.5), respectively (21). Mirriah is one of the most populated districts in Niger, with an estimated  
66 population of 700,000 in 2019 with 20 health zones and a district hospital located in Mirriah town.

67 From 2015 to 2020, ALIMA also implemented a programme to prevent the occurrence of AM in 3 of  
68 the 20 health zones, by providing monthly nutritional supplementation (20 g/day of small quantity  
69 lipid-based nutrition supplements (SQ-LNS)) to all non-malnourished children aged 6-23 months of age.  
70 The OptiMA treatment protocol was implemented in one health zone where SQ-LNS was provided and  
71 in another where it was not.

### 72 *Eligibility criteria, treatment and follow-up, and discharge criteria in OptiMA strategy*

73 Children were considered eligible for inclusion in the OptiMA protocol if they were aged 6–59 months,  
74 had a MUAC<125 mm or bipedal oedema without medical complications, resided in either Gaffaty (no  
75 SQ-LNS provided) or Guirari (SQ-LNS provided) health zones, and had written informed consent from  
76 their legal guardian.

77 Children were followed at weekly consultation in health centre, where they underwent a clinical  
78 assessment including anthropometric measurements, and received a weekly RUTF ration according to  
79 the severity of their malnutrition. In contrast to the weight-based RUTF ration in the national  
80 programme, which is fixed at 150–200 kcal/kg per d (628–837 kJ/kg per day) for the course of  
81 treatment, the OptiMA RUTF ration was calibrated to the child's degree of wasting based on the  
82 combination of MUAC status and weight. This meant that the most severely malnourished children  
83 received more nutritional support, which was gradually reduced as the child's MUAC and weight  
84 increased. Children with MUAC < 115 mm or oedema received 150 kcal/ kg per d (732 kJ/kg per day)  
85 of RUTF. Children with MUAC 115–119 mm, either at admission or during the course of treatment,  
86 received 110 kcal/kg per day (523 kJ/kg per day) of RUTF, and children with MUAC≥ 120mm received  
87 75 kcal/kg per day (314 kJ/kg per day) of RUTF (with a minimum of one sachet per day) until discharge  
88 from the OptiMA strategy.

89 All other systematic treatments, clinical care and hospitalisation follow the national protocol  
90 recommendations (22). Amoxicillin 75 mg/kg/day was prescribed to all children included with MUAC <  
91 120 mm or oedema. All children received vitamin A, deworming with albendazole if older than 12  
92 months, rapid malaria test (RDT) on enrolment and at any time during their participation if clinical signs  
93 of malaria were detected, and treated with artesunate-based combination therapy when positive.

94 Recovery was defined as a MUAC ≥125 mm and no oedema for two consecutive weeks, a good clinical  
95 health and a minimum stay in the programme of four weeks. Non-response was defined differently for

96 children admitted with SAM or MAM, as failure to meet discharge criteria at 10 and 12 weeks,  
97 respectively. Children with MUAC <115 mm or WHZ <-3 after 10 weeks of treatment were transferred  
98 to the national standard protocol at week 11 and children with MUAC 115-124 and WHZ  $\geq$ -3 were  
99 discharged at week 12. Non-responders were systematically visited at home in order to evaluate their  
100 nutritional status at 6 months after exit from treatment.

#### 101 ***Study population***

102 This analysis includes children who either achieved recovery or were discharged as non-responders in  
103 the OptiMA protocol.

104 Non-responders were further divided into 2 two categories: "Treatment failure" for any child who did  
105 not gain or lost MUAC during the study period; "Slow response" for those who gained MUAC between  
106 enrolment and discharge, considering a measurement discrepancy of 2mm (23).

#### 107 ***Data collection***

108 During the weekly outpatient follow-up, socio-demographic, clinical, and anthropometric data were  
109 collected by MoH staff supervised by a project manager using the national programme's individual  
110 outpatient record. Staff involved in data collection had been trained on the study protocol prior to  
111 enrollment. The child's weight, MUAC, temperature, clinical symptoms and amount of RUTF ration  
112 were recorded at each weekly visit to the health centre. Length was measured at enrolment and once  
113 a month thereafter. Weight was measured to the nearest 100 g using a Salter scale, and length was  
114 measured to the nearest 0.5 cm using a height board with the child in a supine position (or standing if  
115 taller than 85 cm). MUAC was measured to the nearest mm using a MUAC bracelet demarcated in  
116 1mm increments. Whether a child had received SQ-LNS prior to enrolment was reported by the  
117 caregiver without specifying the duration of supplementation. Missed weekly visits were reported on  
118 the form. At each visit, supervisors ensured that the scales were correctly calibrated and that the  
119 MUAC bracelets and height boards were in good condition. All data collected were anonymised before  
120 being entered into a database created, managed and stored by the PACCI research programme in Côte  
121 d'Ivoire. Requests were sent to the study team in the field in Niger twice a month to correct any input  
122 errors: missing data, inconsistent data, aberrant data. An external monitoring visit was carried out by  
123 PACCI at both study sites in Niger.

124 During the home visit data collection among the non-responders, a team composed of a Community  
125 Health Worker (CHW) and a nurse supervised by the study project manager visited children at home  
126 to collect data on the nutritional status 6 months after their discharge from OptiMA protocol. A paper  
127 form was used and then entered in an anonymized database. Data on anthropometric characteristics,  
128 hospitalisation and outpatient health centre visits between OptiMA programme discharge and the  
129 home visit were collected. The same tools as described above were used to collect anthropometric  
130 data at home. Children who could not be seen after two home visits attempts were considered lost  
131 to follow-up.

#### 132 ***Data analysis***

133 We compared sociodemographic, nutritional and medical characteristics at enrolment and discharge  
134 between children classified as non-responders and those who recovered from the OptiMA programme.  
135 Anthropometric characteristics (MUAC, weight-for-height Z-score (WHZ), weight-for-age Z-score  
136 (WAZ) and height-for-age Z-score (HAZ)) were described at enrolment and discharge from the OptiMA  
137 programme and 6 months after discharge for children classified as non-responders. Anthropometric Z-  
138 scores were calculated using the WHO 2006 growth standards.

139 Continuous variables were described in terms of mean (standard deviation, sd) using independent  
140 samples t-test or Mann & Whitney test, depending on the expected conditions of use. Categorical

141 variables were described as frequencies and compared between included and excluded children, using  
142 the Chi<sup>2</sup> test or the Fisher exact test.

143 Logistic regression analysis to identify factors associated with non-response was performed using the  
144 RStudio “glm” package. Univariate analysis was performed by fitting a separate model for each  
145 covariate. Variables with a p-value ≤ 0.2 were included in the multivariate analysis. In addition, the  
146 association between continuous variables such as age, MUAC, WHZ, WAZ and HAZ was examined  
147 before building the statistical model. Variables with a correlation coefficient < 0.3 were included in the  
148 model. Multivariate analysis was performed using forward stepwise regression and variables with p-  
149 value < 0.05 were considered as statistically significant in the final model.

150 The “treatment failure” and “slow response” groups were compared in terms of socio-demographic,  
151 anthropometric and medical characteristics at enrolment and discharge from the OptiMA programme  
152 and 6 months after discharge for children classified as non-responders. The same tests were used as  
153 described above.

154 We also used mixed effects generalised additive models to fit and plot the means of the  
155 anthropometric parameters. The smooth terms in the model were represented by using penalised  
156 regression splines. Covariates included the randomisation treatment, interaction terms between  
157 randomisation treatment and time, adjusted on age and sex of the child at each visit. We plotted a  
158 95% confidence interval (95% CI) band around each curve to compare the groups.

159 All statistical analyses were performed using the RStudio software (RStudio, Inc.).

#### 160 ***Ethical statement***

161 The study was ethically approved by the Ethics Committee of Health Ministry of Niger (approval  
162 #018/2019/CNERS). Written informed consents (signature or fingerprint) were obtained from  
163 caregivers prior to enrolment for all children included in the study.

#### 164 **Results**

165 Of the 1,112 children included in the prospective cohort study from July to November 2019, 909  
166 (82.3%) recovered and 139 (12.6%) were classified as non-responders (**Figure 1**). Of the 139 children  
167 discharged as non-responders, 127 (91.4%) were seen at home six months after discharge (**Figure 1**).

168 Baseline characteristics of children included in this analysis *i.e.* discharged as non-responders and  
169 recovered on OptiMA are shown in **Table 1**. Compared to recovered kids, non-responders were more  
170 likely to be girls (61.9% - 53.8%, p=0.07) and younger (12.3 months, sd=5.6 vs 15.8 months, sd=6.8,  
171 p<0.001). While 83.3% of recovered children had no missed visit, this proportion was 51.1% for non-  
172 responders but, programme attendance was regular with only one missed visit for the majority of this  
173 group which is low in relation to program duration. Compared to recovered kids, non-responders were  
174 more likely to be hospitalised (51.1% vs. 8.8%, p<0.001), more likely to be RDT positive during follow-  
175 up (40.3% vs. 27.3%, p<0.001) and more likely to have either a loss or no gain in MUAC between  
176 admission and week 4 of treatment (89.9% vs. 73.0%, p<0.001). Recovered children received a median  
177 of 52 (IQR 43, 73) sachets of RUTF during a median duration of six weeks (IQR 4, 9) while non-  
178 responders received a median of 119 (IQR 104, 138) sachets during a median duration of 11 weeks  
179 (IQR 9, 11). As per the study protocol, children with SAM and MAM were discharged from the  
180 programme after 10.5 weeks (sd=1.0) and 11.3 weeks (sd=0.5) in median to be thereafter transferred  
181 to the national protocol, respectively.

182 Anthropometric characteristics at baseline, discharge and six months post-discharge are shown in  
183 **Table 2**. MUAC on admission was significantly lower in non-responders than in recovered children:  
184 110.3mm (sd=7.5) and 118.3mm (sd=4.2), respectively (p < 0.001). Approximately 70% of non-  
185 responders were admitted with a MUAC less than 115mm compared to 17.6 % of recovered. The mean

186 MUAC gain between admission and discharge showed that both recovered and non-responders had a  
187 significant MUAC gain with a greater improvement for the recovered (9.1mm, sd=4.2) than non-  
188 responders (6.9mm, sd=7.7). At discharge from the OptiMA protocol, almost 60% of non-responders  
189 achieved a WHZ>=-2. Multiple anthropometric deficits were more common in the non-responder  
190 category than in the recovered with 61.9% and 49.7% of severe stunting (p=0.008) and with 88.5% and  
191 69.6% of severe underweight (p<0.001), respectively.

192 Factors associated with non-response are shown in **Table 3**. Girls (adjusted hazard ratio (aHR) = 2.07,  
193 95% CI 1.33-3.25), children younger than 12 months (aHR = 4.23, 95% CI 2.02-9.67), those with a MUAC  
194 < 115 mm or oedema on admission (aHR = 11.1, 95% CI 7.23-17.4) or a HAZ<-3 Z-score (aHR = 2.5, 1.38-  
195 4.83), a negative or flat MUAC trajectory between admission and week 4 (aHR = 4.66, 95% CI 2.54-  
196 9.13) and those with a negative appetite test during follow-up (aHR = 3.42, 95% CI 1.17-9.62) were  
197 more likely to be discharged as non-responders. Children who received SQ-LNS prior to treatment with  
198 RUTF were less likely to be discharged than non-responders (aHR = 0.49, 95% CI 0.30-0.77).

199 Of the 139 children discharged as non-responders (**Table 4**), 80.6% were defined as having a slow  
200 response, with a mean MUAC gain of 9.6 mm (sd=5.1) during the outpatient treatment period. The  
201 remaining children (19.4%) were identified as treatment failures because they had an average MUAC  
202 loss of -4.2 mm (sd=5.1) during the treatment period. The mean MUAC at baseline was significantly  
203 lower in the children classified as slow responders than in the treatment failure group at 108.6 mm  
204 (sd=7.0) and 117.6 mm (sd=5.0), respectively (p < 0.001). Children classified as slow responders also  
205 had worse anthropometric co-deficits at enrolment, while the treatment failure group were more likely  
206 to be hospitalised (74.1% - 45.5%, p=0.008). Factors associated with slow response were similar to  
207 those described above for non-responders (supplementary file 1).

208 Growth curves adjusted for age and sex (**Figure 2**) showed that the trajectories of anthropometric  
209 criteria were different for the three groups from enrolment. The treatment failure group started with  
210 similar anthropometric criteria compared to the recovered children, but their weight and MUAC  
211 decreased dramatically during outpatient follow-up, whereas the "slow responders" started with lower  
212 MUAC and weight and then improved more slowly than the recovered children.

213 Six months after discharge from the OptiMA programme, the mean MUAC of non-responders  
214 increased from 117.2mm (5.6) to 121.0mm (sd=8.5), 20.5% of them still had a MUAC<115mm and  
215 39.5% reached the MUAC threshold of 125mm (**Table 2**). At six months after discharge, 66.4% and  
216 61.6% of non-responders were still severely stunted and severely underweight, respectively. The mean  
217 MUAC gain 6 month after exit for both the slow response and treatment failure groups had generally  
218 improved, but in both groups around 60% of children still had a MUAC <125mm 6 months after  
219 discharge from the OptiMA programme (**Table 4**). Three (2.4%) deaths were recorded among the non-  
220 responders including two in the treatment failure group.

221

## 222 Discussion

223 To the best of our knowledge, this is the first description of African children who fail to meet discharge  
224 criteria at the end of acute malnutrition treatment despite regular programme attendance. In this  
225 cohort, children who failed to achieve a MUAC  $\geq$  125 mm for two consecutive weeks were divided into  
226 two distinct groups: those whose rate of MUAC gain was similar to those who recovered (9.6 mm,  
227 sd=5.1 vs 9.1 mm, sd=4.2) and those whose MUAC gain was flat or negative. The vast majority (80.6%)  
228 were in first group, the slow responders. They started with a lower MUAC on admission and failed to  
229 reach the discharge threshold within the allocated treatment period. The second group, treatment  
230 failures, had a higher MUAC on admission but their anthropometric measurements declined during  
231 follow-up and they were much more likely to be hospitalised, suggesting that acute malnutrition in  
232 these cases was associated with acute and/or chronic illness. Children younger than 12 months, girls,  
233 children with a low MUAC (<115 mm) or severe stunting at enrolment, and a flat or negative MUAC  
234 trajectory between admission and week 4 of treatment were found to be at higher risk of non-

235 response, whereas receiving SQ-LNS prior to being treated with RUTF was found as to be protective  
236 against non-response. The nutritional status of both categories of non-responders had generally  
237 improved six months after leaving the programme, but about 60% of these children still had a MUAC  
238 <125 mm.

239 This analysis provides two important findings. First, close monitoring of the response to treatment  
240 during the first few weeks of treatment is crucial. Children with a flat or negative MUAC trajectory  
241 during this period require careful evaluation for comorbidities or undiagnosed underlying illnesses (*i.e.*  
242 sickle cell disease, tuberculosis) (24). Second, a significant proportion of children who are monitored  
243 may not reach recovery criteria but nevertheless respond to treatment albeit with slower growth  
244 trajectories. These children likely require more sustained nutritional support to achieve and maintain  
245 healthy growth. In this light, the term 'non-response' in a MUAC-based programme might more  
246 usefully be redefined as acute malnutrition secondary to acute or chronic illness for the former group  
247 and 'slow responders' for the latter.

248 The 'slow responders' had an average WHZ at discharge of -1.5 (sd=1.2), meaning that although they  
249 were still acutely malnourished by MUAC, they had reached the WHZ criterion for recovery. This is  
250 explained by the high prevalence of severe stunting in this group, thus these children are still  
251 considered at high risk of mortality with low weight for age (25,26) and should benefit from sustained  
252 nutritional support until MUAC is >125 mm and/or WAZ is >-2. Routine supplementation with SQ-LNS  
253 between 6 to 23 months has a strong evidence base, including significant relative risk reductions in  
254 stunting, wasting, anaemia, and mortality, as well as improved motor skills and cognitive development  
255 (27–29). Supplementation with a smaller daily ration such as SQ-LNS (120 kcal/day) for 6 to 12 months  
256 after a minimum of 4-6 weeks of intensive treatment with RUTF, may be appropriate for these children,  
257 particularly as it was shown to protect against non-response if received prior to treatment (20).

258 Children at higher risk of slow response can be easily identified on admission. Multivariate analysis  
259 showed that girls under 12 months with severe stunting and a MUAC < 115 mm were at highest risk.  
260 These findings are consistent with the limitations of the current MUAC threshold of 125 mm, as  
261 previously described for younger and smaller children with a low MUAC at admission who have not  
262 achieved a MUAC of 125 mm within a specified timeframe (7). Children who meet these criteria and  
263 who have gained 10 mm MUAC in the acute malnutrition treatment programme, regardless of their  
264 absolute MUAC value, would be candidates for transition to a longer-term programme to provide a  
265 smaller daily ration such as SQ-LNS (120 kcal/day) over a longer period of time. This would be relatively  
266 easy to implement and would avoid the need for children to be supplemented with more expensive  
267 RUTF for long periods of time. MUAC for age could also be considered, but several studies have shown  
268 that the power of MUAC to predict mortality is independent of age, even in the youngest children (<1  
269 year) (30,31).

270 The smaller treatment failure group (19.4%) could be considered as true treatment failures, as they  
271 did not show any MUAC improvement during treatment. Those children even lost an average of 4.2  
272 mm over the 10-12 weeks of supplementation. This was despite the fact that these children had a  
273 better nutritional status upon admission than those classified here as slow responders, with a MUAC  
274 at admission of 117 mm versus 108 mm. This group of children had more hospitalisations (74.1%) than  
275 slow responders (45.5%), suggesting that the treatment failure group may have been affected by more  
276 illness episodes during their treatment. Comorbidities were not recorded in this study but our  
277 hypothesis is consistent with a recent study showing that episodes of acute respiratory infection,  
278 diarrhoea and malaria were associated with non-response (32). Further clinical investigations such as  
279 tuberculosis or sickle cell disease should also be considered.

280 Six months after programme exit, the nutritional status of non-responders, both "slow responders"  
281 and "treatment failures", had generally improved, but only 40% achieved a MUAC > 125 mm 6 months  
282 after exit from treatment under the OptiMA protocol. Niger routinely records some of the worst  
283 demographic, economic and health indicators in the world, with high levels of food insecurity (33),

284 which may partly explain the weak improvement in nutritional status six months after stopping  
285 treatment. Consequently, this finding supports the transition of the 'slow responders' to a longer-term  
286 nutrition programme.

287 This study is limited by the lack of documentation of case management after discharge from the  
288 OptiMA programme, so it is uncertain whether non-responders received additional RUTF between  
289 discharge and community follow-up six months later. Whether a child had received SQ-LNS prior to the  
290 index acute malnutrition episode was simply reported by the caregiver without specifying how much  
291 was received or for how long, so we were unable to explore any association between the amount of  
292 SQ-LNS received prior to treatment and the protection against non-response. There is a need for more  
293 powerful analysis using growth trajectories to confirm the group of children defined as 'slow  
294 responders' and 'treatment failures' in this study, and to evaluate a MUAC gain threshold that could  
295 be used to transfer children into a long-term supplementation programme as proposed here.

296

### 297 **Conclusions**

298 Refining the definition of the 'non-responder' category is likely to become more operationally  
299 important as efforts to scale up MUAC-based programmes continue. Our analysis re-emphasises the  
300 importance of rapid hospital referral for children who do not gain MUAC in the first few weeks of  
301 treatment and who require intensive medical care. However, the vast majority of children who do not  
302 meet recovery criteria despite programme attendance do improve their nutritional status significantly,  
303 but with a growth trajectory that precludes them from achieving recovery within a reasonable  
304 timeframe of therapeutic feeding. A MUAC recovery threshold of 125 mm is unlikely to be realistic for  
305 stunted young girls with low MUAC. An alternative criterion, such as raw MUAC gain, could be a  
306 relevant and operational criterion for transitioning these children at highest risk of mortality to a  
307 longer-term feeding programme. The poor nutritional status six months after discharge also reinforces  
308 the need to provide nutritional support at lower levels and for longer periods of time in such a context  
309 as Niger.

## **Acknowledgment**

We thank the caregivers and children who participated in the study. We also thank the ALIMA operational team in Niger who managed the trial and the nutrition program on a day-to-day basis. We thank the Ministry of Health of Niger. This study was developed as part of the Clinical and Operational Research Alliance (CORAL). The aim of this research platform is to develop high-quality innovative and transformative research programs through a partnership between scientists from the research institute INSERM (Institut National de la Santé et la Recherche Médicale, Bordeaux, France, and Abidjan, Côte d'Ivoire) and the humanitarian organization ALIMA (Paris, France, and Dakar, Senegal), primarily on improving maternal and child health outcomes. The CORAL research platform meets annually with an external scientific advisory board to review projects and strategic orientation. We also thank Valérie Journot (INSERM UMR 1219, Bordeaux, France) for advising the study team on the trial methodology, and Aurélie Beuscart and Sophie Karcher (INSERM UMR 1219, Bordeaux, France) for advising the study team on data management and information technology procedures.

## **Funding**

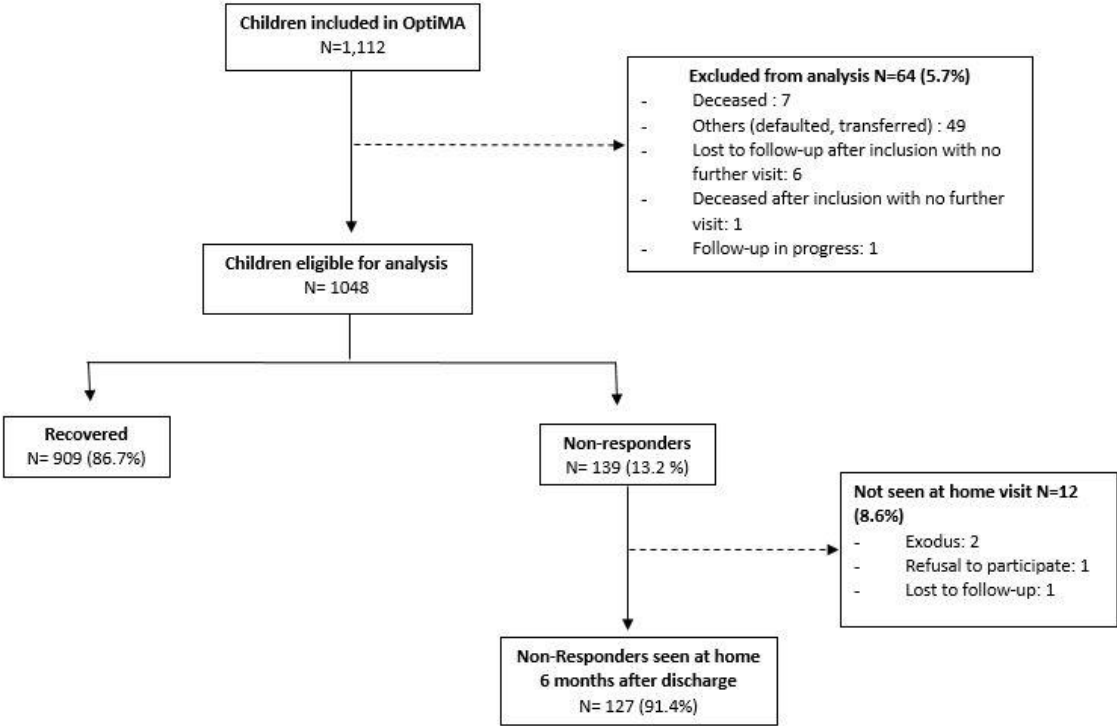
This study was primarily funded by the European Commission through the European Civil Protection and Humanitarian Aid Operations (ECHO, Brussels, Belgium). This Article covers humanitarian aid activities implemented with the financial assistance of the EU. The views expressed herein should not be taken, in any way, to reflect the official opinion of the EU, and the European Commission is not responsible for any use that might be made of the information it contains. UNICEF provided the ready-to-use therapeutic food (RUTF) for the study.

## **Author contributions**

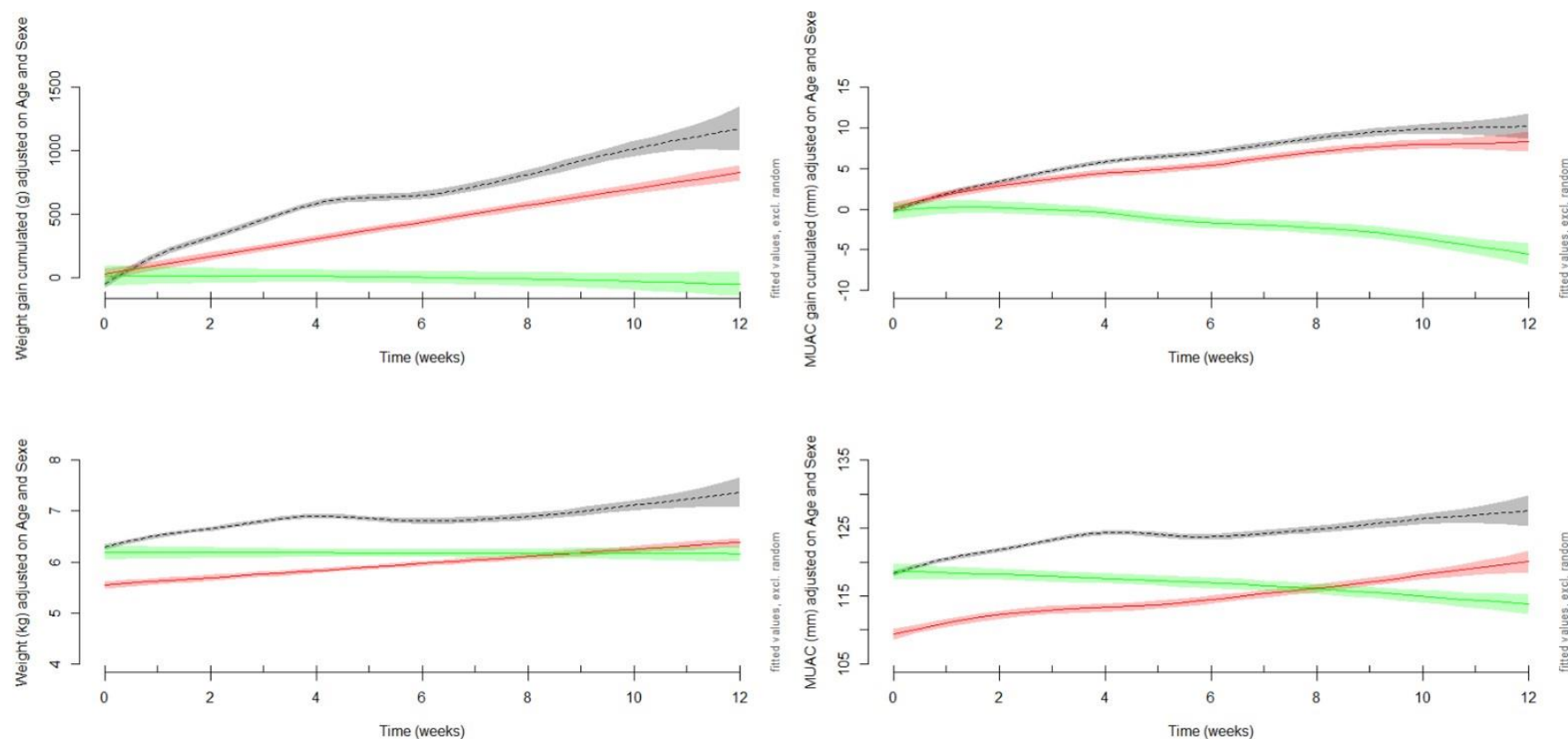
SS, KP, MD and JH designed the study methodology and wrote the protocol. RA, JH, AA, OM, AS, and AM coordinated the study teams and Ministry of Health of Niger staff working in the trial. BS, RA, JH, AA and OM organized and supervised data collection. BS, JH, KP, MD, LS, SS and MA developed the statistical analysis strategy. JH and MD performed the statistical analysis and all other author interpreted the results. MD and JH wrote the first draft of the manuscript with substantial inputs from LS, SS, MA and CC. KP, SS, and RB were primarily responsible for the final content of the manuscript. MD, JH, CC, RA, LS, BS, AA, OM, AS, AM, MA, KP, RB and SS critically reviewed the first draft and made substantial writing contributions to the development of the final manuscript and had full access to all the data in the study. KP, SS, and RB had final responsibility for the decision to submit the manuscript for publication. All authors contributed to the article and approved the submitted version.



**Figure 1:** Flowchart of children included in the secondary analysis of non-response, Mirriah District, Niger.



**Figure 2:** Modelled adjusted weekly means of MUAC and weight gain, and cumulative MUAC and weight gain during outpatient follow-up by recovered (n=909), partial response (n=112) and treatment failure groups (n=27).



Recovered children defined by reaching a MUAC $\geq$ 125mm and no oedema for two consecutive weeks, a minimum of 4 weeks under treatment and no fever. The "treatment failure" includes any child who failed to gain or lost MUAC over the study period. The "slow response" includes those who gained more than 2 mm of MUAC between admission and discharge.

**Table 1:** Demographic, nutritional and medical characteristics of children discharged as non-responders and recovered under OptiMA protocol, Mirriah district, Niger (n=1,048).

	Overall		Non-responders		Recovered		<i>p-value</i>
	1,048		n= 139		n=909		
	n	% or median (IQR)	n	% or median (IQR)	n	% or median (IQR)	
<b>Demographic Characteristics at admission</b>							
Female	575	54.9	86	61.9	489	53.8	0.07
Age in month		14 (10, 20)		11 (8, 15)		14 (10, 20)	< 0.001
Age categories, months							
6-11	468	44.7	92	66.2	376	41.4	< 0.001
12-23	425	40.6	37	26.6	388	42.7	
≥ 24	155	14.8	10	7.2	145	16	
<b>Nutritional characteristics at admission</b>							
Breastfed	707	67.5	115	82.7	592	65.1	< 0.001
Received SQ-LNS prior to the index malnutrition episode	415	39.6	36	25.9	379	41.7	< 0.001
<b>Follow-up characteristics</b>							
Median amount of RUTF received, sachets	1048	56 (44,86)	139	119 (104, 138)	909	52 (43,73)	< 0.001
Median length of RUTF treatment, days	1048	6 (4,9)	139	11 (9,11)	909	6 (4,9)	<0.001
Number of missing visits during the follow-up							
no missing visit	828	79.0	71	51.1	757	83.3	< 0.001
one missing visit	149	14.2	40	28.8	109	12.0	
at least 2 missing visits	71	6.8	28	20.1	43	4.7	

SMC received at least once during the follow-up	748	71.4	110	79.1	638	70.2	0.03
<b>Clinical characteristics</b>							
Positive Malaria RDT at admission	154	14.7	14	10.1	140	15.4	< 0.001
Positive Malaria RDT during the follow-up	286	27.3	56	40.3	240	27.3	< 0.001
Weight loss or stagnation at least once in the first month	680	64.9	109	78.4	571	62.8	< 0.001
MUAC loss or stagnation at least once in the first month	789	75.3	125	89.9	664	73	< 0.001
Negative appetite test at least once during the follow-up	22	2.1	9	6.5	9	1.4	< 0.001
Fever (T>38°C) at least once during the follow-up	169	16.1	28	20.1	141	15.5	0.2
<b>Hospitalization</b>							
Children hospitalized at least once	151	14.4	71	51.1	80	8.8	< 0.001
Main diagnosis : Stagnant or loss weight	60	41.7	29	40.8	31	42.5	0.8
Malaria	55	36.4	25	35.2	30	37.5	0.8
Length of hospitalization, days	151	4(3.0,5.0)	71	4(3.0,5.0)	80	4(3.0,5.0)	0.3

MUAC: Mid-upper arm circumference. RUTF: Ready-to-use therapeutic food. SQ-LNS: small quantity lipid-based nutritional supplement. RDT: rapid diagnostic test. SMC: Seasonal malaria chemoprevention.

**Table 2 : Anthropometric characteristics of children at admission and discharge under OptiMA protocol and 6 months post-dicharge for non-responders, Mirriah district, Niger (n=1,048).**

	Overall		Non-responders		Recovered		<i>p-value</i>
	1,048		n= 139		n=909		
	n	% or mean (Sd)	n	% or mean (Sd)	n	% or mean (Sd)	
<b>MUAC characteristics at admission, discharge and 6 months post-discharge</b>							
MUAC at admission, mean(sd)		117.2 (5.5)		110.3 (7.5)		118.3 (4.2)	< 0.001
MUAC <115mm at admission	256	24.4	98	70.5	158	17.4	< 0.001
Oedema (+, ++)	10	1.0	1	0.7	9	1.0	< 0.001
MUAC at discharged, mean (sd)		126 (4.6)		117.2 (5.6)		127.4 (2.4)	< 0.001
MUAC < 115 mm at discharge	25	2.4	25	18.0	0	0	< 0.001
Average MUAC gain during OptiMA program (mm)		8.8 (4.9)		6.9 (7.7)		9.1 (4.2)	< 0.001
MUAC at 6 months post-discharge, mean(sd)*	-			121 (8.6)	-	-	-
MUAC <115mm at 6 months post-discharge *	-	-	25	20.5	-	-	-
MUAC >= 125mm at 6 months post-discharge *	-	-	49	39.5	-	-	-
MUAC gain at 6 months after exit program*				3.6 (8.4)	-	-	-
<b>WHZ characteristics at admission. discharge and 6 months post-discharge</b>							
WHZ at admission, mean (sd)		-2.6 (0.8)		-3.0 (1.0)		-2.5(0.8)	< 0.001
WHZ <-3 at admission	316	30.2	71	51.1	245	27.0	< 0.001
WHZ at discharge, mean (sd)	-	-1.1 (0.9)		-1.7 (1.2)		-0.9(0.8)	< 0.001
WHZ <-3 at discharge	23	2.2	18	12.9	5	0.6	< 0.001
WHZ >= - 2 at discharge	904	86.3	83	59.5	821	90.3	< 0.001
WHZ at 6 months post-discharge, mean(sd)*	-	-		-2 (1.1)	-	-	-
WHZ <-3 at 6 months post-discharge *	-	-	21	16.8	-	-	-

<b>HAZ characteristics at admission, discharge and 6 months post-discharge</b>							
HAZ at admission, mean(sd)		-3 (1.3)		-3.4 (1.4)		-3.0 (1.3)	< 0.001
HAZ <-3 at admission	538	51.3	86	61.9	452	49.7	< 0.008
HAZ at discharge, mean (sd)		-3.6 (1.4)		-4.6 (1.2)		-3.5 (1.4)	< 0.001
HAZ <-3 at discharge	699	66.7	126	90.0	573	63.0	< 0.001
HAZ at 6 months post-discharge, mean(sd)*	-	-		-3.5(1.3)	-	-	
HAZ <-3 at 6 months post-discharge *	-	-	83	66.4	-	-	
<b>WAZ characteristics at admission, discharge and 6 months post-discharge</b>							
WAZ at admission, mean(sd)		-3.5 (0.8)		-4.1 (1.0)		-3.4 (0.8)	< 0.001
WAZ <-3 at admission	747	71.3	123	88.5	624	68.6	< 0.001
WAZ at discharge, mean (sd)		-2.8 (1.0)		-3.9 (0.8)		-2.6 (0.9)	< 0.001
WAZ <-3 at discharge	450	42.9	125	89.9	14	10.1	< 0.001
WAZ at 6 months post-discharge, mean(sd)*	-	-		-3.3 (1)	-	-	
WAZ <-3 at 6 months post-discharge *	-	-	77	61.6	-	-	

\* 3 children died 6 months after discharge .HAZ : Height for age Z-score. MUAC: Mid-uppe arm circumference. WAZ: Weight for age Z-score/ WHZ: Weight for height Z-score.

**Table 3:** Factors associated with non-response of acute malnutrition treatment under OptiMA protocol, Mirriah district, Niger (N=1,048)

Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	p-value	aHR	95%CI	p-value
<b>Demographic characteristics</b>						
<b>Sex</b>						
Male	1			1		
Female	1.39	0.97- 2.02	0.076	2.07	1.33-3.25	0.001
<b>Age categories (months)</b>						
≥ 24	1		<0.001	1		<0.001
6-11	3.55	1.88- 7.44	<0.001	4.23	2.02-9.67	0.001
12-23	1.38	0.70- 3.00	0.4	1.7	0.79- 3.94	0.2
<b>Anthropometric characteristics</b>						
<b>MUAC categories</b>						
≥ 115 mm	1			1		
< 115 mm or oedema	11.2	7.54-16.9	<0.001	11.1	7.23-17.4	<0.001
<b>HAZ, categories</b>						
≥ -2 Zscore	1		<0.001	1		
< - 3 Zscore	1.83	1.12-3.10	<0.001	2.5	1.38-4.83	0.003
≥- 3 and <-2 Zscore	1.21	0.68, 2.18	0.5	1.3	0.69-2.64	0.4
<b>WHZ, categories</b>						
≥ -2 Zscore	1		<0.001			
< - 3 Zscore	3.14	1.85, 5.59	<0.001	-	-	-
≥- 3 and <-2 Zscore	1.15	0.67, 2.08	0.6	-	-	-
<b>WAZ, categories</b>						
≥ -2 Zscore	1					
< - 3 Zscore	7.88	1.69,141.0	0.042	-	-	-
≥- 3 and <-2 Zscore	2.45	0.48,44.9	0.4	-	-	-
<b>Nutritional characteristics</b>						
<b>Breastfed</b>						
No	1					
Yes	2.57	1.65- 4.15	<0.001	-	-	-
<b>Received SQ-LNS</b>						
No	1			1		
Yes	0.49	0.32- 0.72	<0.001	0.49	0.30-0.77	0.003
<b>Medical characteristics</b>						
<b>SMC received at least once during follow-up</b>						
No	1					
Yes	1.61	1.06- 2.52	0.031	-	-	-
<b>Weight loss or stagnation weight at least once in the first month</b>						
No	1					
Yes	2.15	1.42- 3.34	<0.001	-	-	-
<b>MUAC loss or stagnation at least once in the first month</b>						
No	1			1		
Yes	3.29	1.92- 6.09	<0.001	4.66	2.54-9.13	<0.001



**Negative appetite test at least once during the follow-up**

No					1		
Yes	4.77	1.93-11.3	<0.001	3.42	1.17-9.62	0.021	

**Fever (T>38°C) at least once during the follow-up**

No	1						
Yes	1.37	0.86- 2.13	0.2	-	-	-	

Number in dataframe = 1048, Number in model = 1048, Missing = 0, AIC = 608, C-statistic = 0.856, H&L = Chi-sq(8) 4.98 (p=0.759)

**Table 4:** Socio-demographic, anthropometric and medical characteristics of Non-responders according to their MUAC evolution under the OptiMA protocol, Mirriah district, Niger (n=139).

	Treatment Failure		Slow response		p-value
	n= 27		n= 112		
	n	% or mean (Sd) or median (IQR)	n	% or mean (Sd) or median (IQR)	
<b>Demographic Characteristics</b>					
Female	19	70.4	67	59.8	0.3
Age in month, median (IQR)		9 (8, 13)		11 (8, 16)	<0.001
Age categories (months)					
6-11	18	66.7	74	66.1	0.8
12-23	8	29.6	29	25.9	
≥ 24	1	3.7	9	8.0	
<b>Anthropometric characteristics at admission, discharge and 6 months post-discharge</b>					
<b>MUAC characteristics</b>					
MUAC at admission, mean(sd)		117.6 (5)		108.6(7)	<0.001
MUAC <115mm at admission	7	25.9		91	<0.001
Oedema (+, ++)	0	0	1	0.9	1
MUAC at discharge, mean(sd)		113.4 (7.3)		118.1 (4.7)	<0.001
MUAC <115mm at discharge (mm)	10	37.0	15	13.4	0.004
Average MUAC gain during OptiMA program (mm)		- 4.2 (5.1)		9.6 (5.1)	<0.001
MUAC at 6 months post-discharge *		123.1 (8.4)		120.6 (8.6)	0.3
MUAC <115mm at 6 months post-discharge *	4	17.4	21	21.6	0.7
MUAC ≥125mm at 6 months post-discharge *	10	43.5	39	38.2	0.6
MUAC gain at 6 months post-discharge *		8.8 (9.2)		2.5 (7.9)	0.001
<b>Other anthropometric characteristics</b>					
WHZ at admission, mean(sd)		-2.48 (0.7)		-3.2 (1)	<0.01
WHZ at discharge, mean(sd)		-2.6 (1.2)		-1.5 (1.2)	0.0012
WHZ at 6 months post-discharge, mean(sd)		-2.1 (0.8)		-2.0 (1.1)	0.8
HAZ, mean(sd) at admission		-2.7 (1.2)		-3.6 (1.5)	<0.01
HAZ at discharge, mean(sd)		-4.3 (1.3)		-4.7 (1.2)	0.2
HAZ at 6 months post-discharge, mean(sd)		-3.5 (1.4)		-3.5 (1.2)	0.8
WAZ, mean(sd) at admission		-3.4 (0.7)		-4.2 (0.8)	<0.001
WAZ at discharge, mean(sd)		-4.2 (0.7)		-3.8 (0.7)	0.018
WAZ at 6 months post-discharge, mean(sd)					

<b>Nutritional characteristics</b>					
Breastfed	23	85.2	92	82.1	0.9
Received SQ-LNS	7	25.9	29	25.9	1
<b>Follow-up characteristics</b>					
Median amount of RUTF received, sachets	27	103 (93,130)	112	122 (109,139)	<0.001
Median length of RUTF treatment, weeks	27	11 (11,12)	112	10 (9,11)	<0.001
Number of missing visit during the follow-up					
No missing visit	13	48.1	58	51.8	0.4
one missing visit	6	22.2	34	30.4	
at least 2 missing visits	8	29.6	20	17.9	
SMC received at least once during the follow-up	25	92.6	85	75.9	0.06
<b>Clinical characteristics</b>					
Children hospitalized during the follow-up	20	74.1	51	45.5	0.008
RDT + at admission	0	0	14	12.5	<0.001
RDT + during follow-up	7	25.9	49	43.8	0.09
Weight loss or stagnation weight at least once in the first month	24	88.9	85	75.9	0.1
MUAC loss or stagnation at least once in the first month	25	92.6	100	89.3	0.9
Negative appetite test at least once during the follow-up	2	7.4	7	6.2	0.7
Fever (T>38°C) at least once during the follow-up	8	29.6	20	17.9	0.2

\* 3 children died during the 6 months after discharge. HAZ : Height for age Z-score. MUAC : Mid-uppe arm circumference. RUTF : Ready-to-use therapeutic food. SQ-LNS : small quantity lipid-based nutritional supplement. RDT : rapid diagnostic test. SMC: Seasonal malaria chemoprevention. WAZ : Weight for age Z-score/ WHZ : Weight for height Z-score

## References

1. Levels and trends in child malnutrition: UNICEF/WHO/The World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2021 edition [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240025257>
2. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet Lond Engl*. 2013 Aug 3;382(9890):427–51.
3. Briend A, Maire B, Fontaine O, Garenne M. Mid-upper arm circumference and weight-for-height to identify high-risk malnourished under-five children. *Matern Child Nutr*. 2012 Jan;8(1):130–3.
4. Binns P, Dale N, Hoq M, Banda C, Myatt M. Relationship between mid upper arm circumference and weight changes in children aged 6-59 months. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 2015;73:54.
5. Burza S, Mahajan R, Marino E, Sunyoto T, Shandilya C, Tabrez M, et al. Community-based management of severe acute malnutrition in India: new evidence from Bihar. *Am J Clin Nutr*. 2015 Apr;101(4):847–59.
6. Dale NM, Myatt M, Prudhon C, Briend A. Using mid-upper arm circumference to end treatment of severe acute malnutrition leads to higher weight gains in the most malnourished children. *PLoS One*. 2013;8(2):e55404.
7. Binns PJ, Dale NM, Banda T, Banda C, Shaba B, Myatt M. Safety and practicability of using mid-upper arm circumference as a discharge criterion in community based management of severe acute malnutrition in children aged 6 to 59 months programmes. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 2016;74:24.
8. Isanaka S, Hanson KE, Frison S, Andersen CT, Cohuet S, Grais RF. MUAC as the sole discharge criterion from community-based management of severe acute malnutrition in Burkina Faso. *Matern Child Nutr*. 2019 Apr;15(2):e12688.
9. Somassè YE, Dramaix M, Bahwere P, Donnen P. Relapses from acute malnutrition and related factors in a community-based management programme in Burkina Faso. *Matern Child Nutr*. 2016 Oct;12(4):908–17.
10. Stobaugh HC, Mayberry A, McGrath M, Bahwere P, Zagre NM, Manary MJ, et al. Relapse after severe acute malnutrition: A systematic literature review and secondary data analysis. *Matern Child Nutr*. 2019 Apr;15(2):e12702.
11. Linneman Z, Matilsky D, Ndekha M, Manary MJ, Maleta K, Manary MJ. A large-scale operational study of home-based therapy with ready-to-use therapeutic food in childhood malnutrition in Malawi. *Matern Child Nutr*. 2007 Jul;3(3):206–15.
12. Aguayo VM, Badgaiyan N, Qadir SS, Bugti AN, Alam MM, Nishtar N, et al. Community management of acute malnutrition (CMAM) programme in Pakistan effectively treats children with uncomplicated severe wasting. *Matern Child Nutr*. 2018 Nov;14 Suppl 4(Suppl 4):e12623.
13. Garba S, Salou H, Nackers F, Ayoub A, Escruela M, Guindo O, et al. A feasibility study using mid-upper arm circumference as the sole anthropometric criterion for admission and discharge in the outpatient treatment for severe acute malnutrition. *BMC Nutr*. 2021 Aug 12;7(1):47.

14. Bailey J, Opondo C, Lelijveld N, Marron B, Onyo P, Musyoki EN, et al. A simplified, combined protocol versus standard treatment for acute malnutrition in children 6-59 months (ComPAS trial): A cluster-randomized controlled non-inferiority trial in Kenya and South Sudan. *PLoS Med.* 2020 Jul;17(7):e1003192.
15. Kangas ST, Marron B, Tausanovitch Z, Radin E, Andrianarisoa J, Dembele S, et al. Effectiveness of Acute Malnutrition Treatment at Health Center and Community Levels with a Simplified, Combined Protocol in Mali: An Observational Cohort Study. *Nutrients.* 2022 Nov 21;14(22):4923.
16. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, et al. Simplifying and optimising the management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6-59 months in the Democratic Republic of the Congo (OptiMA-DRC): a non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2022 Apr;10(4):e510–20.
17. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, et al. Optimising the dosage of ready-to-use therapeutic food in children with uncomplicated severe acute malnutrition in the Democratic Republic of the Congo: a non-inferiority, randomised controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2023 Apr;58:101878.
18. Daures M, Phelan K, Issoufou M, Kouanda S, Sawadogo O, Issaley K, et al. New approach to simplifying and optimising acute malnutrition treatment in children aged 6-59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr.* 2020 Apr 14;123(7):756–67.
19. Daures M, Hien J, Phelan K, Boubacar H, Atté S, Aboubacar M, et al. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a 3 arms community-based individually randomised controlled trial in decentralised Niger. *Trials.* 2022 Jan 28;23(1):89.
20. Phelan K, Seri B, Daures M, Yao C, Alitanou R, Aly AAM, et al. Treatment outcomes and associated factors for hospitalization of children treated for acute malnutrition under the OptiMA simplified protocol: a prospective observational cohort in rural Niger. *Front Public Health.* 2023 Jul 5;11:1199036.
21. RAPPORT\_SMART\_Niger\_2020\_VF.pdf [Internet]. [cited 2021 Dec 9]. Available from: [https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/nutrition/RAPPORT\\_SMART\\_Niger\\_2020\\_VF.pdf](https://www.stat-niger.org/wp-content/uploads/nutrition/RAPPORT_SMART_Niger_2020_VF.pdf)
22. Protocole Nat PEC Nutrition - Niger 2016 - VF | PDF | [Internet]. [cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://fr.scribd.com/document/463099928/Protocole-nat-PEC-Nutrition-Niger-2016-VF>
23. Rana R, Barthorp H, McGrath M, Kerac M, Myatt M. Mid-Upper Arm Circumference Tapes and Measurement Discrepancies: Time to Standardize Product Specifications and Reporting. *Glob Health Sci Pract.* 2021 Dec 31;9(4):1011–4.
24. Jones KDJ, Berkley JA. Severe acute malnutrition and infection. *Paediatr Int Child Health.* 2014 Dec;34 Suppl 1(Suppl 1):S1–29.
25. McDonald CM, Olofin I, Flaxman S, Fawzi WW, Spiegelman D, Caulfield LE, et al. The effect of multiple anthropometric deficits on child mortality: meta-analysis of individual data in 10 prospective studies from developing countries. *Am J Clin Nutr.* 2013 Apr;97(4):896–901.

26. Wright CM, Macpherson J, Bland R, Ashorn P, Zaman S, Ho FK. Wasting and Stunting in Infants and Young Children as Risk Factors for Subsequent Stunting or Mortality: Longitudinal Analysis of Data from Malawi, South Africa, and Pakistan. *J Nutr*. 2021 Jul 1;151(7):2022–8.
27. Stewart CP, Wessells KR, Arnold CD, Huybregts L, Ashorn P, Becquey E, et al. Lipid-based nutrient supplements and all-cause mortality in children 6-24 months of age: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2020 Jan 1;111(1):207–18.
28. Dewey KG, Stewart CP, Wessells KR, Prado EL, Arnold CD. Small-quantity lipid-based nutrient supplements for the prevention of child malnutrition and promotion of healthy development: overview of individual participant data meta-analysis and programmatic implications. *Am J Clin Nutr*. 2021 Nov 2;114(Suppl 1):3S-14S.
29. Prado EL, Arnold CD, Wessells KR, Stewart CP, Abbeddou S, Adu-Afarwuah S, et al. Small-quantity lipid-based nutrient supplements for children age 6-24 months: a systematic review and individual participant data meta-analysis of effects on developmental outcomes and effect modifiers. *Am J Clin Nutr*. 2021 Nov 2;114(Suppl 1):43S-67S.
30. Berkley J, Mwangi I, Griffiths K, Ahmed I, Mithwani S, English M, et al. Assessment of severe malnutrition among hospitalized children in rural Kenya: comparison of weight for height and mid upper arm circumference. *JAMA*. 2005 Aug 3;294(5):591–7.
31. Myatt M, Khara T, Collins S. A review of methods to detect cases of severely malnourished children in the community for their admission into community-based therapeutic care programs. *Food Nutr Bull*. 2006 Sep;27(3 Suppl):S7-23.
32. Kangas ST, Salpéteur C, Nikiéma V, Ritz C, Friis H, Briend A, et al. Predictors of time to recovery and non-response during outpatient treatment of severe acute malnutrition. *PLoS One*. 2022;17(5):e0267538.
33. Garenne M. Tendances de la mortalité et de l'état nutritionnel au Niger.

## CHAPITRE III

### Discussion et perspectives

### III.1 Synthèse des résultats

Des approches simplifiées de traitement de la malnutrition aiguë ont été mises en œuvre au cours des 10 dernières années afin de simplifier les processus et d'augmenter la couverture du traitement des enfants malnutris aigus âgés de 6 à 59 mois sans complication médicale. L'organisation non gouvernementale (ONG) « The Alliance for International medical action » (ALIMA) a développé le protocole « the Optimizing treatment for acute malnutrition » (OptiMA) visant à traiter tous les enfants présentant un Périmètre Brachial (PB) < 125 mm ou des œdèmes en utilisant un unique aliment thérapeutique prêt à l'emploi (ATPE) avec un dosage dégressif en fonction du PB et du poids. En 2016, ALIMA, l'équipe de recherche GHiGS (Global Health in the Global South, Inserm/IRD/Université de Bordeaux) et le programme PAC-CI à Abidjan, ont fondé le consortium CORAL (Clinical and Operational Research Alliance) visant à co-construire une recherche entre humanitaires et chercheurs dans des pays souvent oubliés par la recherche mondiale en raison de l'instabilité politique et des conflits. Ce travail de thèse explore l'évaluation du protocole simplifié de traitement de la malnutrition aiguë « OptiMA » à travers plusieurs études, dont un essai pilote au Burkina Faso et un essai clinique randomisé au Niger, conduits au sein de CORAL.

Un premier essai pilote pragmatique « OptiMA Burkina Faso » mené en 2017 auprès de 4,958 enfants inclus avec PB<125mm ou œdèmes a montré une bonne compréhension de la table de dosage OptiMA à l'échelle d'un district, avec un taux de récupération de 86,3%. Néanmoins, l'absence d'un groupe de comparaison avait souligné la nécessité d'essais cliniques robustes.

Le consortium CORAL a alors initié deux essais cliniques dans des contextes différents en République démocratique du Congo (RDC) puis au Niger. Ce travail se concentre sur l'essai OptiMA Niger, qui a évalué les protocoles simplifiés de prise en charge de la MA, comparant OptiMA et la stratégie CompAS, « The Combined Protocol for Acute Malnutrition Study » (interventions) au protocole national du Niger (contrôle). CompAS, développé par l'ONG International Rescue Committee (IRC), propose la même approche qu'OptiMA mais détermine la ration d'ATPE de façon très simplifiée sur la base seule du PB et fournit moins d'ATPE qu'OptiMA.

L'essai « OptiMA Niger » est un essai clinique contrôlé randomisé individuellement de non-infériorité mené au niveau de 4 centres de santé primaire de la région de Zinder au Niger de mars 2021 à juin 2022. L'objectif était de comparer les stratégies OptiMA et CompAS au protocole standard de traitement de la MA du Niger en terme de proportion d'enfants classés comme « favorables » 6 mois après l'épisode de MA qui a conduit à leur inclusion dans l'étude (objectif principal) et de proportion de récupération chez les enfants admis avec un PB<115mm ou des œdèmes au cours des 6 mois de suivi (objectif secondaire prioritaire). Le critère favorable était défini de manière composite 6 mois après l'inclusion comme étant en vie, ne souffrant pas de malnutrition aiguë selon la définition appliquée à l'inclusion (PB > 125 mm et rapport P/T > -3 et absence d'œdème) et n'ayant pas connu d'épisode supplémentaire de MA au cours de la période d'observation de 6 mois. La récupération nutritionnelle était définie par l'atteinte d'un PB>=125mm pendant 2 semaines consécutives sans œdème avec 4 semaines de supplémentation minimum et sans fièvre. Les participants

étaient des enfants âgés de 6 à 59 mois fréquentant des centres de santé ambulatoires avec un PB <125 mm ou avec présence d'œdème sans complications médicales. Tous les participants étaient suivis pendant 6 mois, soit toutes les semaines en centre de santé, soit mensuellement à domicile. Le calcul de taille d'échantillon a nécessité 567 enfants par bras pour l'objectif principal chez les enfants admis avec PB<125mm ou œdèmes et 384 enfants par bras pour l'objectif secondaire chez les enfants admis avec un PB < 115 mm ou des oedèmes. Des analyses per-protocole (PP) et en intention de traiter (ITT) ont été réalisées pour chaque résultat principal. Le protocole de l'essai a été publié (Daures et al. *Trials* (2022) 23:89 <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05955-6> )

La taille d'échantillon nécessaire a été atteinte avec 1 732 enfants PB <125mm ou oedèmes et 1 140 enfants PB <115 mm ou œdèmes randomisés. Pour l'outcome principal chez les enfants admis avec un PB <125mm ou des oedèmes, 306 (52,9%) enfants dans le bras contrôle, 285 (49,7%) dans OptiMA (différence contrôle vs OptiMA : 3,2, 97,5 % CI -3,3-9,9) et 301 (51,9%) dans CompAS (différence contrôle vs CompAS : 1,0, 97,5 % CI -5,5-7,6) ont été classés comme favorable. Dans l'analyse en PP, 260 (57,6%), 262 (54,1%) (différence standard vs OptiMA : 3,5, 97,5 % CI -3,8 à 10,8) et 269 (55,0%) (différence standard vs CompAS : 2,6, 97,5 % CI -4,6 à 9,9) ont été classés comme favorable dans les bras standard, OptiMA et compAS, respectivement. Il n'y a pas eu de différence entre les trois groupes en ce qui concerne l'état nutritionnel et vital à 6 mois. Les courbes de croissances de poids et de PB étaient similaires entre les bras au cours des 6 mois de suivi. Pour l'outcome secondaire chez les enfants admis avec un PB <115mm ou des oedèmes, en ITT, 299 (78,3 %) enfants du bras standard, 258 (68,1 %) du bras OptiMA (différence standard vs OptiMA : 10,2, 97,5 % CI 3,0 à 17,3) et 263 (69,4 %) du bras CompAS (différence standard vs CompAS : 8,9, 97,5 % CI 1,7 à 16,0) ont récupéré au cours des 6 mois de suivi. En PP, 265 (82,0 %), 221 (75,4 %) (différence standard vs OptiMA : 9,3, 97,5 % CI 1,0 à 19,8) et 226 (75,8 %) (différence standard vs CompAS : 3,7, 97,5 % CI -4,3 à 11,7) enfants ont récupéré dans les bras standard, OptiMA et CompAS, respectivement. La principale cause de non-récupération dans les bras à dose réduite était que les enfants avaient atteint un PB≥125mm sans œdème sur une semaine uniquement. Ceci était expliqué par le fait que les bras OptiMA et CompAS étaient significativement associés à un nombre plus important de visites manquées au centre de santé par rapport au bras contrôle ( $p<0,001$ ). Les paramètres anthropométriques étaient similaires au bras standard à la fin de l'étude pour CompAS, mais inférieurs pour OptiMA, tandis que la ration était réduite de 50 % et 31, respectivement.

Cette étude rappelle que la malnutrition aiguë et l'efficacité des programmes de traitement sont dépendant du contexte. Certains événements non prévisibles comme les impacts indirects de la pandémie COVID-19 sur les systèmes de santé et la situation alimentaire mondiale ou l'épidémie de rougeole survenue dans le district de Mirriah pendant la phase active de l'essai ont pu influencer les résultats. Néanmoins, cette étude fournit des preuves supplémentaires, dans une région où les niveaux de malnutrition aiguë sont très élevés et où la charge de morbidité est importante, que la réduction progressive de la dose de RUTF au cours du



traitement ne nuit pas aux enfants et que les "économies" d'ATPE peuvent être utilisées pour élargir l'accès au traitement.

### III.2 Les dernières recommandations OMS en terme de malnutrition aiguë

En juin 2023, l'OMS a élaboré des nouvelles lignes directrices sur la prévention et la prise en charge de l'émaciation et de l'œdème nutritionnel (malnutrition aiguë) chez les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans (184). Ces lignes directrices ont une portée plus large que les lignes directrices précédentes de l'OMS de 2013 englobant pour la première fois les nourrissons de moins de 6 mois et les enfants malnutris aigus modérés (Figure 28). Elles soulignent l'importance vitale d'investir dans ces deux aspects pour avoir un impact réel sur la réduction de la prévalence et des impacts négatifs de la malnutrition aiguë sur les enfants et leurs familles. Plus précisément, les modifications apportées par l'OMS concernent les quatre volets suivants :

- A. Prise en charge des nourrissons de moins de 6 mois à risque de retard de croissance et de développement
- B. Prise en charge des enfants de 6 à 59 mois souffrant d'émaciation et/ou d'œdème nutritionnel
- C. Interventions post-sortie après la guérison de l'émaciation et/ou de l'œdème nutritionnel
- D. Prévention de l'émaciation et de l'œdème nutritionnel

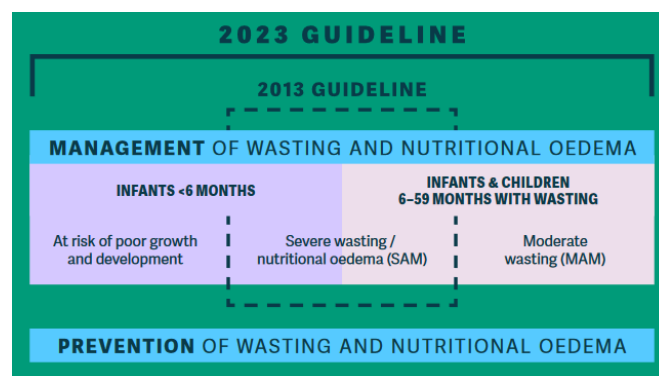


Figure 28: Mises à jour sur la prise en charge des cas graves malnutrition aiguë chez les nourrissons et les enfants (Source : WHO, 2023)

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser au point B. sur la prise en charge des enfants de 6 à 59 mois souffrant d'émaciation et/ou d'œdème nutritionnel.

Concernant les recommandations des enfants malnutris aigus modérés, l'approche globale indique que tous les enfants souffrant de malnutrition modérée n'ont pas nécessairement besoin de compléments alimentaires mais doivent avoir accès à une alimentation domestique riche en nutriments pour récupérer et croître sainement, ainsi qu'à des évaluations médicales et psychosociales appropriées. L'OMS définit des facteurs individuel et sociaux permettant de déterminer quels enfants ont le plus besoin à une

supplémentation tels qu'un PB compris entre 115 et 119 mm, un rapport P/A < -3 Z-score, l'âge < 24 mois, l'historique médical et les circonstances sociales telles que la situation de la mère. En cas de crise humanitaire et de contexte à haut risque (accès limité à la nourriture, eau contaminée, etc.), tous les enfants MAM de 6 à 59 mois reçoivent des suppléments. Lorsque la supplémentation est nécessaire, les LNS (suppléments nutritionnels à base de lipides) sont privilégiés. Il est recommandé que les apports nutritionnels de l'enfant couvrent environ 100-130 kcal/kg/jour pour guérir de l'émaciation modérée. La supplémentation doit couvrir 40 à 60% de ces besoins en fonction du contexte (saison, crise humanitaire, etc.).

Concernant les recommandations chez les enfants malnutris aigus sévères, dans un premier temps les nouvelles recommandations donnent des critères d'admission en hospitalisation et d'inscription en ambulatoire plus clairs. Une étape supplémentaire d'évaluation approfondie a été ajoutée au parcours de soins. Cette étape permet d'évaluer si les enfants peuvent être pris en charge en ambulatoire en toute sécurité, évitant ainsi les risques et les coûts associés à l'hospitalisation. Les critères de sortie ont été révisés, la sortie du traitement est basée sur un rapport P/T > -2 Z-score et un PB > 125 mm avec absence d'œdème pendant deux visites consécutives. Les directives reconnaissent que les enfants cliniquement en bonne santé, avec une seule mesure normalisée et pas l'autre (malgré un traitement complet), peuvent sortir du programme après une évaluation clinique complète et une visite de suivi. Il est recommandé que les nourrissons et les enfants de 6 à 59 mois souffrant de malnutrition sévère et/ou d'œdème nutritionnel et pris en charge en ambulatoire doivent recevoir une quantité d'aliment thérapeutique prêt à l'emploi (ATPE) leur fournissant :

- 150-185 kcal/kg/jour jusqu'à la récupération anthropométrique (rapport P/T  $\geq$  -2 et PB  $\geq$  125 mm) avec disparition de l'œdème nutritionnel (la recommandation précédente était de 150-220 kcal/kg/jour) ;

## **OU**

- 150-185 kcal/kg/jour jusqu'à ce que l'enfant ne souffre plus de malnutrition sévère et ne présente pas d'œdème nutritionnel. La quantité peut alors être réduite à 100-130 kcal/kg/jour jusqu'à la récupération anthropométrique.

Il est indiqué que la décision de réduire la quantité d'ATPE doit être prise par les responsables du programme en tenant compte de la capacité des agents de santé à suivre en toute sécurité et efficacement un protocole de réduction de la quantité. Le contexte de sécurité alimentaire. Par exemple, en cas d'insécurité alimentaire généralisée, la réduction de la quantité peut ne pas être appropriée, en particulier dans les zones où le partage d'ATPE avec d'autres membres de la famille est plus fréquent.

De plus, dans ces dernières recommandations, l'OMS identifie en outre, les besoins de recherche suivants qui correspondent aux objectifs de l'essai OptiMA Niger :

- Comparer différentes options de protocole avec des quantités réduites entre elles et avec des quantités standard ;
- Evaluer les résultats, notamment la rechute, la croissance linéaire, le risque d'hospitalisation, le gain de poids et de PB, ainsi que le développement neurologique ;

Ces récentes recommandations représentent une avancée significative dans la prise en charge de la malnutrition aiguë bien qu'il n'y ait pas eu de changement majeur concernant les critères d'identification dans les programmes. L'OMS recommande l'utilisation du rapport P/T et du PB pour l'admission et la sortie dans les programmes. Il semble y avoir un ralentissement de l'élan vers les programmes basés sur l'utilisation du PB et de l'œdème comme uniques critères anthropométriques. Cette tendance peut être attribuée au caractère contextuel des critères anthropométriques, qui varient en fonction des caractéristiques anthropométriques propres aux enfants dans chaque pays, et à la présence parfois de résultats contradictoires concernant l'utilisation du PB ou du rapport P/T dans les études.

Néanmoins, ces nouvelles recommandations tendent vers un traitement à base d'aliment prêt à l'emploi pour les enfants malnutris aigus sévères et modérés. L'essai OptiMA mené en RDC est cité comme article référent dans la prise de décision de l'OMS quand à cette nouvelle proposition de réduction de dosage. Les résultats de l'essai OptiMA mené au Niger révèlent des résultats significatifs quant à la réduction optimale des dosages, remettant en question ces nouvelles recommandations concernant la quantité de ration. L'analyse post-hoc de la trajectoire de gain de poids et de PB sur six mois pour les enfants admis avec un PB < 115 mm n'a pas montré de différence significative entre les bras standard et ComPAS alors qu'une différence significative est observée dans la ration d'ATPE donnée aux enfants. Dans l'essai OptiMA Niger, les enfants du bras standard ont reçu 181,7 kcal/kg/j (IQR 176,2, 190,4) avec une durée médiane de traitement de 11 semaines, alors que le groupe ComPAS a reçu 169,5 kcal/kg/j (IQR 149,8, 188,7) pendant 2 semaines puis 75,9 kcal/kg/j (IQR 67,3, 82,8) durant 7 semaines. Ces résultats vont dans le même sens que les autres essais menés sur OptiMA en RDC et ComPAS au Sud Soudan et Kenya et montre que la ration d'ATPE donnée aux enfants pourrait être encore optimisée pour traiter plus d'enfants malnutris sans augmenter la quantité d'ATPE nécessaire dans les programmes.

### **III.3 Perspectives de recherche sur les stratégies simplifiées**

#### **III.3.1 Etude sur l'acceptabilité des stratégies simplifiées auprès des soignants et de la communauté**

Les résultats de l'essai OptiMA Niger ont souligné l'importance du contexte dans le succès de la prise en charge de la malnutrition aiguë. Dans la région de Zinder, où les programmes de traitement de la malnutrition aiguë des enfants MAS et MAM sont en place depuis 15 ans, il est connu qu'une économie s'est développée autour des aliments prêts à l'emploi qui sont régulièrement retrouvés à la vente sur les marchés. Les résultats de l'essai OptiMA montrent une moins bonne adhésion aux protocoles simplifiés ComPAS et OptiMA avec une plus grande proportion d'abandons et d'absences aux visites planifiées dans

les centres de santé. Une des limites dans l'interprétation des résultats de l'essai OptiMA Niger a été le manque de compréhension sur l'acceptabilité des trois protocoles testés auprès du personnel de santé et de la communauté. La réussite des protocoles simplifiés dépend ainsi, largement de leur acceptabilité par les communautés, en particulier par les mères, qui sont souvent les principales pourvoyeuses de soins aux enfants. Comprendre comment les mères perçoivent et réagissent à ces nouvelles approches de traitement est donc essentiel pour garantir leur adoption et leur efficacité à grande échelle.

En prenant en compte des contextes où les protocoles nationaux sont déjà bien établis, une étude qualitative visant à explorer en profondeur les perceptions, les attitudes et les expériences des soignants et de la communauté (notamment des mères) à l'égard des protocoles simplifiés de prise en charge de la malnutrition aiguë semble désormais primordiale pour optimiser la couverture et l'observance dans les programmes. L'objectif serait de comprendre l'impact potentiel de la réduction des rations d'ATPE sur les comportements des mères. Est-ce que des rations moins abondantes inciteraient les mères à retarder ou à éviter de se rendre dans les centres de santé pour obtenir un traitement pour leurs enfants malnutris ? Cette question revêt une importance particulière dans des contextes où les obstacles géographiques, logistiques et économiques peuvent entraver l'accès aux services de santé.

En analysant les perceptions et les comportements des mères à l'égard des protocoles simplifiés, cette étude viserait à fournir des informations précieuses pour orienter les efforts visant à améliorer la prise en charge de la malnutrition aiguë. En comprenant les préoccupations et les besoins des mères, nous pourrions concevoir des stratégies de communication et d'intervention plus efficaces, adaptées aux réalités et aux défis spécifiques auxquels sont confrontées ces communautés.

### **III.3.2 Impact communautaire en terme de couverture et réduction du fardeau de la MAS des protocoles simplifiés de prise en charge de la malnutrition aiguë**

Les différents essais cliniques menés sur les approches simplifiées de prise en charge de la malnutrition aiguë ont apporté des preuves tangibles quant à leur efficacité clinique. Cependant, jusqu'à présent, aucune évaluation n'a été réalisée pour déterminer si ces approches permettent, à moyen terme, de réduire le fardeau de la malnutrition aiguë sévère en augmentant la couverture des programmes et en favorisant ainsi une prise en charge plus précoce des enfants malnutris.

Les essais évaluant les taux de couverture ont produit des résultats mitigés. Maust et al. ont observé une meilleure couverture avec la stratégie simplifiée qu'avec le bras standard (71 % contre 55 %, respectivement,  $p = 0,0005$ ) en Sierra Leone. En revanche, Bayley et al. ont rapporté des taux de couverture pour la MAS de 45,9% (IC 95% 32,5% à 59,9%) et 62,5% (IC 95% 47,8% à 75%) et pour la MAM de 21,3% (IC 95% 14,9% à 29,2%) et 26,3% (IC 95% 19,2% à 35,1%) pour les protocoles simplifiés et standard, respectivement, au Sud Soudan. Au Kenya, les mêmes auteurs ont observé une couverture similaire pour

les deux protocoles, avec des intervalles de confiance qui se chevauchent pour tous les résultats. Les essais OptiMA n'ont pas évalué les taux de couverture dans les différents bras.

Il semble donc désormais pertinent, pour renforcer le plaidoyer en faveur des approches simplifiées, d'évaluer l'impact de la mise en place de ces approches en communauté en terme de couverture des programmes et réduction du fardeau de MAS. Pour évaluer cela, le consortium CORAL réfléchit à une étude combinant une enquête transversale répétée pour évaluer la couverture de traitement et la prévalence de la MAS en communauté dans un district où le protocole standard serait mis en place versus un district suivant un protocole simplifié. Pour évaluer l'impact sur le fardeau de la MAS, une cohorte longitudinale permettant d'évaluer l'incidence de la MAS en population dans les deux groupes serait également mis en place.

Cette évaluation permettrait d'éclairer les décideurs politiques, les praticiens sur le terrain et les organismes de financement quant à l'efficacité et à la pertinence des approches simplifiées dans la lutte contre la malnutrition aiguë sévère. Elle contribuerait également à orienter les stratégies futures visant à améliorer la prise en charge des enfants malnutris.

### **III.3.3 Autres questions de recherche sur les stratégies simplifiées**

- Optimisation du nombre de visites en centre de santé, est ce qu'une visite bi-mensuelle (et non hebdomadaire) aurait un impact bénéfique sur l'efficacité des programmes ?
- Utilisation des antibiotiques dans les programmes simplifiés de prise en charge de la malnutrition infantile et de la résistance antibactérienne.
- Concernant la problématique de la non réponse, nous souhaiterions mener au sein de CORAL une analyse poolée des différentes études OptiMA pour réaliser une analyse en composante principale des trajectoires de PB des enfants non répondant afin de déterminer de façon robuste les différentes catégories d'enfants non répondants.

### **III.4 Orientation de mes futurs travaux de recherche**

Après l'obtention de ma thèse, je souhaite développer une recherche combinant les maladies vectorielles, sur lesquelles j'ai travaillé auparavant (dengue, paludisme, Zika) tout en combinant la problématique de la malnutrition aiguë qui constituent une double menace pour les enfants d'Afrique Sub-Saharienne. Dans le cadre de mon travail de chef de projet au sein de CORAL, nous avons répondu à l'appel à projets 2024 de l'Initiative d'Expertise France sur la recherche opérationnelle « les enfants face aux pandémies » afin de proposer un essai pragmatique en grappe dans l'Extrême-Nord du Cameroun. Cet essai vise à évaluer une stratégie innovante de lutte contre le double fardeau du paludisme et de la malnutrition combinant la vaccination antipaludique et une supplémentation nutritionnelle préventive de masse chez les enfants de

6 à 23 mois. Voici un résumé de l'étude proposée qui s'appelle « Nutrivax Malaria ». La réponse à la première étape du processus est prévue en avril 2024, la sélection finale d'ici fin 2024.

### Résumé de l'essai Nutrivax Malaria

La malnutrition et les maladies infectieuses, dont le paludisme, créent un cercle vicieux, constituant une double menace pour les enfants d'Afrique Sub-Saharienne (AAS) en augmentant le risque de maladie et de décès de par l'immunodépression induite par la malnutrition (185). En 2021, le paludisme touchait 247 millions de personnes entraînant 619 000 décès annuels dans le monde, dont 80% des cas étaient des enfants de moins de 5 ans résidant en AAS (186). Dans ces mêmes zones, un tiers des enfants de moins de 5 ans étaient en retard de croissance et 5,7% souffraient de malnutrition aiguë (MA) en 2022, avec de grandes disparités suivant les pays (1).

Après des décennies de recherche, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a approuvé en 2021 le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 (RTSS) pour la prévention de l'infection à *Plasmodium falciparum* en AAS selon un schéma à 4 doses comprenant 3 doses initiales à 1 mois d'intervalle chez les enfants âgés de 5 mois et plus et une 4ème dose 12 mois après la 3ème dose initiale (187). Alors que le RTSS seul réduit modestement l'incidence du paludisme de 37% chez les enfants âgés de 5 à 17 mois, l'association RTSS et chimio-prévention du paludisme saisonnier (CPS) est nettement plus performante que ces interventions séparées (188). Un autre vaccin, le R21, approuvé peu après le RTSS par l'OMS, a montré une efficacité de plus de 70% pour réduire le paludisme clinique, les hospitalisations et la mortalité (189). Ces résultats ont été observés dans le cadre d'essais contrôlés randomisés (ECR), avec une couverture vaccinale contre le paludisme >90 % et une couverture de la CPS >80%.

Le succès de la vaccination antipaludique dépendra donc de sa mise en œuvre et de sa couverture en vie réelle. Or, dans des contextes où les couvertures vaccinales de routine sont souvent peu élevées, l'intégration des quatre doses de vaccin antipaludique dans le programme élargi de vaccination (PEV) sera un défi majeur pour son passage à l'échelle. La possibilité d'atteindre des niveaux élevés de couverture, et donc d'efficacité, n'est pas acquise. Les mécanismes d'incitation, tels que les incitations financières ou alimentaires, se sont révélés prometteurs pour améliorer la couverture vaccinale dans des contextes où les ressources sont limitées. Cependant, chaque année, des centaines de milliers d'enfants sont traités pour une émaciation grave tout en étant confrontés à des épidémies répétées et prolongées de maladies évitables par la vaccination. Récemment, les suppléments nutritionnels à base de lipides en petites quantités (SQ-LNS) ont démontré leur efficacité dans la prévention de la mortalité et de la malnutrition, en réduisant les risques d'émaciation sévère, de retard de croissance, d'anémie et de retard de développement. Le SQ-LNS, très bien accepté par les enfants, représente une stratégie prometteuse pour améliorer l'état nutritionnel et la santé des enfants vulnérables et pourrait constituer une nouvelle incitation à la vaccination, en particulier pour le schéma à quatre doses des nouveaux vaccins antipaludiques.

Le Cameroun, qui concentre 2,9% des cas de paludisme (plus de 3 millions en 2022) et 2,6% des décès dans le monde, fait partie des douze pays désignés comme prioritaires par Gavi, l'OMS et l'UNICEF pour le déploiement du vaccin antipaludique d'ici 2025<sup>1</sup>. Cependant, les couvertures vaccinales contre les maladies infectieuses y sont loin d'être optimales avec, par exemple, seulement 44% de couverture vaccinale complète contre la rougeole en 2022. En parallèle, l'Extrême Nord du Cameroun subit une crise sécuritaire depuis 2013 impactant négativement la sécurité alimentaire et nutritionnelle des communautés. Le taux de prévalence de la malnutrition aiguë sévère (MAS) y est de 2,9%, au-dessus du seuil d'urgence de l'OMS, chez les enfants de moins de cinq ans de populations déplacées internes<sup>10</sup>. Dans ce contexte, ALIMA et ses partenaires de recherche proposent un projet nommé « NutriVax- Malaria » dans l'Extrême Nord du Cameroun qui vise à tester un programme de prévention de la malnutrition combiné avec les services de vaccination de routine.

L'**objectif général** du projet NutriVax-Malaria est de contribuer à l'augmentation de l'efficacité, de la couverture et de l'acceptabilité du vaccin contre le paludisme en mettant en œuvre et en évaluant une stratégie innovante de délivrance du vaccin contre le paludisme associé à une supplémentation nutritionnelle préventive de masse par rapport à la vaccination antipaludique simple.

Cet objectif général est subdivisé en trois **objectifs spécifiques (OS)** :

- **OS 1.** Évaluer si la stratégie Nutrivax-Malaria accroît la couverture et l'efficacité vaccinale antipaludique tout en réduisant la malnutrition aiguë.
- **OS 2.** Évaluer la mise en œuvre (notamment l'acceptabilité et la faisabilité) de la stratégie Nutrivax-Malaria combinant vaccination antipaludique et supplémentation nutritionnelle au sein de la communauté et des structures de santé.
- **OS 3.** Évaluer l'efficacité de la stratégie Nutrivax-Malaria et son équité (impact potentiel sur les inégalités socio-économiques et de genre)

**Méthodologie** Sachant que nous ne savons pas quels vaccins seront disponibles sur le terrain début 2025, nous utilisons le terme M-vax pour désigner soit le vaccin RTSS, soit le vaccin R21.

**Schéma de l'étude** : Il s'agit d'une recherche opérationnelle mise en œuvre dans le cadre d'une mission humanitaire de l'Extrême Nord du Cameroun, basée sur un essai clinique randomisé pragmatique en grappes parallèles, évaluant l'effet d'une stratégie innovante de délivrance du vaccin antipaludique associé à une supplémentation nutritionnelle (intervention ; M-Vax + SQ-LNS), par rapport à la stratégie standard (contrôle ; M-Vax). L'efficacité de l'intervention sera évaluée par (1) une cohorte longitudinale appariée auprès d'enfants de 6 à 12 mois mesurant l'incidence des épisodes de paludisme (TDR+ et gouttes épaisses) et de malnutrition aiguë (périmètre brachial < 125mm ou œdème) et (2) des enquêtes transversales répétées mesurant la couverture à baseline, à 12 et 24 mois chez les enfants âgés de 12 à 24 mois résidant

dans les grappes de l'essai. Afin d'avoir la puissance nécessaire pour montrer un effet sur l'incidence du paludisme et la couverture vaccinale avec des hypothèses d'au moins - 20 % d'incidence et + 20 % de couverture vaccinale antipaludique, il sera nécessaire de randomiser 8 grappes (aires de santé) par bras et d'inclure 32 enfants par grappe par bras soit 500 enfants au total pour la cohorte longitudinale et 107 enfants par grappe soit 1 712 enfants au total pour chaque enquête transversale. Des volets spécifiques en sciences sociales et en économie de la santé permettront également d'évaluer la mise œuvre, l'efficacité et l'équité l'intervention.

**L'Intervention consistera à** intégrer les distributions de SQ-LNS dans les services de vaccination de routine existants dans les établissements de santé des grappes d'intervention. Les services de vaccination et les stratégies de prévention du paludisme (CPS, moustiquaires) seront proposés conformément aux recommandations nationales du Cameroun de façon identique dans les deux bras de l'essai. Celles-ci suggèrent actuellement trois doses initiales de RTSS à 6, 7 et 9 mois et une quatrième dose à 24 mois. Les agents communautaires des deux bras sensibiliseront la communauté sur les outils de prévention contre le paludisme, les messages relatifs à l'alimentation du nourrisson et du jeune enfant et dans les grappes d'intervention à l'apport du SQ-LNS. Tous les enfants résidant dans les 8 grappes du bras intervention (environ 8320 enfants) recevront lors des visites de vaccination antipaludique, l'équivalent de 1 sachet de SQ-LNS par jour pour couvrir une période de 9 mois de supplémentation *i.e.* de l'âge de 6 à 14 mois, et 1 mois lors de la quatrième dose à 24 mois.

**Site de l'étude** : Mokolo fait partie des 42 districts sanitaires prioritaires pour recevoir la vaccination antipaludique au Cameroun à partir de 2024. Selon les données nationales, la prévalence du paludisme en population globale dans le district s'élève à 602 cas /100 000 en 2023. Bien que la prévalence de la malnutrition aiguë chez les enfants <5ans soit modérée (MAG 3,9%), on estime que 291 862 enfants souffriront d'émaciation dans les régions de l'Extrême-Nord, du Nord-Ouest, du Sud-Ouest et de l'Est.

Le **volet sciences sociales** du projet s'organisera autour de quatre axes permettant d'évaluer : (1) les freins et les leviers à accéder aux établissements de santé et à accepter le vaccin M-Vax ; (2) les connaissances, les attitudes et les pratiques des parents concernant le vaccin M-Vax et d'autres vaccins ; (3) le rôle des agents communautaires pour améliorer la couverture vaccinale au sein de la communauté ; (4) l'évolution des pratiques de prévention du paludisme (CPS, moustiquaires) suite à la mise en œuvre de la vaccination antipaludique et (5) la faisabilité de la prestation de services intégrés (vaccin M-Vax + SQ-LNS) en centre de santé.

Une **analyse coût-efficacité étendue** évaluera l'efficacité de la nouvelle stratégie et ses implications en matière d'équité. Une analyse multidimensionnelle des bénéfices permettra d'évaluer l'impact de la stratégie sur la couverture vaccinale, l'incidence du paludisme, l'état nutritionnel, la mortalité infantile ainsi que sur les coûts directs et indirects supportés par le ménage et le risque d'appauvrissement associé. Les différents résultats seront décrits globalement et en fonction du statut socio-économique du ménage et du



genre de l'enfant. Cette analyse permettra ainsi aux décideurs de disposer d'éléments sur (i) les coûts de la stratégie Nutrivax-Malaria d'un point de vue sociétal (synthèse des coûts supportés par le système de santé et par les ménages), (ii) l'efficacité de la stratégie (rapport coût-efficacité par rapport à une stratégie standard de vaccination simple) et (iii) un arbitrage potentiel entre efficacité et équité, notamment si la stratégie est plus coûteuse mais permet de réduire des inégalités socio-économiques ou de genre.

**Collecte et analyse des données :** Un consentement individuel écrit sera obtenu de la part du représentant légal avant l'inclusion dans l'essai. Les données individuelles de vaccinations, facteurs sociodémographiques, économiques, épisode(s) de paludisme, comorbidités, caractéristiques anthropométriques seront collectées à l'aide de tablettes dans des bases de données anonymisées lors de visites mensuelles au domicile des enfants inclus dans la cohorte. Une étude des coûts de l'intervention sera réalisée dans les centres de santé. Dans le volet sciences sociales, des méthodes mixtes (quantitatives et qualitatives) seront utilisées en baseline, à 12 mois et à la fin de l'étude auprès de la communauté et des agents de santé. Un plan de monitoring des données (DMP) et un plan d'analyse statistique (SAP) seront élaborés avant le début de la collecte des données.

**Impact :** Ce projet propose pour la première fois de combiner deux outils innovants de prévention du paludisme et de la malnutrition afin de décloisonner les programmes verticaux de prise en charge des maladies de l'enfant. En cas de succès, le projet NutriVax-Malaria augmentera simultanément l'efficacité et la couverture de la vaccination et préviendra les formes mortelles de malnutrition amenant à un cercle vertueux d'amélioration de la croissance et de la santé pour certains des enfants les plus vulnérables du monde. Cet essai fournira aux donateurs une base de données solide pour financer de tels programmes dans d'autres pays. Les résultats attendus pourront constituer une feuille de route pour d'autres districts ou pays de la région qui introduiront la vaccination contre le paludisme tout en faisant face à un lourd fardeau de malnutrition.

Un autre sujet de recherche en lien avec l'essai Nutrivax Malaria et pour lequel nous rechercherons des financements si la réponse à l'Initiative est positive est l'interaction entre maladies infectieuses dont le paludisme et l'immunité chez les enfants malnutris notamment en lien avec le rôle du microbiote intestinale pour lequel le sujet est peu développé dans la littérature.

### **III.5 Conclusion**

La recherche menée dans le cadre de cette thèse sur l'évaluation de la prise en charge simplifiée de la malnutrition aiguë chez les enfants d'ASS apporte des preuves significatives sur l'efficacité de ces approches dans le contexte du Sahel. Les résultats des essais pilotes et des essais cliniques ont démontré la faisabilité et l'efficacité d'OptiMA et/ou ComPAS dans différents contextes, en particulier dans des régions où les ressources sont limitées et les besoins élevés. En simplifiant le protocole d'admission et de décharge et en fournissant un traitement approprié à l'aide d'un seul aliment thérapeutique prêt à l'emploi à des doses

plus optimales, OptiMA et/ou CompPAS ont le potentiel de simplifier et de rationaliser les programmes de nutrition, tout en garantissant la récupération des enfants malnutris. Les nouvelles recommandations de l'OMS parues en juin 2023 fournissent un cadre précieux pour orienter les futures interventions et politiques de santé, mettant l'accent sur la nécessité d'approches intégrées et contextualisées pour la prévention et la prise en charge de la malnutrition aiguë chez les enfants de moins de 5 ans. L'essai OptiMA Niger répond exactement aux besoins de recherche identifiés par l'OMS concernant le traitement de ses enfants malnutris aigus montrant l'importance de cet essai. Bien que la non-infériorité (ITT et PP) pour les critères de jugement n'ait pas été démontrée, les gains de poids et de PB similaires 6 mois post randomisation dans les bras CompPAS et contrôle suggèrent que la réduction de la ration de supplémentation n'a pas eu d'impact négatif sur la croissance de l'enfant, même les plus vulnérables. Les résultats de l'essai ont été influencés par des facteurs contextuels imprévus, comme la pandémie de COVID-19 et une sécheresse sans précédent en 2021 au Niger, qui ont affecté l'état nutritionnel des enfants et, par conséquent, nos résultats. Bien que complexes, les résultats de cet essai sont majeurs et apportent des preuves que les protocoles simplifiés peuvent traiter jusqu'à deux fois plus d'enfants sans augmenter le coût du traitement. Le travail mené sur la non réponse au traitement de la malnutrition contribue également à une meilleure compréhension de ces programmes simplifiés dans le but d'optimiser la prise en charge.

Les perspectives de recherche explorées dans cette thèse ouvrent la voie à de nouvelles recherche, notamment sur l'acceptabilité des protocoles simplifiés, l'impact communautaire des programmes de nutrition ainsi qu'une méta-analyses sur la non-réponse. Ces initiatives de recherche future sont essentielles pour appuyer le playdoyer des approches simplifiées et informer les politiques de santé et les programmes de nutrition.

### **III.6 Conclusion personnelle**

La réalisation de cette thèse m'a permis d'acquérir des connaissances approfondies sur la malnutrition aiguë et les différentes approches de sa prise en charge. J'ai également appris à mener des recherches rigoureuses et à analyser des données complexes. Ce fut un parcours exigeant mais très enrichissant. Mon parcours atypique, avec une formation initiale en mathématiques puis épidémiologiste de terrain à cheffe de projet, a été très enrichissant au cours des années et m'a servi tout au long de ma thèse. J'ai approfondi mon expérience en épidémiologie et en analyse statistique et je me suis familiarisée avec la gestion de projet et la rigueur de la recherche clinique. Je suis convaincue que les résultats de cette recherche apporteront une contribution significative à la lutte contre la malnutrition aiguë. Les approches simplifiées, comme OptiMA et CompPAS, ont le potentiel d'améliorer l'accès au traitement de milliers d'enfants malnutris dans le monde. En tant que jeune maman, ce sujet me touche particulièrement et je suis fière d'avoir contribué à l'amélioration de la prise en charge d'enfants vulnérables vivant dans des conditions très

difficiles. Je suis très enthousiaste à l'idée de pouvoir continuer une recherche qui combine à la fois le domaine des maladies vectorielles et la malnutrition aiguë qui sont deux domaines que j'affectionne particulièrement. Dans un moyen terme, je souhaiterais postuler aux concours de chercheur auprès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ou de l'Institut de recherche pour le développement (IRD).

## Bibliographie

1. UNICEF/WHO/World Bank Group joint child malnutrition estimates. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2023 edition [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240073791>
2. UNICEF. 2019 [cited 2024 Jan 11]. Nouveau rapport : Un enfant de moins de 5 ans sur trois souffre de malnutrition | UNICEF France. Available from: <https://www.unicef.fr/article/nouveau-rapport-un-enfant-de-moins-de-5-ans-sur-trois-souffre-de-malnutrition/>
3. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet Lond Engl*. 2013 Aug 3;382(9890):427–51.
4. WHO. Malnutrition [Internet]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition>
5. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 2006 Apr;450:76–85.
6. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 2006 Apr;450:56–65.
7. De Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera MF; le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants [WHO growth standards for infants and young children]. *Arch Pediatr*. 2009 Jan;16(1):47-53. French.
9. Myatt M, Khara T, Collins S. A review of methods to detect cases of severely malnourished children in the community for their admission into community-based therapeutic care programs. *Food Nutr Bull*. 2006 Sep;27(3 Suppl):S7-23.
10. Collins S, Sadler K, Dent N, Khara T, Guerrero S, Myatt M, et al. Key issues in the success of community-based management of severe malnutrition. *Food Nutr Bull*. 2006 Sep;27(3 Suppl):S49-82.
11. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2015 Jun;34(3):335–40.
12. Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, Kerac M, Trehan I, Briend A. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primer*. 2017 Sep 21;3:17067.
13. Grover Z, Ee LC. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Oct;56(5):1055–68.
14. Batool R, Butt MS, Sultan MT, Saeed F, Naz R. Protein-energy malnutrition: a risk factor for various ailments. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(2):242–53.
15. Benjamin O, Lappin SL. Kwashiorkor. 2023 Jul 17. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29939653.

16. Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Acute Malnutrition in Children: Pathophysiology, Clinical Effects and Treatment. *Nutrients*. 2020 Aug 12;12(8):2413.
17. Cross JH, Holden C, MacDonald A, Pearmain G, Stevens MC, Booth IW. Clinical examination compared with anthropometry in evaluating nutritional status. *Arch Dis Child*. 1995 Jan;72(1):60–1.
18. Prost A, Nair N, Copas A, Pradhan H, Saville N, Tripathy P, et al. Mortality and recovery following moderate and severe acute malnutrition in children aged 6-18 months in rural Jharkhand and Odisha, eastern India: A cohort study. *PLoS Med*. 2019 Oct 15;16(10):e1002934.
19. WHO. Comprehensive implementation plan on maternal, infant and young child nutrition [Internet]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/113048/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.1\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/113048/WHO_NMH_NHD_14.1_eng.pdf?sequence=1)
20. WHO. Childhood stunting: challenges and opportunities [Internet]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107026/WHO\\_NMH\\_NHD\\_GRS\\_14.1\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107026/WHO_NMH_NHD_GRS_14.1_eng.pdf?sequence=1)
21. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jan 19;371(9608):243–60.
22. Prendergast AJ, Humphrey JH. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr Int Child Health*. 2014 Nov;34(4):250–65.
23. Vaivada T, Akseer N, Akseer S, Somaskandan A, Stefopoulos M, Bhutta ZA. Stunting in childhood: an overview of global burden, trends, determinants, and drivers of decline. *Am J Clin Nutr*. 2020 Sep 14;112(Suppl 2):777S-791S.
24. OMS. Le retard de croissance chez l'enfant: Contexte, Causes et Conséquences [Internet]. Available from: <https://www.who.int/fr/publications/m/item/childhood-stunting-context-causes-and-consequences-framework>
25. Panjwani A, Heidkamp R. Complementary Feeding Interventions Have a Small but Significant Impact on Linear and Ponderal Growth of Children in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr*. 2017 Nov;147(11):2169S-2178S.
26. Myatt M, Khara T, Dolan C, Garenne M, Briend A. Improving screening for malnourished children at high risk of death: a study of children aged 6-59 months in rural Senegal. *Public Health Nutr*. 2019 Apr;22(5):862-871.
27. Briend A, Khara T, Dolan C. Wasting and stunting--similarities and differences: policy and programmatic implications. *Food Nutr Bull*. 2015 Mar;36(1 Suppl):S15-23.
28. Bergeron G, Castleman T. Program responses to acute and chronic malnutrition: divergences and convergences. *Adv Nutr Bethesda Md*. 2012 Mar 1;3(2):242–9.
29. Dewey KG, Stewart CP, Wessells KR, Prado EL, Arnold CD. Small-quantity lipid-based nutrient supplements for the prevention of child malnutrition and promotion of healthy development: overview of individual participant data meta-analysis and programmatic implications. *Am J Clin Nutr*. 2021 Nov 2;114(Suppl 1):3S-14S.

30. Pesu H, Mutumba R, Mbabazi J, Olsen MF, Mølgaard C, Michaelsen KF, et al. The Role of Milk Protein and Whey Permeate in Lipid-based Nutrient Supplements on the Growth and Development of Stunted Children in Uganda: A Randomized Trial Protocol (MAGNUS). *Curr Dev Nutr*. 2021 Apr 24;5(5):nzab067.
31. 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 Aug 1;14(8):863.
32. McDonald CM, Olofin I, Flaxman S, Fawzi WW, Spiegelman D, Caulfield LE, et al. The effect of multiple anthropometric deficits on child mortality: meta-analysis of individual data in 10 prospective studies from developing countries. *Am J Clin Nutr*. 2013 Apr;97(4):896–901.
33. Myatt M, Khara T, Schoenbuchner S, Pietzsch S, Dolan C, Lelijveld N, et al. Children who are both wasted and stunted are also underweight and have a high risk of death: a descriptive epidemiology of multiple anthropometric deficits using data from 51 countries. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 2018;76:28.
34. Wright CM, Macpherson J, Bland R, Ashorn P, Zaman S, Ho FK. Wasting and Stunting in Infants and Young Children as Risk Factors for Subsequent Stunting or Mortality: Longitudinal Analysis of Data from Malawi, South Africa, and Pakistan. *J Nutr*. 2021 Jul 1;151(7):2022–8.
35. Richard SA, Black RE, Gilman RH, Guerrant RL, Kang G, Lanata CF, et al. Wasting is associated with stunting in early childhood. *J Nutr*. 2012 Jul;142(7):1291–6.
36. Thurstans S, Sessions N, Dolan C, Sadler K, Cichon B, Isanaka S, et al. The relationship between wasting and stunting in young children: A systematic review. *Matern Child Nutr*. 2022 Jan;18(1):e13246.
37. Isanaka S, Hitchings MDT, Berthé F, Briend A, Grais RF. Linear growth faltering and the role of weight attainment: Prospective analysis of young children recovering from severe wasting in Niger. *Matern Child Nutr*. 2019 Oct;15(4):e12817.
38. Schoenbuchner SM, Dolan C, Mwangome M, Hall A, Richard SA, Wells JC, et al. The relationship between wasting and stunting: a retrospective cohort analysis of longitudinal data in Gambian children from 1976 to 2016. *Am J Clin Nutr*. 2019 Aug 1;110(2):498–507.
39. Kohlmann K, Sudfeld CR, Garba S, Guindo O, Grais RF, Isanaka S. Exploring the relationships between wasting and stunting among a cohort of children under two years of age in Niger. *BMC Public Health*. 2021 Sep 21;21(1):1713.
40. UNICEF. Summary of Programming for infant and young child feeding [Internet]. Available from: <https://agora.unicef.org/course/info.php?id=16009>
41. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Collet JP, et al. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am J Clin Nutr*. 2003 Aug;78(2):291–5.
42. Reinhardt K, Fanzo J. Addressing Chronic Malnutrition through Multi-Sectoral, Sustainable Approaches: A Review of the Causes and Consequences. *Front Nutr*. 2014;1:13.
43. Pelletier DL, Frongillo EA, Schroeder DG, Habicht JP. The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1995;73(4):443–8.

44. Caulfield LE, de Onis M, Blössner M, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *Am J Clin Nutr.* 2004 Jul;80(1):193–8.
45. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013 Aug 3;382(9890):427-451.
46. Olofin I, McDonald CM, Ezzati M, Flaxman S, Black RE, Fawzi WW, et al. Associations of suboptimal growth with all-cause and cause-specific mortality in children under five years: a pooled analysis of ten prospective studies. *PloS One.* 2013;8(5):e64636.
47. Jones KD, Thitiri J, Ngari M, Berkley JA. Childhood malnutrition: toward an understanding of infections, inflammation, and antimicrobials. *Food Nutr Bull.* 2014 Jun;35(2 Suppl):S64-70.
48. 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):1207–21.
49. Chong B, Jayabaskaran J, Kong G, Chan YH, Chin YH, Goh R, et al. Trends and predictions of malnutrition and obesity in 204 countries and territories: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine.* 2023 Feb 16;57:101850.
50. De Sanctis V, Soliman A, Alaaraj N, Ahmed S, Alyafei F, Hamed N. Early and Long-term Consequences of Nutritional Stunting: From Childhood to Adulthood. *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2021 Feb 16;92(1):e2021168.
51. Dewey KG, Begum K. Long-term consequences of stunting in early life. *Matern Child Nutr.* 2011 Oct;7 Suppl 3(Suppl 3):5–18.
52. Leroy JL, Frongillo EA. Perspective: What Does Stunting Really Mean? A Critical Review of the Evidence. *Adv Nutr.* 2019 Mar 1;10(2):196-204.
53. Perkins JM, Kim R, Krishna A, McGovern M, Aguayo VM, Subramanian SV. Understanding the association between stunting and child development in low- and middle-income countries: Next steps for research and intervention. *Soc Sci Med* 1982. 2017 Nov;193:101–9.
54. De Sanctis V, Soliman A, Alaaraj N, Ahmed S, Alyafei F, Hamed N. Early and Long-term Consequences of Nutritional Stunting: From Childhood to Adulthood. *Acta Biomed.* 2021 Feb 16;92(1):e2021168.
55. Stewart CP, Iannotti L, Dewey KG, Michaelsen KF, Onyango AW. Contextualising complementary feeding in a broader framework for stunting prevention. *Matern Child Nutr.* 2013 Sep;9 Suppl 2(Suppl 2):27-45.
56. Maleta K. Undernutrition. *Malawi Med J.* 2006 Dec;18(4):189-205.
57. Bezanson K, Isenman P. Scaling up nutrition: a framework for action. *Food Nutr Bull.* 2010 Mar;31(1):178–86.
58. Coile A, Wun J, Kothari MT, Hemminger C, Fracassi P, Di Dio D. Scaling up nutrition through multisectoral planning: An exploratory review of 26 national nutrition plans. *Matern Child Nutr.* 2021 Oct;17(4):e13225.

59. OMS. Cibles mondiales de nutrition 2025 Notes d'orientation [Internet]. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255723/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.2\\_fre.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255723/WHO_NMH_NHD_14.2_fre.pdf?sequence=1)
60. OMS. Cadre mondial de suivi de la nutrition : guide pratique pour le suivi des avancées par rapport aux cibles mondiales 2025 [Internet]. [cited 2023 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241513609>
61. Nations Unies. THE 17 GOALS | Sustainable Development [Internet]. [cited 2023 Nov 13]. Available from: <https://sdgs.un.org/fr/goals>
62. ONU Nutrition. UN-Nutrition-Strategy-2022-2030\_WEB\_28Oct2022\_FR.pdf [Internet]. [cited 2023 Nov 15]. Available from: [https://www.unnnutrition.org/wp-content/uploads/UN-Nutrition-Strategy-2022-2030\\_WEB\\_28Oct2022\\_FR.pdf](https://www.unnnutrition.org/wp-content/uploads/UN-Nutrition-Strategy-2022-2030_WEB_28Oct2022_FR.pdf)
63. FAO. THE STATE OF FOOD SECURITY AND NUTRITION IN THE WORLD 2020 [Internet]. [cited 2023 Nov 24]. Available from: [https://www.fao.org/3/ca9692en/online/ca9692en.html#chapter-1\\_1](https://www.fao.org/3/ca9692en/online/ca9692en.html#chapter-1_1)
64. UNICEF. Joint-malnutrition-estimates-2020.pdf [Internet]. [cited 2023 Nov 24]. Available from: <https://www.unicef.org/media/69816/file/Joint-malnutrition-estimates-2020.pdf>
65. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. [cited 2023 Nov 29]. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
66. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Aug;55(8):1892-1899.
67. Zhu PH, Mhango SN, Vinnakota A, Mansour M, Coss-Bu JA. Effects of COVID-19 Pandemic on Nutritional Status, Feeding Practices, and Access to Food Among Infants and Children in Lower and Middle-Income Countries: a Narrative Review. *Curr Trop Med Rep.* 2022;9(4):197-206.
68. Rezaul Karim KM, Tasnim T. Impact of lockdown due to COVID-19 on nutrition and food security of the selected low-income households in Bangladesh. *Heliyon.* 2022 May;8(5):e09368.
69. Bloem JR, Farris J. The COVID-19 pandemic and food security in low- and middle-income countries: a review. *Agric Food Secur.* 2022;11(1):55.
70. Picchioni F, Goulao LF, Roberfroid D. The impact of COVID-19 on diet quality, food security and nutrition in low and middle income countries: A systematic review of the evidence. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2022 Dec;41(12):2955–64.
71. Alabi QK, Oyedeji AS, Kayode OO, Kajewole-Alabi DI. Impact of COVID-19 pandemic on mother and child health in Sub-Saharan Africa - a review. *Pediatr Res.* 2023 Oct;94(4):1278–83.
72. WHO. Third round of the global pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic [Internet]. [cited 2023 Nov 29]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-EHS\\_continuity-survey-2022.1](https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-EHS_continuity-survey-2022.1)
73. Chippaux JP. COVID-19 impacts on healthcare access in sub-Saharan Africa: an overview. *J Venom Anim Toxins Trop Dis.* 2023;29:e20230002.



74. Amouzou A, Maïga A, Faye CM, Chakwera S, Melesse DY, Mutua MK, et al. Health service utilisation during the COVID-19 pandemic in sub-Saharan Africa in 2020: a multicountry empirical assessment with a focus on maternal, newborn and child health services. *BMJ Glob Health*. 2022 May;7(5):e008069.
75. das Neves Martins Pires PH, Macaringue C, Abdirazak A, Mucufu JR, Mupueleque MA, Zakus D, et al. Covid-19 pandemic impact on maternal and child health services access in Nampula, Mozambique: a mixed methods research. *BMC Health Serv Res*. 2021 Aug 23;21(1):860.
76. Robertson T, Carter ED, Chou VB, Stegmuller AR, Jackson BD, Tam Y, et al. Early estimates of the indirect effects of the COVID-19 pandemic on maternal and child mortality in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020 Jul;8(7):e901–8.
77. Seyi-Olajide JO, Bode CO, Ihediwa GC, Elebute OA, Alakaloko FM, Ladipo-Ajayi OA, et al. Impact of corona virus disease 2019 pandemic on paediatric surgery in a sub-saharan tertiary hospital: An observational study. *Niger Postgrad Med J*. 2022;29(2):102–9.
78. Dinleyici EC, Borrow R, Safadi MAP, van Damme P, Munoz FM. Vaccines and routine immunization strategies during the COVID-19 pandemic. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Feb 1;17(2):400-407.
79. Arega B, Negesso A, Taye B, Weldeyohhans G, Bewket B, Negussie T, et al. Impact of COVID-19 pandemic on TB prevention and care in Addis Ababa, Ethiopia: a retrospective database study. *BMJ Open*. 2022 Feb 8;12(2):e053290.
80. Chilot D, Woldeamanuel Y, Manyazewal T. Real-Time Impact of COVID-19 on Clinical Care and Treatment of Patients with Tuberculosis: A Multicenter Cross-Sectional Study in Addis Ababa, Ethiopia. *Ann Glob Health*. 2021;87(1):109.
81. Ng'andu M, Mesic A, Pry J, Mwamba C, Roff F, Chipungu J, et al. Sexual and reproductive health services during outbreaks, epidemics, and pandemics in sub-Saharan Africa: a literature scoping review. *Syst Rev*. 2022 Aug 9;11(1):161.
82. Burt JF, Ouma J, Lubyayi L, Amone A, Aol L, Sekikubo M, et al. Indirect effects of COVID-19 on maternal, neonatal, child, sexual and reproductive health services in Kampala, Uganda. *BMJ Glob Health*. 2021 Aug;6(8):e006102.
83. Muhula S, Opanga Y, Oramisi V, Ngugi C, Ngunu C, Carter J, et al. Impact of the First Wave of the COVID-19 Pandemic on HIV/AIDS Programming in Kenya: Evidence from Kibera Informal Settlement and COVID-19 Hotspot Counties. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 3;18(11):6009.
84. Kassie A, Wale A, Yismaw W. Impact of Coronavirus Diseases-2019 (COVID-19) on Utilization and Outcome of Reproductive, Maternal, and Newborn Health Services at Governmental Health Facilities in South West Ethiopia, 2020: Comparative Cross-Sectional Study. *Int J Womens Health*. 2021;13:479–88.
85. Gavi, WHO and UNICEF - COVID-19 disrupts routine vaccination [Internet]. Available from: <https://www.who.int/news/item/22-05-2020-at-least-80-million-children-under-one-at-risk-of-diseases-such-as-diphtheria-measles-and-polio-as-covid-19-disrupts-routine-vaccination-efforts-warn-gavi-who-and-unicef>

86. Evans B, Keiser O, Kaiser L, Jombart T. Analysis of global routine immunisation coverage shows disruption and stagnation during the first two-years of the COVID-19 pandemic with tentative recovery in 2022. *Vaccine X*. 2023 Dec;15:100383.
87. Yunusa A, Cabral C, Anderson E. The impact of the Covid-19 pandemic on the uptake of routine maternal and infant vaccines globally: A systematic review. *PLOS Glob Public Health*. 2022;2(10):e0000628.
88. FAO, FIDA, OMS, PAM et UNICEF. 2023. L'État de la sécurité alimentaire et de la nutrition dans le monde 2023. Urbanisation, transformation des systèmes agroalimentaires et accès à une alimentation saine le long du continuum rural-urbain. Rome, FAO. Available from: <https://www.fao.org/3/cc3017fr/cc3017fr.pdf>
89. Garenne M, Willie D, Maire B, Fontaine O, Eeckels R, Briend A, Van den Broeck J. Incidence and duration of severe wasting in two African populations. *Public Health Nutr*. 2009 Nov;12(11):1974-82.
90. Isanaka S, Andersen CT, Cousens S, Myatt M, Briend A, Krusevec J, et al. Improving estimates of the burden of severe wasting: analysis of secondary prevalence and incidence data from 352 sites. *BMJ Glob Health*. 2021 Mar;6(3):e004342.
91. WHO. Management of severe malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers [Internet]. [cited 2023 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/924154511992>. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-FCH-CAH-00.1>
93. Ahmed T, Ali M, Ullah MM, Choudhury IA, Haque ME, Salam MA, et al. Mortality in severely malnourished children with diarrhoea and use of a standardised management protocol. *Lancet Lond Engl*. 1999 Jun 5;353(9168):1919–22.
94. Wilkinson D, Scrace M, Boyd N. Reduction in in-hospital mortality of children with malnutrition. *J Trop Pediatr*. 1996 Apr;42(2):114–5.
95. Ashworth A, Chopra M, McCoy D, Sanders D, Jackson D, Karaolis N, et al. WHO guidelines for management of severe malnutrition in rural South African hospitals: effect on case fatality and the influence of operational factors. *Lancet Lond Engl*. 2004 Apr 3;363(9415):1110–5.
96. Collins S, Dent N, Binns P, Bahwere P, Sadler K, Hallam A. Management of severe acute malnutrition in children. *Lancet Lond Engl*. 2006 Dec 2;368(9551):1992–2000.
97. Schofield C, Ashworth A. Severe malnutrition in children: high case-fatality rates can be reduced. *Afr Health*. 1997 Sep;19(6):17–8.
98. Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2016 Apr 5. PMID: 27227205.
99. Briend A, Lacsala R, Prudhon C, Mounier B, Grellety Y, Golden MH. Ready-to-use therapeutic food for treatment of marasmus. *Lancet Lond Engl*. 1999 May 22;353(9166):1767–8.

100. Briend A. Highly nutrient-dense spreads: a new approach to delivering multiple micronutrients to high-risk groups. *Br J Nutr.* 2001 May;85 Suppl 2:S175-179.
101. Diop EHI, Dossou NI, Ndour MM, Briend A, Wade S. Comparison of the efficacy of a solid ready-to-use food and a liquid, milk-based diet for the rehabilitation of severely malnourished children: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2003 Aug;78(2):302–7.
102. Ciliberto MA, Sandige H, Ndekha MJ, Ashorn P, Briend A, Ciliberto HM, Manary MJ. Comparison of home-based therapy with ready-to-use therapeutic food with standard therapy in the treatment of malnourished Malawian children: a controlled, clinical effectiveness trial. *Am J Clin Nutr.* 2005 Apr;81(4):864-70.
103. Navarro-Colorado C. A Retrospective Study of Emergency Supplementary Feeding Programmes. 2007 Jan 1;
104. Patel MP, Sandige HL, Ndekha MJ, Briend A, Ashorn P, Manary MJ. Supplemental feeding with ready-to-use therapeutic food in Malawian children at risk of malnutrition. *J Health Popul Nutr.* 2005 Dec;23(4):351–7.
105. Fabiansen C, Yaméogo CW, Iuel-Brockdorf AS, Cichon B, Rytter MJH, Kurpad A, et al. Effectiveness of food supplements in increasing fat-free tissue accretion in children with moderate acute malnutrition: A randomised 2 × 2 × 3 factorial trial in Burkina Faso. *PLoS Med.* 2017 Sep;14(9):e1002387.
106. Ackatia-Armah RS, McDonald CM, Doumbia S, Erhardt JG, Hamer DH, Brown KH. Malian children with moderate acute malnutrition who are treated with lipid-based dietary supplements have greater weight gains and recovery rates than those treated with locally produced cereal-legume products: a community-based, cluster-randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2015 Mar;101(3):632–45.
107. Chang CY, Trehan I, Wang RJ, Thakwalakwa C, Maleta K, Deitchler M, et al. Children successfully treated for moderate acute malnutrition remain at risk for malnutrition and death in the subsequent year after recovery. *J Nutr.* 2013 Feb;143(2):215–20.
108. Karakochuk C, van den Briel T, Stephens D, Zlotkin S. Treatment of moderate acute malnutrition with ready-to-use supplementary food results in higher overall recovery rates compared with a corn-soya blend in children in southern Ethiopia: an operations research trial. *Am J Clin Nutr.* 2012 Oct;96(4):911–6.
109. Adu-Afarwuah S, Lartey A, Brown KH, Zlotkin S, Briend A, Dewey KG. Randomized comparison of 3 types of micronutrient supplements for home fortification of complementary foods in Ghana: effects on growth and motor development. *Am J Clin Nutr.* 2007 Aug;86(2):412–20.
110. Phuka JC, Maleta K, Thakwalakwa C, Cheung YB, Briend A, Manary MJ, et al. Complementary feeding with fortified spread and incidence of severe stunting in 6- to 18-month-old rural Malawians. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008 Jul;162(7):619–26.
111. Stewart CP, Wessells KR, Arnold CD, Huybregts L, Ashorn P, Becquey E, et al. Lipid-based nutrient supplements and all-cause mortality in children 6-24 months of age: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2020 Jan 1;111(1):207–18.
112. Huybregts L, Becquey E, Zongrone A, Le Port A, Khassanova R, Coulibaly L, Leroy JL, Rawat R, Ruel MT. The impact of integrated prevention and treatment on child malnutrition and health: the

- PROMIS project, a randomized control trial in Burkina Faso and Mali. *BMC Public Health*. 2017 Mar 9;17(1):237.
113. Aguayo VM, Baker SK, Dewey KG, Galasso E, Perry A, Sifri Z, et al. Benefits of small-quantity lipid-based nutrient supplements for child nutrition and survival warrant moving to scale. *Nat Food*. 2023 Feb;4(2):130–2.
  114. Prado EL, Arnold CD, Wessells KR, Stewart CP, Abbeddou S, Adu-Afarwuah S, et al. Small-quantity lipid-based nutrient supplements for children age 6-24 months: a systematic review and individual participant data meta-analysis of effects on developmental outcomes and effect modifiers. *Am J Clin Nutr*. 2021 Nov 2;114(Suppl 1):43S-67S.
  115. Collins S. Changing the way we address severe malnutrition during famine. *Lancet Lond Engl*. 2001 Aug 11;358(9280):498–501.
  116. Emergency Nutrition Network (ENN). Global CMAM mapping in UNICEF supported countries. *Field Exch* 41 [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2023 Dec 12];10. Available from: <https://www.enonline.net/fex/41/www.enonline.net/fex/41/global>
  117. Organisation mondiale de la Santé/Programme alimentaire mondial/Comité permanent de la nutrition du Système des Nations Unies/Fonds des Nations Unies pour l'enfance, 2007. *Prise en charge communautaire de la malnutrition aiguë sévère* [Internet]. Available from: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789280641479>
  118. OMS. *Lignes directrices : mises à jour de la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère chez le nourrisson et chez l'enfant* [Internet]. Available from: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789241506328>
  119. *Guideline: assessing and managing children at primary health-care facilities to prevent overweight and obesity in the context of the double burden of malnutrition. Updates for the Integrated Management of Childhood Illness (IMCI)*. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence:CC BY-NC-SA 3.0 IGO
  120. Golden M, Grellety yvonne. *Golden MH Grellety Protocole Generique PCIMA (Integrated Management of acute Malnutrition) FRENCH version. 6.6.2 correction annex1*. 2011.
  121. Ashworth A. Efficacy and effectiveness of community-based treatment of severe malnutrition. *Food Nutr Bull*. 2006 Sep;27(3 Suppl):S24-48.
  122. Renzaho AMN, Dachi G, Ategbo E, Chitekwe S, Doh D. Pathways and approaches for scaling-up of community-based management of acute malnutrition programs through the lens of complex adaptive systems in South Sudan. *Arch Public Health* [Internet]. 2022 Sep 5 [cited 2023 Dec 12];80(1):203. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13690-022-00934-y>
  123. Renzaho AMN, Dachi G, Ategbo E, Chitekwe S, Doh D. Pathways and approaches for scaling-up of community-based management of acute malnutrition programs through the lens of complex adaptive systems in South Sudan. *Arch Public Health*. 2022 Sep 5;80(1):203.
  124. Maleta K, Amadi B. Community-based management of acute malnutrition (CMAM) in sub-Saharan Africa: case studies from Ghana, Malawi, and Zambia. *Food Nutr Bull*. 2014 Jun;35(2 Suppl):S34-38.

125. Aguayo VM, Badgaiyan N, Qadir SS, Bugti AN, Alam MM, Nishtar N, et al. Community management of acute malnutrition (CMAM) programme in Pakistan effectively treats children with uncomplicated severe wasting. *Matern Child Nutr.* 2018 Nov;14 Suppl 4(Suppl 4):e12623.
126. Rogers E, Myatt M, Woodhead S, Guerrero S, Alvarez JL. Coverage of Community-Based Management of Severe Acute Malnutrition Programmes in Twenty-One Countries, 2012-2013. *PLOS ONE* [Internet]. 2015 juin [cited 2023 Dec 12];10(6):e0128666. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0128666>
127. Gillespie S, Menon P, Kennedy AL. Scaling up impact on nutrition: what will it take? *Adv Nutr.* 2015 Jul 15;6(4):440-51. doi: 10.3945/an.115.008276. PMID: 26178028; PMCID: PMC4496740.
128. Shekar M, Kakietek J, Eberwein JD. Un cadre d'investissement pour la nutrition. Groupe de la banque mondial
129. Becart E. Meta-analysis of Barriers and Boosters from 78 coverage assessments supported by the CMN.
130. Puett C, Guerrero S. Barriers to access for severe acute malnutrition treatment services in Pakistan and Ethiopia: a comparative qualitative analysis. *Public Health Nutr.* 2015 Jul;18(10):1873–82.
131. UNICEF. Treatment of wasting using simplified approaches: a rapid evidence review [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/media/97006/file/Simplified-Aproaches-Rapid-Evidence-Review.pdf>
132. Hanson K. Simplified approaches to treat acute malnutrition: Insights and reflections from MSF and lessons from experiences in NE Nigeria. *Field Exch Issue* 60. 2019 Jul 1. Available from: <https://www.enonline.net/fex/60/www.enonline.net/fex/60/simplifiedapproaches>
133. Defourny I, Seroux G, Abdelkader I, Harczi and G. Management of moderate acute malnutrition with RUTF in Niger. *Field Exch* 31 [Internet]. 2007 Sep 1. Available from: <https://www.enonline.net/fex/31/www.enonline.net/fex/31/rutfinniger>
134. James PT, Van den Briel N, Rozet A, Israël AD, Fenn B, Navarro-Colorado C. Low-dose RUTF protocol and improved service delivery lead to good programme outcomes in the treatment of uncomplicated SAM: a programme report from Myanmar. *Matern Child Nutr.* 2015 Oct;11(4):859–69.
135. Blackwell N, Myatt M, Allafort-Duverger T, Balogoun A, Ibrahim A, Briend A. Mothers Understand And Can do it (MUAC): a comparison of mothers and community health workers determining mid-upper arm circumference in 103 children aged from 6 months to 5 years. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique.* 2015;73(1):26.
136. Alé FGB, Phelan KPQ, Issa H, Defourny I, Le Duc G, Harczi G, et al. Mothers screening for malnutrition by mid-upper arm circumference is non-inferior to community health workers: results from a large-scale pragmatic trial in rural Niger. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique.* 2016;74(1):38.

137. UNICEF Rapid review: Screening of acute malnutrition by the family at community level. [Internet]. Available from: <https://www.unicef.org/media/97001/file/Family-MUAC-Evidence-Review-2020.pdf>
138. Alvarez Morán JL, Alé GBF, Charle P, Sessions N, Doumbia S, Guerrero S. The effectiveness of treatment for Severe Acute Malnutrition (SAM) delivered by community health workers compared to a traditional facility based model. *BMC Health Serv Res*. 2018 Mar 27;18(1):207.
139. López-Ejeda N, Charle Cuellar P, Vargas A, Guerrero S. Can community health workers manage uncomplicated severe acute malnutrition? A review of operational experiences in delivering severe acute malnutrition treatment through community health platforms. *Matern Child Nutr*. 2019 Apr;15(2):e12719.
140. Alvarez Morán JL, Alé FGB, Rogers E, Guerrero S. Quality of care for treatment of uncomplicated severe acute malnutrition delivered by community health workers in a rural area of Mali. *Matern Child Nutr*. 2018 Jan;14(1):e12449.
141. Myatt M, Khara T, Collins S. A review of methods to detect cases of severely malnourished children in the community for their admission into community-based therapeutic care programs. *Food Nutr Bull*. 2006 Sep;27(3 Suppl):S7-23.
142. Briend A, Maire B, Fontaine O, Garenne M. Mid-upper arm circumference and weight-for-height to identify high-risk malnourished under-five children. *Matern Child Nutr*. 2012 Jan;8(1):130-3.
143. Brambilla P, Rolland-Cachera MF, Testolin C, Briend A, Salvatoni A, Testolin G, et al. Lean mass of children in various nutritional states. Comparison between dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *Ann N Y Acad Sci*. 2000 May;904:433–6.
144. Grellety E, Golden MH. Severely malnourished children with a low weight-for-height have a higher mortality than those with a low mid-upper-arm-circumference: III. Effect of case-load on malnutrition related mortality- policy implications. *Nutr J*. 2018 Sep 15;17(1):81.
145. Grellety E, Krause LK, Shams Eldin M, Porten K, Isanaka S. Comparison of weight-for-height and mid-upper arm circumference (MUAC) in a therapeutic feeding programme in South Sudan: is MUAC alone a sufficient criterion for admission of children at high risk of mortality? *Public Health Nutr*. 2015 Oct;18(14):2575–81.
146. Schwinger C, Golden MH, Grellety E, Roberfroid D, Guesdon B. Severe acute malnutrition and mortality in children in the community: Comparison of indicators in a multi-country pooled analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0219745.
147. Lamsal KP, Parajuli KR, Pun BK, Adhikari RP, Bashyal M, Dangol B, Cunningham K. Accuracy of Using Mid-Upper Arm Circumference to Detect Wasting Among Children Aged 6-59 Months in Nepal. *Glob Health Sci Pract*. 2021 Dec 21;9(4):881-889.
148. Goossens S, Bekele Y, Yun O, Harzi G, Ouannes M, Shepherd S. Mid-upper arm circumference based nutrition programming: evidence for a new approach in regions with high burden of acute malnutrition. *PLoS One*. 2012;7(11):e49320.
149. Binns P, Dale N, Hoq M, Banda C, Myatt M. Relationship between mid upper arm circumference and weight changes in children aged 6-59 months. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 2015;73:54.

150. Burrell A, Kerac M, Nabwera H. Monitoring and discharging children being treated for severe acute malnutrition using mid-upper arm circumference: secondary data analysis from rural Gambia. *Int Health*. 2017 Jul 1;9(4):226-233.
151. Dale NM, Myatt M, Prudhon C, Briend A. Using mid-upper arm circumference to end treatment of severe acute malnutrition leads to higher weight gains in the most malnourished children. *PLoS One*. 2013;8(2):e55404.
152. Isanaka S, Hanson KE, Frison S, Andersen CT, Cohuet S, Grais RF. MUAC as the sole discharge criterion from community-based management of severe acute malnutrition in Burkina Faso. *Matern Child Nutr*. 2019 Apr;15(2):e12688.
153. Somassè YE, Dramaix M, Bahwere P, Donnen P. Relapses from acute malnutrition and related factors in a community-based management programme in Burkina Faso. *Matern Child Nutr*. 2016 Oct;12(4):908–17.
154. Binns PJ, Dale NM, Banda T, Banda C, Shaba B, Myatt M. Safety and practicability of using mid-upper arm circumference as a discharge criterion in community based management of severe acute malnutrition in children aged 6 to 59 months programmes. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 2016;74:24.
155. Goossens S, Bekele Y, Yun O, Harczi G, Ouannes M, Shepherd S. Mid-upper arm circumference based nutrition programming: evidence for a new approach in regions with high burden of acute malnutrition. *PLoS One*. 2012;7(11):e49320.
156. Burza S, Mahajan R, Marino E, Sunyoto T, Shandilya C, Tabrez M, et al. Community-based management of severe acute malnutrition in India: new evidence from Bihar. *Am J Clin Nutr*. 2015 Apr;101(4):847–59.
157. Ackatia-Armah RS, McDonald CM, Doumbia S, Erhardt JG, Hamer DH, Brown KH. Malian children with moderate acute malnutrition who are treated with lipid-based dietary supplements have greater weight gains and recovery rates than those treated with locally produced cereal-legume products: a community-based, cluster-randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2015 Mar;101(3):632–45.
158. Fabiansen C, Phelan KP, Cichon B, Ritz C, Briend A, Michaelsen KF, et al. Short children with a low midupper arm circumference respond to food supplementation: an observational study from Burkina Faso. *Am J Clin Nutr*. 2016 Feb;103(2):415–21.
160. Kangas ST, Salpéteur C, Nikiéma V, Talley L, Ritz C, Friis H, et al. Impact of reduced dose of ready-to-use therapeutic foods in children with uncomplicated severe acute malnutrition: A randomised non-inferiority trial in Burkina Faso. *PLoS Med*. 2019 Aug;16(8):e1002887.
161. Briend A, Maire B, Fontaine O, Garenne M. Mid-upper arm circumference and weight-for-height to identify high-risk malnourished under-five children. *Matern Child Nutr*. 2012 Jan;8(1):130–3.
162. Bailey J, Lelijveld N, Marron B, Onyoo P, Ho LS, Manary M, Briend A, Opondo C, Kerac M. Combined Protocol for Acute Malnutrition Study (ComPAS) in rural South Sudan and urban Kenya: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018 Apr 24;19(1):251.
163. Stratégie de Coopération de l'OMS avec le Burkina Faso, 2017–2020, République du Congo. Brazzaville : Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional de l'Afrique, 2018. Licence : CCBY-NC-SA 3.0 IGO

164. Integrated management of acute malnutrition programme and stocks report Jan to Mar/Apr 2015 – UNICEF WCARO | International Malnutrition Task Force [Internet]. Available from: <https://imtf.org/integrated-management-of-acute-malnutrition-programme-and-stocks-report-unicef-wcaro/>
165. Burkina Faso: Enquête Nutritionnelle Nationale 2016 - Burkina Faso | ReliefWeb [Internet]. 2017 [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://reliefweb.int/report/burkina-faso/burkina-faso-enquete-nutritionnelle-nationale-2016>
167. CORTASAM. État de la malnutrition aiguë. [cited 2024 Feb 7]. Conseils pour améliorer la collecte et les rapports de données sur les rechutes des enfants après un traitement de l'émaciation. Available from: <https://acutemalnutrition.org/fr/resource-library/7m4wSsS3R0CmtYVvfTiHAA>
168. Stobaugh HC, Mayberry A, McGrath M, Bahwere P, Zagre NM, Manary MJ, et al. Relapse after severe acute malnutrition: A systematic literature review and secondary data analysis. *Matern Child Nutr.* 2019 Apr;15(2):e12702.
169. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Alitanou R, Boubacar H, Izie Bozama L, et al. Simplifying and optimising management of acute malnutrition in children aged 6 to 59 months: study protocol for a community-based individually randomised controlled trial in Kasai, Democratic Republic of Congo. *BMJ Open.* 2020 Dec 2;10(12):e041213.
170. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, et al. Simplifying and optimising the management of uncomplicated acute malnutrition in children aged 6-59 months in the Democratic Republic of the Congo (OptiMA-DRC): a non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2022 Apr;10(4):e510–20.
171. Cazes C, Phelan K, Hubert V, Boubacar H, Bozama LI, Sakubu GT, et al. Optimising the dosage of ready-to-use therapeutic food in children with uncomplicated severe acute malnutrition in the Democratic Republic of the Congo: a non-inferiority, randomised controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2023 Apr;58:101878.
172. WHO guideline on the prevention and management of wasting and nutritional oedema (acute malnutrition) in infants and children under 5 years [Internet]. [cited 2024 Feb 8]. Available from: <https://app.magicapp.org/#/guideline/noPQkE>
173. Institut National de la Statistique (INS), Ministère des Finances. Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples. 2012.
174. OCHA. Crise alimentaire au Niger : mobiliser urgemment des ressources conséquentes pour sauver des vies [Internet]. Available from: [https://fscluster.org/sites/default/files/documents/rapport\\_definitif\\_smart\\_niger\\_2021.pdf](https://fscluster.org/sites/default/files/documents/rapport_definitif_smart_niger_2021.pdf)
176. Isanaka S, Villamor E, Shepherd S, Grais RF. Assessing the impact of the introduction of the World Health Organization growth standards and weight-for-height z-score criterion on the response to treatment of severe acute malnutrition in children: secondary data analysis. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):e54-59.
177. Isanaka S, Nombela N, Djibo A, Poupard M, Van Beckhoven D, Gaboulaud V, et al. Effect of preventive supplementation with ready-to-use therapeutic food on the nutritional status, mortality, and morbidity of children aged 6 to 60 months in Niger: a cluster randomized trial. *JAMA.* 2009 Jan 21;301(3):277–85.



178. Nackers F, Broillet F, Oumarou D, Djibo A, Gaboulaud V, Guerin PJ, et al. Effectiveness of ready-to-use therapeutic food compared to a corn/soy-blend-based pre-mix for the treatment of childhood moderate acute malnutrition in Niger. *J Trop Pediatr*. 2010 Dec;56(6):407–13.
179. Isanaka S, Langendorf C, Berthé F, Gnegne S, Li N, Ousmane N, et al. Routine Amoxicillin for Uncomplicated Severe Acute Malnutrition in Children. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4;374(5):444–53.
180. Binns PJ, Dale NM, Banda T, Banda C, Shaba B, Myatt M. Safety and practicability of using mid-upper arm circumference as a discharge criterion in community based management of severe acute malnutrition in children aged 6 to 59 months programmes. *Arch Public Health Arch Belg Sante Publique*. 2016;74:24.
181. Isanaka S, Guesdon B, Labar AS, Hanson K, Langendorf C, Grais RF. Comparison of Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Children Selected for Treatment of Severe Acute Malnutrition Using Mid Upper Arm Circumference and/or Weight-for-Height Z-Score. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137606.
182. Daures M, Phelan K, Issoufou M, Kouanda S, Sawadogo O, Issaley K, et al. New approach to simplifying and optimizing acute malnutrition treatment in children aged 6 to 59 months: the OptiMA single-arm proof-of-concept trial in Burkina Faso. *Br J Nutr*. 2019 Dec 10;1–31.
183. Phelan K, Seri B, Daures M, Yao C, Alitanou R, Aly AAM, Maidadji O, Sanoussi A, Mahamadou A, Cazes C, Moh R, Becquet R, Shepherd S. Treatment outcomes and associated factors for hospitalization of children treated for acute malnutrition under the OptiMA simplified protocol: a prospective observational cohort in rural Niger. *Front Public Health*. 2023 Jul 5;11:1199036.
184. WHO guideline on the prevention and management of wasting and nutritional oedema (acute malnutrition) in infants and children under 5 years. [Internet]. Available from: <https://www.childwasting.org/normative-guidance>
185. Walson JL, Berkley JA. The impact of malnutrition on childhood infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Jun;31(3):231–6.
186. World malaria report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
187. Malaria vaccine: WHO position paper – March 2022 [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-wer9709-61-80>
188. RTS,S Clinical Trials Partnership, Agnandji ST, Lell B, Fernandes JF, Abossolo BP, Methogo BGNO, et al. A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med*. 2012 Dec 13;367(24):2284–95.
189. Datto MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2021 May 15;397(10287):1809–18.

## Annexes

### Annexe 1 : Tables de dosage du protocole national en vigueur au Niger, de la stratégie OptiMA Niger et de la stratégie CompAS.

Protocole Standard Niger 2016			OPTIMA				ComPAS			
oedemes, PB < 115 ou P/T < 3Z 130-200 kcal/kg/j		PB 115-124 ou P/T - 3 et -2 ET enfants 6-24m (kcal/kg/j)	PB < 115 mm Oedemes 170-200 kcal/kg/j	PB 115-119 mm 125-190 kcal/kg/j	PB 120-124 50-166 kcal/kg/j		PB < 115 mm (Edemes) 1000 kcal/j	PB 115-124 mm 500 kcal/j		
sachets/ semaine		sachets/ semaine	Poids sachets/ semaine	sachets/ semaine	sachets/ semaine	sachets/ semaine	Sachets / semaine	Sachets / semaine		
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-weight: bold; margin-right: 5px;">Récupération nutritionnelle</div> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; width: 100%; height: 100%;"></div> </div>			Récupération nutritionnelle →				Récupération nutritionnelle →			
			3.0-3.4	8	3.0-3.4	10	8	7	ATPE <b>14 sachets / semaine</b>	ATPE <b>7sachets / semaine</b>
			3.5-4.9	10	3.5-4.0	11	8	7		
			5.0-6.9	15	4.1-4.4	12	9	7		
					4.5-4.9	13	10	7		
					5.0-5.4	14	11	7		
					5.5-5.9	15	12	7		
			7.0-9.9	20	6.0-6.4	16	12	7		
					6.5-6.9	17	13	7		
					7.0-7.4	18	13	8		
					7.5-7.9	19	14	8		
					8.0-8.4	20	15	9		
					8.5-8.9	22	15	9		
			10.0-14.9	30	9.0-9.4	23	16	9		
					9.5-9.9	24	17	9		
					10.0-10.4	25	18	10		
					10.5-10.9	26	19	10		
					11.0-11.4	27	20	10		
					11.5-11.9	29	21	10		
					12.0-12.4	30	22	11		
12.5-12.9	31	22			11					
13.0-13.4	33	23			12					
13.5-13.9	34	24			12					
15.0-19.9	35	14.0-14.4	35	25	12					
		14.5-14.9	36	26	13					
		15.0-15.4	36	28	14					
		15.5-15.9	36	28	14					
		16.0-16.4	36	28	14					
		16.5-16.9	36	28	14					
		17.0-17.4	36	28	14					
17.5-17.9	36	28	14							
18.0-18.4	36	28	14							
18.5-18.9	36	28	14							
19.0-19.4	36	28	14							
19.5-19.9	36	28	14							

## Annexe 2 : Outils de recueil des données de l'essai OptiMA Niger

- Fiche thérapeutiques de suivi ambulatoire

FICHE DE SUIVI THERAPEUTIQUE OPTIMA										
IDENTIFICATION PATIENT										
Nom et prénom de l'enfant : _____			Date de naissance : _/ _/ _		Age (mois) : _		Age estimé : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Accompagnant : <input type="checkbox"/> Mère <input type="checkbox"/> Père <input type="checkbox"/> Autre, Précisez : _____			Nom accompagnant : _____		N° de téléphone : _____		Village : _____			
N° Identification OptiMA : _____			Numéro unique MA : _____		N° enregistrement CSI : _____		AIRE DE SANTE : _____			
Date de dépistage (village) : _/ _/ _ (si applicable)										
ELIGIBILITE DU PATIENT A L'ETUDE ET AUX ATPE										
Antécédents médicaux connus : _____										Date de consentement : _/ _/ _
Enfant éligible pour l'inclusion : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non, Raison : _____			Enfant éligible pour la randomisation : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non, Raison : _____			Recueilli par (Nom du TEQ) : _____				
Stratégie Nutritionnelle suivie : <input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> OptiMA <input type="checkbox"/> CompPAS			Degré de malnutrition à l'inclusion : <input type="checkbox"/> Non Sévère <input type="checkbox"/> Sévère PB<115mm ou œdème (+, ++)			<input type="checkbox"/> Sévère PB=115mm et PT<3				
Formation de l'accompagnant au dépistage par PB/œdèmes : <input type="checkbox"/> Oui, le _/ _/ _ <input type="checkbox"/> Non										
SUIVI MEDICAL ET NUTRITIONNEL										
Visite n°	Inclusion	1	2	3	4	5	6	7	8	
Date (jour/mois)	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	
Lieu de la visite	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM <input type="checkbox"/> Village	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM <input type="checkbox"/> Village	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM <input type="checkbox"/> Village	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM <input type="checkbox"/> Village	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM <input type="checkbox"/> Village	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM <input type="checkbox"/> Village	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM <input type="checkbox"/> Village	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM <input type="checkbox"/> Village	<input type="checkbox"/> CRENAS <input type="checkbox"/> CRENAM <input type="checkbox"/> Village
Type de visite	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*	<input type="checkbox"/> Suivi Programmé <input type="checkbox"/> Consultation externe*
Pour suivi programmé, cochez si absence	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pour CRENAM, cochez rupture globale PPS et Super Cereal +	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Données anthropométriques										
PB (mm)	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
Poids (Kg)	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
Taille (cm)	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
Oedèmes	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> 0
P/T (ZSCORE)	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2	<input type="checkbox"/> > -3 <input type="checkbox"/> > -3 et < -2 <input type="checkbox"/> > -2
Surveillance médicale										
Test appétit	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif
Température (°C)	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
Freq. respiratoire (Nb/min)	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
Freq. cardiaque (Nb/min)	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
SpO2 (%)	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
TDR Paludisme réalisé	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Résultat du TDR palu	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif
Problèmes de santé constatés (* au 05 uniquement)										
Problèmes de santé constatés	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Diarrhée non sanglante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anémie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Taux d'Hb (si anémie)*	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait	____ g/dl <input type="checkbox"/> Non fait
Paludisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infection respiratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Déshydratation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parasitose/Verminose intestinale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dermatose/ infection cutanée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ORL (Rhume, Otite...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fièvre hors paludisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plaie, abcès, traumatisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre : Préciser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Si consultation externe, préciser le motif dans la partie motif consultation externe										
Traitement systématique prescrit (* au 05 uniquement)										
Amoxicilline*	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non indiqué
Déparasitage	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Vitamine A reçu	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Autre traitement médical prescrit (* au 05 uniquement)										
Autre traitement prescrit	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
ACT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antibiotique*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SRO/Résomal*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiparasitaire*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fer/ acide folique*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Métronidazole*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paracétamol*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zinc*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres, précisez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Régime nutritionnel										
Supplément prescrit	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Type de supplémentation	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS	<input type="checkbox"/> PPN <input type="checkbox"/> PPS
Nb de sachets de supplémentation (PPN, PPS)	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
Nb de gramme / personne	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
Nb de jours couvert	____	____	____	____	____	____	____	____	____	____
Sites de suivi requis										
Poursuite au lieu de suivi	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si non	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission	<input type="checkbox"/> CSI <input type="checkbox"/> Rechute <input type="checkbox"/> Eligible ATPE <input type="checkbox"/> Réadmission
	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon	<input type="checkbox"/> Village <input type="checkbox"/> Guéri <input type="checkbox"/> Non-rép <input type="checkbox"/> Abandon
	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Décès	<input type="checkbox"/> Décès
Autre référencement										
Consultation externe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Référencement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Refus de référencement / consultation externe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si référence vers le centre de santé ou l'hospitalisation, préciser le motif dans la partie motif référence à la fin du questionnaire										

A. Inclusion	Source des données	<input type="checkbox"/> Carnet <input type="checkbox"/> Sur Déclaration <input type="checkbox"/> Registre du CDS	BCG	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 0	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	POLIO 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	VPI	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PENTA 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
	PENTA 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	PENTA 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	Pneumo 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	Pneumo 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	Pneumo 3	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas	VAR	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Non indiqué (âge <9 mois)	VAA	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Non indiqué (âge <9 mois)	ROTARIX 1	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas
	ROTARIX 2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas														

**Fin de suivi**

Bilan du suivi	
Date de sortie : _/_/ _/ _/ _/ _/	Complétude du suivi (6 mois post-inclusion) : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Interruption prématurée du suivi	
Date : _/ _/ _/ _/	Raison (une seule choix) : <input type="checkbox"/> Décès, cause : _____ <input type="checkbox"/> Abandon confirmé, motif si connu : _____ <input type="checkbox"/> Retrait du consentement, motif si connu : _____ <input type="checkbox"/> Hors zone (connu après randomisation) <input type="checkbox"/> Perdu de vue
Transfert : <input type="checkbox"/> Autre UNTA non incluse dans l'étude ; Motif : _____ <input type="checkbox"/> Autre structure de santé non incluse dans l'étude ; Motif : _____ <input type="checkbox"/> Autres, précisez : _____	

Coût du transport (à poser à la dernière visite de suivi au CRENA)	
Moyen habituel pour se rendre au CSI et retourner à domicile : <input type="checkbox"/> A pied <input type="checkbox"/> Vélo <input type="checkbox"/> Charette <input type="checkbox"/> Moto <input type="checkbox"/> Minibus <input type="checkbox"/> Autre, précisez : _____	Habituellement, payez-vous pour venir au CSI et retourner à domicile : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, quel était le moyen de paiement habituel : <input type="checkbox"/> CFA, si oui montant Aller/Retour : _____ <input type="checkbox"/> Autre précisez : _____ Habituellement, combien de temps quittez-vous votre domicile pour participer au programme* : _____ [ ] [h] [ ] min Quand vous vous rendez au CSI, devez-vous dédommager une personne pour garder vos enfants ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, précisez comment : _____ <small>*Faire une estimation approximative de la durée du trajet aller/retour et de la durée passée au CSI en fonction des discussions</small>

Observations médicales et Traitement			
Date	Motifs consultation externe pédiatrique (plusieurs réponses possibles)	Motifs référencement hospitalisation (plusieurs réponses possibles)	Traitement - Observation
n1 _/_/ _/ _/ _/	<input type="checkbox"/> Infection respiratoire <input type="checkbox"/> Paludisme grave <input type="checkbox"/> Perte de poids <input type="checkbox"/> Poids stagnant <input type="checkbox"/> Fièvre inexpliquée <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Trauma plâie <input type="checkbox"/> ORL (rhume, otite...) <input type="checkbox"/> Autre, précisez : _____	<input type="checkbox"/> Infection respiratoire <input type="checkbox"/> Paludisme grave <input type="checkbox"/> Fièvre inexpliquée <input type="checkbox"/> Anorexie / perte d'appétit <input type="checkbox"/> Perte de poids <input type="checkbox"/> Poids stagnant <input type="checkbox"/> Trauma plâie <input type="checkbox"/> Autre, précisez : _____	
n2 _/_/ _/ _/ _/	<input type="checkbox"/> Diarrhée / Déshydratation <input type="checkbox"/> Infection respiratoire <input type="checkbox"/> Paludisme grave <input type="checkbox"/> Perte de poids <input type="checkbox"/> Poids stagnant <input type="checkbox"/> Fièvre inexpliquée <input type="checkbox"/> Vomissements <input type="checkbox"/> Trauma plâie <input type="checkbox"/> ORL (rhume, otite...) <input type="checkbox"/> Autre, précisez : _____	<input type="checkbox"/> Diarrhée / Déshydratation <input type="checkbox"/> Infection respiratoire <input type="checkbox"/> Paludisme grave <input type="checkbox"/> Fièvre inexpliquée <input type="checkbox"/> Anorexie / perte d'appétit <input type="checkbox"/> Perte de poids <input type="checkbox"/> Poids stagnant <input type="checkbox"/> Trauma plâie <input type="checkbox"/> Autre, précisez : _____	

- Fiche de randomisation

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>DONNEES INCLUSION</b>	<b>INC</b>
_ _ _  -  _ _ _ _  -  _				Version 2.0, 15/01/2021

Date de la visite d'inclusion	_ _ / _ _ /20 _ _
Date de signature de consentement	_ _ / _ _ /20 _ _
<b>Vérification des critères d'inclusion</b> Pour les critères d'inclusion suivants, si au moins une case est cochée « Non », « Aucun » ou « Négatif » alors le patient n'est PAS ADMISSIBLE	
Enfant âgé entre 6 et 59 mois	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Répond à un ou plusieurs des critères de définition de la malnutrition aiguë de l'étude ( <i>plusieurs choix possibles</i> )	<input type="checkbox"/> PB < 125 mm <input type="checkbox"/> P/T < -3 <input type="checkbox"/> Œdèmes nutritionnels +, ++ <input type="checkbox"/> Aucun
Test d'appétit	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif
Enfant vivant dans l'aire de santé	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Vérification des critères de non-inclusion</b> Pour les critères de non inclusion suivants, si au moins une case est cochée « Oui » alors le patient n'est PAS ADMISSIBLE	
Enfant avec complications médicales nécessitant une référence vers l'hôpital	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Enfant déjà pris en charge pour sa malnutrition	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Enfant avec une allergie connue au lait ou aux arachides	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Enfant avec une pathologie chronique connue tel que la drépanocytose, trisomie 21, cardiopathie congénitale, atteinte neurologique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Enfant avec œdèmes +++	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Partie « inclusion »</b> Si l'enfant répond aux critères d'inclusion et ne présente aucun critère de non-inclusion, l'enfant est inclus	
Enfant inclus	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Degré de malnutrition	<input type="checkbox"/> Sévère PB < 115 mm ou œdème (+, ++) <input type="checkbox"/> Sévère PB ≥ 115 mm et PT < -3 <input type="checkbox"/> Non Sévère
Si sévère, administration du traitement antibiotique ( <i>Amoxicilline</i> ) systématique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Critères de la randomisation</b>	
Enfant qui a un PB ≥ 125 et un PT < -3 et pas d'œdème	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<b>Si oui l'enfant sera inclus mais non randomisé, il recevra la supplémentation recommandée par les guidelines</b>	
Enfant qui a déjà un frère ou une sœur inclus dans l'étude	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

<b>Si oui l'enfant sera inclus mais non randomisé, il recevra la supplémentation du bras alloué à son frère ou sa sœur</b>	
Si non randomisé car frère ou sœur inclus, bras d'affectation du frère/sœur	<input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> OptiMA <input type="checkbox"/> ComPAS
<b>Randomisation</b>	
Randomisation	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si randomisé, Bras d'affectation	<input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> OptiMA <input type="checkbox"/> ComPAS
Si randomisé, Numéro de randomisation	_ _ _ _ _  -  _  -  _
Carte Participant remise au parent/représentant légal	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

- Fiche de recueil des données socio-économique

Etude OptiMA Niger – eCRF « DEMO-ECO »

AS/Village Code ménage N°Enf   _ _ _  -  _ _ _ _  -  _	<b>DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET ECONOMIQUES</b>	<b>DEM</b> <i>Version 1.0, 13/03/2020</i>
--	--	--

<b>Date de la visite d'inclusion</b>	_ _ / _ _ / 2 0 _ _
--------------------------------------	---------------------

**Données démographiques**

Date de naissance de l'enfant	_ _  /  _ _  /  2 0 _ _
Age estimé	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Sexe de l'enfant	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Village de résidence ( <i>liste déroulante</i> )	.....
Qui est le représentant légal de l'enfant accompagnant l'enfant ? (1 seul choix)	<input type="checkbox"/> Mère <input type="checkbox"/> Père <input type="checkbox"/> Autre membre de la famille <input type="checkbox"/> Autre : Précisez .....
Mère en vie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, âge de la mère	_ _  ans
Père en vie	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Représentant légal accompagnant l'enfant sait lire ou écrire	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, niveau de scolarisation atteint (1 seul choix)	<input type="checkbox"/> Primaire <input type="checkbox"/> Secondaire <input type="checkbox"/> Supérieur
Nombre de personnes à vivre dans le foyer*	_
Nombre d'enfants de moins de 5 ans dans le foyer*	_
Parmi enfants de moins de 5 ans dans le foyer*, nombre d'enfants suivant les programmes MAM ou MAS	_
Nombre d'accouchements de la mère	_
Nombre de frères et sœurs vivants (même mère)	_
Si frère jumeau ou sœur jumelle, est-il/elle vivant(e)?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si fratrie, position de l'enfant dans la fratrie	_
Allaitement en cours	<input type="checkbox"/> Oui

\*Foyer = Nombre de personnes ayant partagé le même repas la veille au soir et ayant dormi sous le même toit

## Etude OptiMA – Niger

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>Fiche de RANDOMISATION</b>	<b>RANDO</b> Version 2.0, 13/01/2021
□□□□	- □□□□□	- □		

Date de randomisation	□□ / □□ / 20□□
Sexe	<input type="checkbox"/> Fille <input type="checkbox"/> Garçon
<b>Critères anthropométriques</b>	
PB à l'inclusion (mm)	□□□□
Cedèmes	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, grade	<input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++
Poids à l'inclusion (kg)	□□□, □□□
Taille à l'inclusion (cm)	□□□□
Calcul du rapport P/T (appli OMS)	<input type="checkbox"/> <-3 <input type="checkbox"/> ≥ -3 et <-2 <input type="checkbox"/> ≥ -2
Calcul identique à celui du dépistage	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Degré de malnutrition Aiguë	<input type="checkbox"/> Sévère PB<115mm ou œdème (+, ++) <input type="checkbox"/> Sévère PB> ou = 115mm (ET P/T<-3) <input type="checkbox"/> Non Sévère (PB 115-124 mm ET P/T>-3 sans œdème)
<b>Randomisation</b>	
Bras de randomisation	<input type="checkbox"/> Standard <input type="checkbox"/> OptiMA <input type="checkbox"/> ComPAS
Numéro de randomisation	□□□□□□ - □□ - □□
Utilisation de la procédure de randomisation de secours	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

\* Si erreur de calcul, informer l'agent local et si besoin réexpliquer l'utilisation de la table

Nom du TEC : \_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_



- Fiche de notification EIG

AS/Village	Code ménage	N°Enf	<b>Notification EI</b>	<b>EI</b>
□□□□	- □□□□□	- □		Version 1.0, 28/01/2021

Date de notification	__/__/__
Lieu de notification	<input type="checkbox"/> CRENA <input type="checkbox"/> CRENI <input type="checkbox"/> Suivi village
NOM/ Prénom de l'enfant	
Date de naissance	__/__/__
Date d'inclusion	__/__/__
Randomisation	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Protocole	<input type="checkbox"/> OPTIMA <input type="checkbox"/> COMPAS <input type="checkbox"/> STANDARD
Evènement indésirable grave (EIG)	EIG observé : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui : - Décès : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON - Pronostic vital engagé : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si oui : Insuffisance respiratoire : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Etat de choc : <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Autre : .....
Autre évènement indésirable (EI)	Type d'EI observé : .....
Observations	

Nom du TEC : \_\_\_\_\_

Signature \_\_\_\_\_



- Registre d'identification des participants

Nom de l'Aire de santé	Etude <u>OptiMA</u> – Niger	OPT-Niger_ID
<b>REGISTRE IDENTIFICATION</b>		Version
		1.0   19/12/2020

ID (Numéro d'identification)	NOM	PRENOM	DATE DE NAISSANCE JJ/MM/AA	DATE CONSENTEMENT JJ/MM/AA	RANDO	STRATEGIE	DATE FIN D'ETUDE JJ/MM/AA	COMMENTAIRES
.....-.....-..			--/--/-- --	--/--/-- --	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> <u>OptiMA</u> <input type="checkbox"/> <u>CompPAS</u> <input type="checkbox"/> Standard	--/--/-- --	
.....-.....-..			--/--/-- --	--/--/-- --	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> <u>OptiMA</u> <input type="checkbox"/> <u>CompPAS</u> <input type="checkbox"/> Standard	--/--/-- --	
.....-.....-..			--/--/-- --	--/--/-- --	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> <u>OptiMA</u> <input type="checkbox"/> <u>CompPAS</u> <input type="checkbox"/> Standard	--/--/-- --	
.....-.....-..			--/--/-- --	--/--/-- --	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> <u>OptiMA</u> <input type="checkbox"/> <u>CompPAS</u> <input type="checkbox"/> Standard	--/--/-- --	

- Liste des procédures opératoires standardisées (POS)

- POS1 : mesures anthropométriques
- POS 2 : Depistage actif
- POS 3 : Inclusion et suivi
- POS 4 : Randomisation
- POS 5 : Hospitalisation
- POS 6 : Prévention covid-19