

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 2007

THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

PEDIATRIE

Présentée et soutenue publiquement le

à

LARIBOISIERE

Par

Julie BALESTRA  
née le 19/09/1978

TITRE : EVALUATION NUTRITIONNELLE D'UNE COHORTE DE 974 ENFANTS  
D'UNE ZONE RURALE DU BENIN, ANALYSE DES RISQUES DE MALNUTRITION  
ET RATIONALISATION DE LA MISE EN PLACE D'UN CENTRE DE RENUTRITION  
PEDIATRIQUE

PRESIDENT ET DIRCTEUR DE THESE :  
Pr Antoine Bourrillon

LE CONSERVATEUR DE LA  
BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

Signature du président de thèse :

Cachet de la bibliothèque universitaire

## REMERCIEMENTS

Mes premières pensées vont à tous les acteurs béninois qui ont participé activement à notre aventure à Ina et sans lesquels rien n'aurait été possible : Mémouna et Justine, courageuses et enthousiastes qui ont su s'adapter à la médecine occidentale tout en insufflant dans nos strictes protocoles un petit air africain. Le PHANS, l'ONG qui nous a permis de réaliser notre projet.

Merci au Professeur Bourillon d'avoir accepté de diriger ma thèse et au Professeur Beaufiles d'en présider le jury. Merci à Albert Faye et Stéphane Dauger de me consacrer un peu de leur temps si précieux.

Merci à Isabelle Zacharia du service de santé publique de Robert Debré pour sa patience et ses explications statistiques pointues.

Merci à David d'avoir partagé les moments d'intense émotions au Bénin. Je le remercie également pour avoir fréquenté assidûment le MK2 pendant que je rédigeais ma thèse.

Merci à Mina, d'avoir attendu que j'ai fini ma thèse avant de pointer le bout de son nez (qu'elle a fort joli, d'ailleurs).

Et bien sûr, ce travail est dédié aux bibous béninois qui peuvent se vanter de nous avoir procuré tant d'angoisse lors de leur hospitalisation. Celle-ci n'a eu d'égale que la joie de les voir grossir à vue d'œil.

**PARTIE I : APPROCHE DESCRIPTIVE DE LA MALNUTRITION INFANTO-JUVÉNILE  
DANS LE MONDE EN DÉVELOPPEMENT**

**A- EVALUATION ANTHROPOMETRIQUE D'UNE POPULATION D'ENFANTS DE MOINS DE 5 ANS VIVANT EN ZONE RURALE DU BENIN** page 9

**1) MATERIEL ET METHODES** page 9

Situation de l'étude

Méthode

**2) RESULTATS** page 13

Analyse descriptive

Création des Z-scores

Prévalence de la malnutrition

Evolution des Z-scores médians selon l'âge

**3) DISCUSSION** page 20

**B- INDICATEURS ANTHROPOMETRIQUES : UTILISATION ET INTERPRETATION A VISEE EPIDEMIOLOGIQUE, DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE** page 25

**1) CHOIX DES INDICES ANTHROPOMETRIQUES** page 26

A l'échelle d'une population

A l'échelle individuelle

**2) CHOIX DE L'ÉCHELLE** page 29

Les Z-scores

Les percentiles

Les pourcentages de la médiane

Implication à l'échelle individuelle

Implication à l'échelle d'une population

**3) STRATIFICATION DES RESULTATS PAR GROUPES D'ÂGE** page 32

**4) ETUDE TRANSVERSALE OU LONGITUDINALE** page 34

A l'échelle d'une population

A l'échelle individuelle

- 5) INTÉRÊT DU PERIMÈTRE BRACHIAL À MI-HAUTEUR (MUAC) page 35  
6) LES INDICES ANTHROPOMÉTRIQUES PRÉDICTIFS DE MORTALITÉ page 38

C- REMISE EN QUESTION DES REFERENCES DU NCHS ET INTERETS DES NOUVEAUX STANDARDS DE CROISSANCE DE L'OMS page 40

- 1) LIMITES DES REFERENCES DU NCHS page 40  
2) CREATION DES STANDARDS DE L'OMS page 44  
    Une approche normative  
    La notion de croissance comme reflet du bien-être global  
    Un échantillon international  
    Une méthodologie rigoureuse  
3) RESULTATS OBTENUS page 47  
    Le poids pour l'âge  
    La taille pour l'âge  
    Le poids pour la taille  
4) VALIDITÉ DES STANDARDS DE L'OMS page 54

<p>PARTIE II : FACTEURS ETIOLOGIQUES ET CONSÉQUENCES DE LA MALNUTRITION</p>
---

A- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALNUTRITION INFANTO-JUVENILE page 57

- 1) ADAPTATION AUX APPORTS PROTEINO-ENERGETIQUES page 57  
2) LES DEUX FORMES CLINIQUES : MARASME ET KWASHIORKOR page 60

B- FACTEURS DE RISQUE DE LA MALNUTRITION INFANTO-JUVÉNILE page 64

- 1) L'ALLAITEMENT MATERNEL ET LA CROISSANCE page 65  
    Les avantages de l'allaitement maternel  
    L'âge optimal de la diversification  
    La durée optimale de l'allaitement maternel

2) IMPACT DES RÉGIMES ALIMENTAIRES SUR LA CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE page 76

- Qualité des régimes en terme de protéines et énergie
- Rôle de la diversité alimentaire
- Alimentation, carence en zinc et croissance
- Alimentation, carence en fer et croissance
- Importance des denrées d'origine animale
- Alimentation, carence en vitamine A et croissance

3) ROLE DU PETIT POIDS DE NAISSANCE ET DU RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN DANS LA MALNUTRITION INFANTO-JUVENILE page 101

4)ROLE DES CONDITIONS SOCIO-ECONOMIQUES A L'ECHELLE INDIVIDUELLE ET NATIONALE DANS LA MALNUTRITION INFANTO-JUVENILE page 105

5) RÔLE DES INFECTIONS DANS LA CONSTITUTION DE LA MALNUTRITION page 111

- Physiopathologie de l'interaction infection-malnutrition
- Diarrhée et malnutrition
- Rougeole et malnutrition
- VIH et malnutrition
- Paludisme et malnutrition
- Malnutrition et parasitoses digestives

C- LES CONSÉQUENCES DE LA MALNUTRITION INFANTO-JUVÉNILE page 131

1) MORTALITE ET MORBIDITE INFANTO-JUVENILE page 131

- Malnutrition et mortalité globale
- Malnutrition et mortalité par maladie infectieuse
- Malnutrition et morbidité infectieuse

2) RÔLE DES CARENCES EN MICRONUTRIMENTS SUR LA MORBITIDE ET MORTALITÉ page 140

- Carence en zinc et morbi-mortalité infectieuse

Carence martiale et morbi-mortalité infectieuse

Carence en vitamine A et morbi-mortalité infectieuse

3) MALNUTRITION ET RETARD DU DEVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR,  
DES ACQUISITIONS SCOLAIRES ET FAIBLE NIVEAU DE PRODUCTIVITE A L'AGE  
ADULTE page 156

Physiopathologie de l'interaction malnutrition-développement psychomoteur

Etudes transversales de la relation malnutrition-développement psychomoteur

Etudes longitudinales de la relation malnutrition-développement psychomoteur

Essais randomisés de supplémentation

PARTIE III : PRISE EN CHARGE DE LA MALNUTRITION INFANTO-JUVÉNILE
--

A- PRISE EN CHARGE DE LA MALNUTRITION AIGUË SÉVÈRE EN MILIEUX  
HOSPITALIER page 165

1) ADMISSION DES PATIENTS page 166

Recueil des informations

Examen clinique initial

2) PHASE INITIALE DE STABILISATION page 169

Réhydratation

Prise en charge de l'hypoglycémie

Prise en charge de l'hypothermie

Traitement anti-infectieux

Traitement diététique

3) PHASE SECONDAIRE DE RÉCUPÉRATION NUTRITIONNELLE page 181

Traitement diététique

Supplémentation en micronutriments

4) ECHEC THERAPEUTIQUE page 183

5) STIMULATION PSYCHO-AFFECTIVE page 184

6) ENSEIGNEMENT NUTRITIONNEL ET SANITAIRE DES MÈRES	page 184
7) RETOUR AU DOMICILE	page 185
8) SUIVI DES PATIENTS	page 185
A- <u>RESULTATS DU CENTRE DE RECUPERATION NUTRITIONNEL D'INA</u>	page 185
B- <u>EFFICACITÉ DES PROTOCOLES DE L'OMS</u>	page 192
C- <u>ALTERNATIVES AU TRAITEMENT HOSPITALIER</u>	page 199

Prise en charge en hôpital de jour

Prise en charge communautaire de la malnutrition

Avantages des préparations alimentaires prêtes à l'emploi

Dépistage de la malnutrition par les agents de santé au niveau communautaire

<p>PARTIE IV : TRANSITION NUTRITIONNELLE ET L'ESSOR DES MALADIES CHRONIQUES NON TRANSMISSIBLES LIEES A L'ALIMENTATION</p>
---

A- <u>TRANSITION DEMOGRAPHIQUE, ALIMENTAIRE ET NUTRITIONNELLE</u>	page 211
B- <u>AUGMENTATION DE LA PRÉVALENCE DE L'OBESITÉ</u>	page 213
C- <u>DETERMINANTS DE LA TRANSITION NUTRITIONNELLE</u>	page 216
1) ASPECTS MÉTABOLIQUES ET GÉNÉTIQUES	page 216
2) FACTEURS DE MODIFICATION DE L'EQUILIBRE ENERGETIQUE	page 217
3) FACTEURS DEMOGRAPHIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX	page 218
CONCLUSION : PERSPECTIVES EN TERME DE NUTRITION PUBLIQUE	page 222

## **Introduction**

L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la malnutrition comme un état pathologique résultant de la carence ou de l'excès, relatif ou absolu, d'un ou plusieurs nutriments essentiels, que cet état se manifeste cliniquement ou ne soit décelable que par des analyses anthropométriques, physiologiques ou biochimiques (1).

Chaque année, environ 12 millions d'enfants décèdent avant l'âge de 5 ans, la plupart dans les pays en développement. Plus de 50 % de ces décès sont dus aux infections respiratoires aiguës, aux diarrhées, au paludisme, à la rougeole ; toutes des causes curables et évitables. De l'analyse démographique menée par l'OMS au début des années 1990, il ressort que la malnutrition intervient dans 54% de ces décès (2). Les résultats montrent également que le risque accru de mortalité concerne tous les enfants atteints de malnutrition, quel qu'en soit le degré de sévérité. Ainsi, le nombre de décès par malnutrition légère et modérée est plus élevé que celui dû à la malnutrition sévère. La malnutrition, en plus de potentialiser la morbidité des pathologies infectieuses, est responsable d'un retard statural et d'une altération du développement psychomoteur puis des performances scolaires et professionnelles.

La malnutrition infantile est donc un problème majeur de santé publique dans les pays en développement et contre lequel les gouvernements concernés et les organisations internationales comme l'OMS tentent de lutter. D'autant que de nouveaux problèmes alimentaires découlant d'une transition nutritionnelle émergent ; la prévalence du surpoids et de l'obésité ne cesse d'augmenter, particulièrement parmi les mères des enfants dénutris, soulignant le rôle joué par les conditions socio-économiques de ces foyers.

Dans un pays comme le Bénin, la malnutrition est un phénomène chronique, résultant essentiellement d'une carence d'apport constante et n'est pas liée à un événement ponctuel comme une crise politique, un conflit armé ou une catastrophes naturelle. Elle est devenue une véritable endémie liée à la conjuncture économique, au même titre que les endémies infectieuses telles que les diarrhées, les infections respiratoires aiguës, la rougeole, la tuberculose et le VIH.

Se pose donc le problème de la prévention mais également de la prise en charge de la malnutrition infantile, de légère à sévère, nécessitant des stratégies d'intervention aux niveaux international, national et enfin local.



<p>PARTIE I : APPROCHE DESCRIPTIVE DE LA MALNUTRITION INFANTO-JUVÉNILE DANS LE MONDE EN DÉVELOPPEMENT</p>
---

A- EVALUATION ANTHROPOMETRIQUE D'UNE POPULATION D'ENFANTS DE  
MOINS DE 5 ANS VIVANT EN ZONE RURALE DU BENIN

1) MATERIEL ET METHODE

**Situation de l'étude**

La présente étude a été menée de mai à novembre 2006 à Ina, village situé au nord du Bénin, le long de l'axe principal du pays menant au Niger. Autrefois appelé DAHOMEY d'après l'empire médiéval du même nom, le Bénin est un pays d'Afrique de l'ouest, entièrement situé dans la zone intertropicale et entouré du Nigeria à l'est, du Togo à l'ouest, du Burkina-Faso au nord-ouest et du Niger au nord-est. Les Européens découvrirent ce pays au XV<sup>ème</sup> siècle ; les portugais et ensuite les français le colonisèrent et en firent la plaque tournante du commerce des esclaves. Le Bénin fit ensuite partie de l'Afrique Occidentale Française jusqu'à son indépendance en 1960. Sa superficie est de 114 763 Km<sup>2</sup> et le pays compte 8 439 000 habitants dont plus de la moitié a moins de 20 ans. Le Bénin possède un accès à l'océan atlantique, dominé par le port de commerce de Cotonou. Dans le Sud, le climat subéquatorial détermine deux saisons sèches et deux saisons de pluies alors que le nord n'a qu'une saison sèche et une saison de pluie, de juillet à septembre. L'économie du pays est essentiellement basée sur l'agriculture vivrière et du coton et le commerce ; les flux commerciaux depuis le port de Cotonou vers le Mali, le Burkina Faso, le Niger et le Nigeria représentent près de la moitié du PIB.

Certaines données démographiques et de santé permettent d'évaluer le niveau de développement d'un pays. Ainsi, le Bénin, avec une espérance de vie à la naissance de 53,6 ans, un taux d'alphabétisation de 33,6 %, un taux de scolarisation de 45% et un PIB par habitant de 1120 \$, est classé au 162<sup>ème</sup> rang mondial sur 175, selon l'indice de développement humain (IDH à 0,410). Ce pays fait ainsi partie des pays les moins avancés (PMA). Le taux de fécondité est de 5,7 enfants par femmes, le taux de mortalité infantile de 94 pour 1000 naissances vivantes (ce taux en France est de 3 pour 1000) et le taux de mortalité parmi les moins de 5 ans de 156 pour 1000 (5 pour 1000 en France). Le taux de mortalité maternel est de 850 pour 100 000 naissances vivantes. La malnutrition infanto-

juvénile est estimée à 29% (24<sup>ème</sup> rang mondial). Le pays est relativement peu touché par le VIH puisque le virus atteint 4 % des femmes ; compte-tenu du risque de transmission mère-enfant, 1% des enfants béninois sont estimés infectés par le VIH.

La population du Bénin compte plus d'une vingtaine d'ethnies. Ces entités homogènes du point de vue linguistique et socioculturel ont une répartition territoriale : au sud, il s'agit principalement des Aja, Gen, Xuéda, Xwla, Ayizo, Toli, et Fon ; au sud-est, l'on rencontre les Yoruba et Gun ; au centre les Maxi et Yoruba. Au nord, les Batumbu, Dendi, Mokole, Fulbe (ou Peuls), Cenka, Hausa, Betammaribe, Waaba, Bebelbe, Natemba, et Yowaet Lekpa se partagent les terres. La langue nationale officielle est le français. Différentes religions co-existent au Bénin ; 61% des habitants sont animistes, 19% sont catholiques, 15% sont musulmans et 3% protestants, enfin 6% sont adeptes de différentes sectes.

Le village où a été menée cette expérience, Ina, est un gros bourg du département du Borgou, dépendant de la commune de Bembéréké. Toutes les ethnies du nord y sont représentées, avec une prédominance de Batumbu, Peuls, Betammaribe. Seuls les adultes ayant fréquenté l'école parlent le français. La principale activité économique est l'agriculture vivrière : maïs, soja, igname. La culture du coton a été récemment abandonnée depuis la baisse des cours mondiaux du coton ; cette « crise du coton » a entraîné une forte diminution des revenus des paysans de la région. L'élevage des bovins est l'appannage des Peuls, qui en tirent également du fromage. En général, les femmes n'exercent pas de profession rémunérée ; si elles en ont une, elles vendent sur les marchés les plats traditionnels et le surplus de production agricole non consommé par le foyer. Les habitations restent traditionnelles avec des murs en terre cuite, le sol en terre battue mais les toits sont plus souvent en tôle qu'en paille. Très rares sont les foyers possédant des latrines ou un puits. Tous les foyers ont accès à de l'eau propre, obtenue par pompage dans des puits couverts disséminés dans le village mais contre une participation pécunière ; ce coût de l'eau saine est suffisant pour que de nombreuses familles continuent à utiliser une eau non potable issue de puits peu profonds et à ciel ouvert. Le village n'a pas encore accès à l'électricité mais le téléphone a fait son apparition depuis peu. Ina possède une école primaire d'état. Les structures sanitaires sont représentées par un centre de santé primaire dans lequel exerce un infirmier diplômé d'état, appelé « major », et ses aides et par une maternité tenue par une sage-femme diplômée d'état. Les soins, consultations et médicaments fournis par le centre de santé, ne sont pas gratuits et le coût moyen d'une visite, environ 500 à 1000 CFA (0,9 à 1,5 euros), représente une dépense significative pour les familles. La vaccination contre la poliomyélite, tétanos, diphtérie, tuberculose et hépatite

B y est assurée pour tous les enfants dès 2 mois de vie. Des campagnes de supplémentation en vitamine A sont réalisées annuellement sous la forme de visite à domicile dans tous le village durant 3 jours consécutifs.

### **Méthode de l'étude menée à Ina**

Une mission humanitaire a été menée par une ONG de mai à novembre 2006 à Ina. Un dispensaire pour adultes et enfants ainsi qu'un centre de nutrition pour les enfants sévèrement dénutris ont été mis en place.

L'admission des enfants dans le centre et le traitement, ont été basés sur le protocole standardisé de prise en charge de la malnutrition aiguë sévère de l'OMS (3).

Les données anthropométriques suivantes : poids, taille, périmètres brachial et crânien, ainsi que le sexe, l'âge, l'ethnie ont été collectées pour chaque enfant âgés de 0 à 60 mois ayant été amenés par un parent en consultation dans le dispensaire ouvert pour cette mission, et ce, afin de diagnostiquer parmi eux les enfants atteints de malnutrition aiguë sévère nécessitant une prise en charge immédiate et adaptée.

Ces données sont complètes pour 974 d'entre eux sur plus de 1000 enfants examinés.

Lorsque les enfants étaient dénutris de façon légère ou modérée, un traitement médical et nutritionnel a été prescrit en ambulatoire et un suivi médical gratuit leur a été proposé.

Lorsque les enfants étaient sévèrement dénutris, ils ont été admis dans le centre de nutrition.

Le poids est donné en kilogrammes ; les enfants de 0 à 2 ans ont été pesés sur un pèse-bébé mécanique allant de 0 à 15 kg et précis à 5 grammes près et taré avant chaque utilisation ; au delà de 2 ans, un pèse-personne électronique précis à 100 grammes près a été utilisé.

La taille (en centimètres) a été mesurée de façon horizontale pour les enfants de 0 à 24 mois à l'aide d'une toise répondant aux spécifications de l'OMS (« La prise en charge de la malnutrition sévère : manuel à l'usage des médecins et autres personnels de santé à des postes d'encadrement ») précise à 0,5 cm près ; au delà de 2 ans, les enfants ont été mesurés debout le long d'une toise murale précise à 1 cm près.

Le périmètre brachial a été mesuré en centimètres grâce à un mètre ruban précis au millimètre près, au niveau du bras gauche à mi-distance entre l'olécrâne et l'acromion.

Le périmètre crânien est mesuré en centimètres grâce à un mètre ruban précis au millimètre près, au niveau du plus grand périmètre.

L'âge de l'enfant est donné en mois ; il a été évalué le plus précisément possible : de façon idéale par la date de naissance rapportée sur un papier d'identité ou sur le carnet de naissance et de santé remis aux parents quand la naissance a eu lieu en milieu médical (centre de santé

ou hôpital). En dehors de ces cas trop rares, la date de naissance a été évaluée d'après l'interrogatoire des parents et grâce à un calendrier « événementiel » (fêtes religieuses, dates des récoltes, saison des pluies...)

Ces données anthropométriques ont été rapportées aux valeurs de références pour établir un statut nutritionnel de chaque enfant, diagnostiquer la malnutrition et permettre un suivi médical des enfants.

Les références validées et utilisées jusqu'à présent par l'OMS et toutes les institutions de nutrition étaient celles du National Centre for Health Statistics, américain (NCHS) publiées en 1978. Ces données ont été publiées en percentiles mais aussi en Z-scores de la moyenne ou en pourcentages de la médiane.

Les indices du poids pour l'âge (P/A), de la taille pour l'âge (T/A) et du poids pour la taille (P/T) sont donc rapportés à l'aide de tables de références, en Z-scores de la moyenne, méthode recommandée par l'OMS car elle tient compte de la distribution des valeurs dans la population de référence. En avril 2006, l'OMS a publié des standards de croissance destinés à remplacer les anciennes références. Les données anthropométriques collectées à Ina ont alors été comparées à ces nouveaux standards. Le logiciel Epi Info 6 mis à disposition par le NCHS et le logiciel Anthro 2005 mis au point par l'OMS pour traiter leur données respectives ont été utilisés pour traiter les données recueillies.

Les différents types de dénutrition ont été définis selon la classification de Waterlow (4) recommandée par l'OMS.

La dénutrition aiguë ou émaciation correspond à un poids pour la taille (P/T) inférieur à -2 dérivations standards (DS) de la moyenne et la dénutrition aiguë sévère à un P/T inférieur à -3 DS et/ou à la présence d'oedèmes bilatéraux.

La malnutrition chronique est évaluée par le retard de croissance et est donnée par un indice de la taille pour l'âge (T/A) inférieur à -2 DS de la moyenne de référence.

L'insuffisance pondérale, qui est le reflet à la fois de phénomène aigu et chronique, est défini par l'indice du poids pour l'âge (P/A) inférieur à -2 DS et sera dit sévère si le P/A est inférieur à -3 DS.

La valeur seuil du périmètre brachial utilisée selon les mêmes recommandations est de 12,5 cm pour la dénutrition modérée et de 11 cm pour la malnutrition sévère.

**Tableau 1** : Classification de la malnutrition selon Waterlow

MESURES ANTHROPOMETRIQUES	ABSENCE DE DENUTRITION	DENUTRITION LEGERE	DENUTRITION MODEREE	DENUTRITION SEVERE
OEDEMES	ABSENCE	ABSENCE	ABSENCE	PRESENCE
P/A, T/A, P/T	> -1,5 DS	- 1,5 à -2 DS	- 2 à -3 DS	< -3 DS
PB	> 13,5 cm	13,5 à 12,5 cm	12,5 à 11 cm	< 11 cm

P : poids, T : taille, A : âge, PB : périmètre brachial, DS = dérivations standards de la moyenne d'après les courbes anthropométriques de l'OMS

## 2) RESULTATS

### Analyse descriptive

Sur les 974 enfants de 0 à 60 mois ayant consulté au dispensaire d'Ina, 51,64% sont des garçons et 48,36% des filles.

**Tableau 2** : Répartition par sexe de la population étudiée.

Sexe				
	Fréquence	Pourcentage	Fréquence cumulée	Pourcentage cumulé
<b>Masculin</b>	503	51.64	503	51.64
<b>Féminin</b>	471	48.36	974	100.00

L'âge moyen de la population étudiée est de 21,47 mois, avec un âge médian de 18 mois.

**Tableau 3** : Répartition par âge de la population étudiée

Age (en mois)							
N	Moyenne	DS	Minimum	Lower Quartile	Médiane	Upper Quartile	Maximum
974	21.47	15.72	0.10	9.00	18.00	30.00	60.00

Les différentes ethnies sont inégalement représentées dans la cohorte ; les enfants des ethnies batumbu (57,7%), peules (12,73%) et gando (10,99%) sont de loin les plus fréquents et

représentent à eux seuls 81,42% de la population étudiée. La très faible représentation de certains groupes empêche la comparaison anthropométrique entre les ethnies.

### Création des Z-scores

L'utilisation des logiciels Anthro 2005 pour l'OMS et Epi info 06 pour le NCHS permet de déterminer un Z-score médian pour chaque indice dans la cohorte étudiée. Ainsi, selon les anciennes références NCHS, le Z-score médian de la taille pour l'âge est de -1,35 DS, le Z-score médian du poids pour l'âge est de -1,87 DS et celui du poids pour la taille de -1,13 DS. Selon les nouveaux standards de l'OMS, le Z-score médian de la taille pour l'âge est de -1,65 DS, celui du poids pour l'âge de -1,48 DS et celui du poids pour la taille de -0,83 DS. Seuls les standards de l'OMS disposent des données du périmètre brachial à mi-hauteur (MUAC) pour l'âge ; le MUAC médian est alors de -0,87 DS de la moyenne.

Tableau 5 : Création des Z-scores de la taille pour l'âge, du poids pour l'âge, du poids pour la taille et du périmètre brachial pour l'âge selon les références NCHS et OMS

Taille pour l'âge (DS)						
Variable	N Miss	Minimum	Lower Quartile	Médiane	Upper Quartile	Maximum
OMS	0	-8.42	-2.72	-1.65	-0.79	6.01
NCHS	0	-8.43	-2.29	-1.32	-0.53	5.69

Poids pour l'âge (DS)						
Variable	N Miss	Minimum	Lower Quartile	Médiane	Upper Quartile	Maximum
OMS	0	-6.53	-2.39	-1.48	-0.80	1.91
NCHS	0	-12.89	-3.00	-1.87	-1.00	2.55

Poids pour la taille (DS)						
Variable	N Miss	Minimum	Lower Quartile	Médiane	Upper Quartile	Maximum
OMS	1	-5.95	-1.64	-0.83	0.00	5.03
NCHS	1	-9.77	-2.10	-1.13	-0.21	5.00

La donnée manquante correspond au patient 528, âgé de 3 jours seulement, mesurant 41cm et pesant 1,47kg

Périmètre brachial DS (Normes OMS)					
N Miss	Minimum	Lower Quartile	Médiane	Upper Quartile	Maximum
40	-6.89	-1.26	-0.47	0.21	3.00

Les 40 données manquantes représentent les patients âgés de moins de 3 mois.

Ces données montrent d'une part que les valeurs des deux références OMS et NCHS sont différentes l'une de l'autre et ces différences seront explicitées plus loin. D'autre part, le statut nutritionnel de l'ensemble de la cohorte est pauvre puisque toutes les valeurs médianes sont inférieures à la moyenne et les valeurs extrêmes les plus basses sont autour de -10 DS, quelle que soit la référence utilisée.

### Prévalences de la malnutrition

La prévalence de la malnutrition aiguë (P/T <-2DS) atteint 16,95% de la cohorte si l'on utilise les références NCHS, dont 11 % de formes sévères (P/T <-3 DS) et 12,85 % si l'on se réfère aux normes OMS, dont 4,8 % de formes sévères. Les tests de Chi<sup>2</sup> ne mettent pas en évidence de différence statistiquement significative au seuil de 5% de la prévalence de l'émaciation selon le sexe, quelle que soit la référence utilisée (p= 0,4 et 0,57).

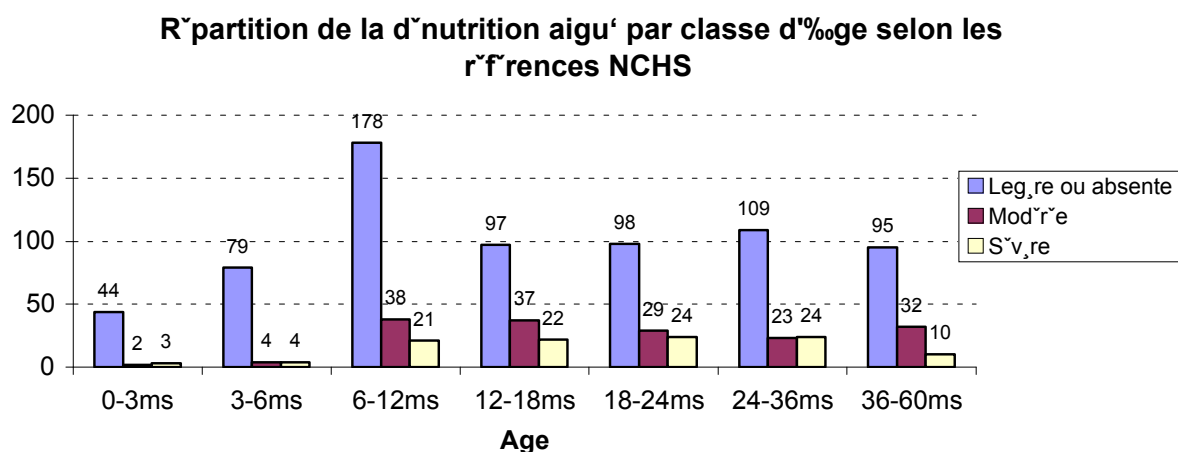
Tableau 6 : Dénutrition aiguë selon le sexe d'après les références NCHS et OMS

Dénutrition aiguë selon le sexe d'après les références NCHS			
Dénutrition aiguë selon le P/T	Sexe		Total
	M	F	
Nombre			
%			
<b>Legère ou absente</b>	362 72.11 %	338 71.76 %	700
<b>Modérée (&lt;-2DS)</b>	90 17.93 %	75 15.92 %	165 16.96 %
<b>Sévère (&lt;-3DS)</b>	50 9.96 %	58 12.31 %	108 11.09 %
<b>Total</b>	502	471	973
Frequency Missing = 1			

Dénutrition aiguë selon le sexe d'après les références OMS			
Dénutrition aiguë selon le P/T	Sexe		Total
Nombre	M	F	
%			
Legère ou absente	411 81.87 %	390 82.80 %	801
Modérée (<-2DS)	69 13.75 %	56 11.89 %	125 12.85 %
Sévère (<-3DS)	22 4.38 %	25 5.31 %	47 4.83 %
<b>Total</b>	502	471	973
Donnée manquante = 1			

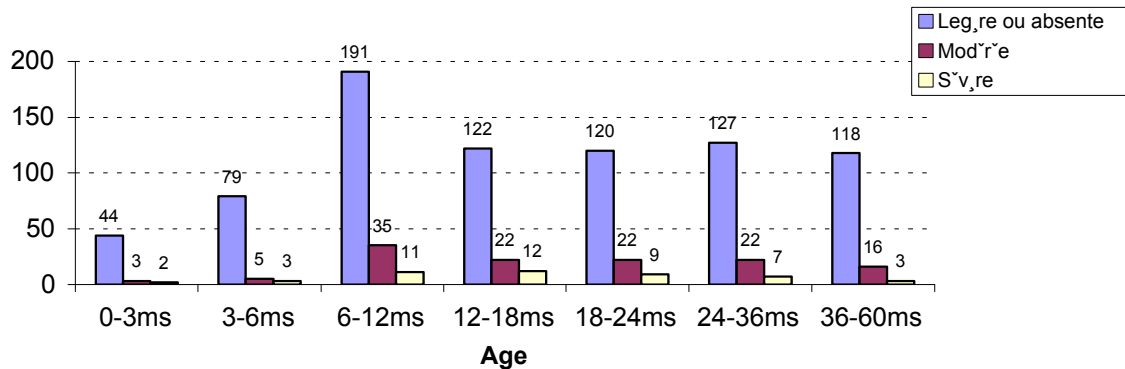
La prévalence de la malnutrition aiguë est rare dans cette cohorte avant l'âge de 6 mois, et est maximale entre 6 et 36 mois et tend à diminuer au delà de 36 mois. Cependant, aucune différence significative statistiquement n'a pu être mise en évidence entre les différentes classes d'âge, quelle que soit la référence utilisée, probablement du fait du trop faible échantillon.

Figure 1 : Répartition de la malnutrition aiguë par classe d'âge selon les références NCHS et OMS





### Répartition de la malnutrition aiguë par classe d'âge selon les références OMS



Dans cette population, la prévalence de l'insuffisance pondérale ( $P/A < -2$  DS) est de 46,3% selon les références NCHS et de 34,6% selon les normes de l'OMS.

La prévalence du retard statural est de 31,9 % selon les références NCHS et de 41,8 % selon les standards de l'OMS. Selon les normes de l'OMS, 44% des garçons et 39% des filles sont atteints de cette pathologie ; cette différence n'est pas significative au seuil de 5% ( $p=0,12$ ). En revanche, il y a significativement plus de garçons en retard de croissance selon les références NCHS : 35% vs 29% pour les filles ( $p=0,03$ ).

Tableau 7 : Répartition du retard de croissance selon le sexe d'après les références NCHS et OMS

Retard de croissance par sexe selon les références NCHS			
Nombre %	Sexe		Total
	M	F	
Absence de retard statural ( $T/A > -2$ DS)	327 65.01 %	336 71.34 %	663 68.04 %
Présence de retard statural ( $T/A < -2$ DS)	176 34.99 %	135 28.66 %	311 31.93 %
<b>Total</b>	503	471	974

Retard de croissance par sexe selon les standards de l’OMS			
Nombre %	Sexe		Total
	M	F	
Absence de retard statural (T/A > -2 DS)	281 55.86 %	286 60.72 %	567 58.21 %
Présence de retard statural (T/A < -2 DS)	222 44.14 %	185 39.28 %	407 41.79 %
<b>Total</b>	503	471	974

Bien que non statistiquement significatives du fait d’un échantillon trop petit, on observe certaines tendances de l’évolution de la malnutrition chronique avec l’âge, quelle que soit la référence utilisée. La prévalence du retard statural augmente à partir de 6 mois de vie, puis a un taux maximal entre 12 et 36 mois (de 40% à 53% selon l’OMS et de 30 à 40% selon NCHS) et enfin réalise une relative diminution au delà de 36 mois (17% selon l’OMS et 11,9 % selon NCHS), ce qui évoque un début de rattrapage de la croissance staturale.

Figure 2: Retard statural par classe d’âge selon les références NCHS

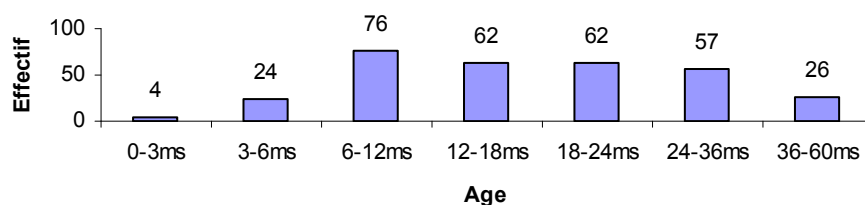
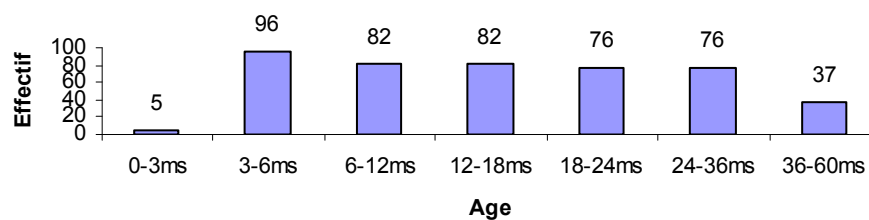


Figure 3 : Retard statural par classe d’âge selon les références OMS



### Evolution des Z-scores médians selon l’âge

Cette tendance est également mise en évidence par l’évolution des Z-scores médian avec l’âge, quel que soit l’indice anthropométrique pris en compte et les valeurs de référence considérées (Figures 4 et 5). Les médianes des trois indices du poids pour l’âge, poids pour la taille et taille pour l’âge sont proches de la moyenne de référence de la naissance jusqu’à 3

mois. Puis l'ensemble de la population présente une détérioration nutritionnelle se manifestant par une diminution des indices anthropométriques médians, de -1,5 DS pour la T/A et le P/T et jusqu'à -2,5 DS pour le P/A. Les indices atteignent leur minimum vers 18 mois. Entre 18 et 36 mois, on observe une réaugmentation des valeurs médianes puis une stagnation jusqu'à 54 mois. Enfin, une ébauche de rattrapage se manifeste ; cependant, à l'âge de 5 ans, les Z-scores médians restent nettement inférieurs à la moyenne de référence. Si un certain degré de récupération nutritionnelle est possible, il semble cependant qu'une partie du retard de croissance staturo-pondérale accumulée par l'ensemble des enfants de moins de 5 ans perdure.

Figure 4 : Evolution des Z-scores médians selon l'âge d'après les références NCHS

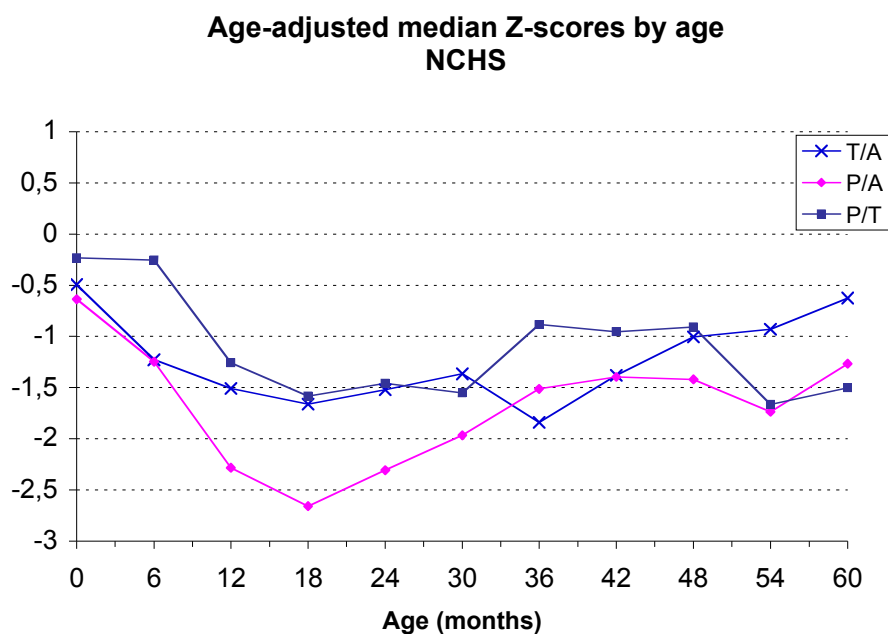
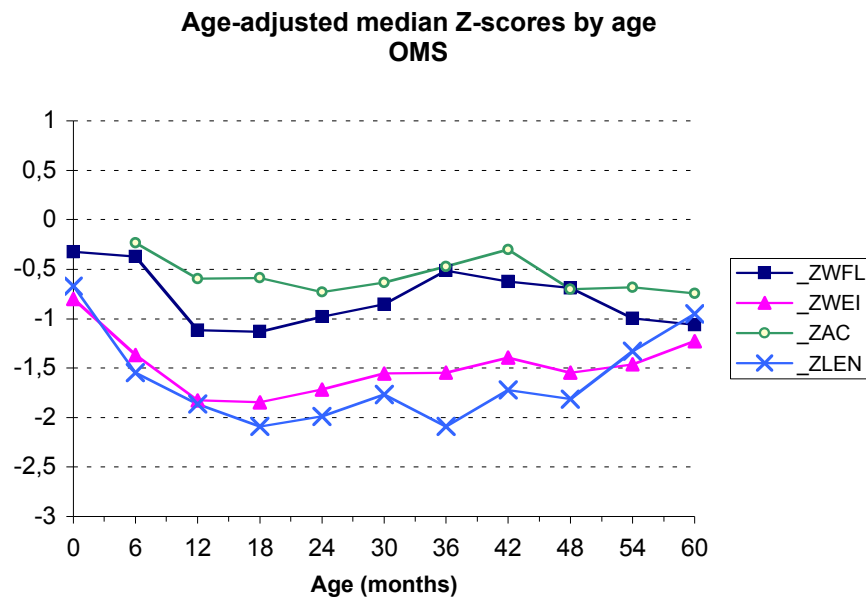


Figure 5 : Evolution des Z-scores médians selon l'âge d'après les références OMS



LEGENDE DU GRAPHIQUE

T/A = ZLEN : Taille pour Age (normes NCHS / OMS)  
 P/A = ZWEI = Poids pour Age (normes NCHS / OMS)  
 P/T = ZWFL = Poids pour Taille (normes NCHS / OMS)  
 ZAC = Périmètre brachial (normes OMS)

Ces tendances sont encore plus marquées si l'on regarde les moyennes des Z-scores qui reflètent davantage les valeurs extrêmes de la population étudiée, plutôt que les médianes. Mais cette analyse est moins rigoureuse car elle ne tient pas compte de la distribution inégale de la population entre les différentes classes d'âge.

### 3) DISCUSSION

Afin de comparer les résultats obtenus dans cette population avec les données de la littérature, seules les références NCHS seront utilisées car elles étaient jusqu'à présent les seules disponibles et employées par la majorité des travaux publiés.

La prévalence globale de la malnutrition est donc élevée dans cette population rurale du Bénin : 17 % des enfants de moins de 5 ans sont émaciés dont 11% le sont sévèrement ; 31,9 % ont un retard statural et 46,3 % sont en insuffisance pondérale. Ces données sont supérieures à celles rapportées par les enquêtes démographiques collectées par l'OMS en 1997 pour le Bénin (5): 14,3% de malnutrition aiguë, 25% de retard statural et 29,2% d'insuffisance pondérale. Cependant, ces taux regroupent les prévalences des zones rurales et urbaines du pays qui sont en réalité différentes, avec un risque moindre de malnutrition en zone urbaine. A Cotonou, capitale économique et plus grande ville du Bénin, la malnutrition

est globalement moins fréquente (6) et son profil davantage chronique qu'aigu puisque 20,6 % des enfants de moins de 3 ans sont atteints de retard statural, 14,6% d'insuffisance pondérale et 3,6% d'émaciation. L'auteur explique ces prévalences moindres de malnutrition par un accès aux soins plus aisé et l'absence de rupture brutale d'approvisionnement alimentaire en ville, contrairement à ce qui existe en zone rurale.

Par ailleurs, l'enquête menée à Ina comporte un certain nombre de biais. Le premier biais est que la valeur de l'âge a rarement été obtenue de façon précise par une pièce d'identité ou un carnet de vaccination et de suivi médical. La méthode du calendrier événementiel recommandée par l'OMS est difficile à mettre en pratique. D'autant que nombre d'enfants ont été amenés en consultation par d'autres membres de la famille que leurs parents. L'évaluation clinique basée sur la taille est également perturbée par la fréquence du retard statural dans la population étudiée. Le niveau de langage est difficile à mettre en évidence du fait de la barrière de la langue. Enfin, le taux de scolarisation étant très faible, se repérer grâce au niveau scolaire est également peu efficace.

Cependant, nombre d'études menées en Afrique rencontrent ce problème et le contournent en évaluant l'âge d'après le calendrier événementiel. Dans une étude de Ferguson et al (7) menée en Afrique, l'âge des enfants est certifié dans environ 56% des cas et estimé dans 44% des cas. Agueh et al (8) dans une étude conduite à Ouidah au Bénin, a comparé les résultats de prévalence de la malnutrition obtenus entre les enfants dont l'âge était certifié et ceux dont l'âge était évalué selon cette méthode et n'a pas noté de différences significative. Ce qui tend à montrer que l'imprécision de l'âge évalué n'introduit pas de biais substantiel dans les résultats de prévalence.

Par ailleurs, cela implique que les indices anthropométriques dont nous nous sommes servis sur le terrain pour prendre les décisions thérapeutiques, notamment l'hospitalisation ou non des enfants, étaient surtout le poids pour la taille et le périmètre brachial.

Le deuxième biais de notre enquête est que la population étudiée n'est pas représentative de la population préscolaire de la région. En effet, le recrutement de la population étudiée n'a pas été obtenu de façon aléatoire parmi les enfants sains et malades ni de façon étendue aux zones géographiques les plus isolées mais par la présentation spontanée des enfants en consultation. Les taux de prévalences de dénutrition retrouvés ont pu être surestimés car les enfants en bonne santé ne sont pas venus en consultation. Mais ils peuvent aussi être sous-estimés car la dénutrition infantile est vécue comme honteuse par les mères et nombre d'enfants dénutris n'auront pas été amenés en consultation. Par ailleurs, ce sont dans les zones les plus isolées,

où l'accès aux soins, à l'éducation scolaire, à la nourriture et à l'eau saine est le plus difficile, que les conditions sont les plus propices à la dénutrition infantile. Or, faute de moyens de transport, plus rares ont été les patients venus de ces villages reculés.

De même, la dénutrition touchant préférentiellement les enfants de 6 à 24 mois, les taux de prévalence varient en fonction de la composition de la population étudiée. Or, dans cette cohorte, 50% des enfants ont moins de 18 mois et 75 % des individus ont moins de 30 mois. La majorité des sujets de l'échantillon appartenant à la classe d'âge la plus atteinte par la malnutrition, il n'est pas étonnant que les prévalences observées y soient particulièrement élevées.

D'après les critères de l'OMS pour évaluer la sévérité de la malnutrition dans une région (Tableau 8), la population infanto-juvénile d'Ina montre des prévalences de retard statural et pondéral élevées et d'émaciation très élevée.

Tableau 8 : Sévérité de la malnutrition infanto-juvénile selon les critères anthropométriques à l'échelle d'une population (9)

INDICE	PREVALENCE FAIBLE	PREVALENCE MODEREE	PREVALENCE ELEVVEE	PREVALENCE TRES ELEVVEE
P/A <-2 ET	< 10 %	10 – 19,9 %	20 – 20,9 %	> ou = 30%
T/A <-2 ET	< 20 %	20 – 20,9 %	30 – 39,9 %	> ou = 40%
P/T <-2 ET	< 5 %	5 – 9,9 %	10 – 14,9 %	> ou = 15 %

Ces prévalences élevées témoignent alors d'un environnement sanitaire et alimentaire peu favorable à la croissance staturo-pondérale. Le reflet de ces conditions médiocres est également représenté par les valeurs médianes des Z-scores de chaque indice anthropométriques qui sont toutes largement en deçà de la moyenne de référence. La moitié de la cohorte a une taille pour l'âge inférieure à -1,32 DS, un poids pour l'âge inférieur à -1,87 DS et un poids pour la taille inférieur à -1,13 DS.

Ces valeurs sont encore plus faibles si l'on considère la classe d'âge des 12-24 mois, la plus touchée par la malnutrition : à 18 mois, le Z-score médian est alors de -2 DS pour le poids pour l'âge et de -1,5 DS pour les deux autres indices. Ainsi, cela montre que la population entière des enfants de moins de 5 ans souffre de cet environnement défavorisé et non que seuls certains enfants sont atteints de malnutrition tandis que les autres auraient un statut nutritionnel normal. L'analyse des Z-scores médians révèle également que, même si un certain degré de rattrapage staturo-pondéral survient après l'âge de 36 mois, tous les indices anthropométriques restent largement inférieurs à la moyenne de référence à l'âge de 5 ans. Cet écart est encore plus flagrant lorsque les données sont comparées aux normes de l'OMS.

Cette évolution des Z-scores médians est également rapportée par Kwena et al (10), dans une enquête de prévalence de la malnutrition au Kenya, région semblable dans son ensemble à celle du Bénin et décrite par l'auteur comme une zone rurale pauvre de haute transmission palustre. Dans cette cohorte, la malnutrition aiguë comme chronique apparaît dès l'âge de 3 mois, s'aggrave jusqu'à 18 mois puis stagne jusqu'à 24-36 mois ; enfin une amélioration des Z-scores moyens survient, prédominant pour le poids pour la taille. Cependant, aucun des indices ne parvient à atteindre la moyenne des valeurs de référence à l'âge de 5 ans.

La persistance à 60 mois d'un retard non négligeable de croissance staturo-pondérale malgré une amorce de récupération pondérale laisse penser à l'auteur que des interventions même ponctuelles et de faible envergure ciblées sur les enfants de 12 à 24 mois auraient des répercussions à long terme puisqu'elles empêcheraient la chute du statut nutritionnel qui atteint à cet âge son nadir.

Dans cette enquête cependant, les valeurs du poids pour la taille s'améliorent davantage que dans notre étude et le Z-score moyen atteint -0,3 DS de la moyenne NCHS. Cet apparent avantage est en fait le reflet d'un retard statural plus marqué puisque la taille pour l'âge moyenne reste à -1,5 DS à 5 ans. La taille stagnant, la reprise de poids relative s'exprime par un meilleur indice du poids pour la taille. Cependant, la malnutrition chronique perdure entraînant des conséquences au long cours en terme de pronostic fonctionnel.

Les garçons sont, dans la population d'Ina, plus souvent atteints de retard statural que les filles (35 vs 29 %,  $p=0,03$ ). C'est également ce que constate Agueh et al (8) dans une ville côtière du Bénin, où 25,1 % des enfants mâles en sont atteints contre 18,1% des filles. L'auteur explique cette différence par une plus grande morbidité parmi les garçons puisque les études anthropologiques ne rapportent pas en Afrique de discrimination selon le sexe dans la distribution des soins et des denrées alimentaires.

Quand cette discrimination existe, en Asie notamment, elle se fait plutôt aux dépens des filles que des garçons. De plus, dans toutes les populations du monde (excepté en Asie du sud), la mortalité et la morbidité sont plus élevées pour le sexe masculin et l'espérance de vie des hommes moins longue que celle des femmes. La prévalence supérieure de retard statural serait alors le reflet de la plus grande sensibilité des garçons à la morbidité, notamment infectieuse.

Ainsi, les prévalences de malnutrition aiguë et chroniques observées à Ina sont estimées comme élevées et très élevées selon les critères de l'OMS. Depuis les années 1980, on assiste

à une diminution du fardeau de la malnutrition ; cependant les tendances ne sont pas homogènes et également réparties à travers le monde.

L'OMS (11) a été amenée à entreprendre le recueil systématique et la standardisation des données publiées ou non sur l'état nutritionnel des enfants de moins de 5 ans. La dernière mise à jour date de 2000 et a permis d'établir une évolution de la malnutrition chronique depuis les vingt dernières années. Dans les pays en développement, la malnutrition évaluée par le retard de croissance est progressivement tombée de 47% à 33% en 20 ans et la diminution globale est de 0,73 point de pourcentage par an.

Malgré un accroissement de la population, le nombre estimé d'enfants de moins de 5 ans ayant un retard de croissance a diminué de près de 40 millions pendant cette période. Cependant, leur répartition est disparate puisque 70% d'entre eux vivent en Asie, 26% en Afrique et 4% en Amérique Latine. De plus, les progrès réalisés sont inégaux.

Ainsi, en Amérique Latine, la diminution annuelle a été de 0,65 points de pourcentage, en Asie de 0,86 à 0,98 tandis qu'en Afrique la réduction globale n'a été que de 0,26 points de pourcentage par an. Certains pays d'Afrique montrent une stagnation de la prévalence de la malnutrition chronique et d'autres rapportent même une augmentation de cet indice. Les pays d'Afrique de l'est comme Madagascar, Djibouti, l'Ethiopie, Madagascar, le Rwanda et la Zambie sont les seuls dans le monde à monter une telle aggravation (de l'ordre de 0,08 points de pourcentage par an).

Ainsi, en Afrique, sur les 31 pays pour lesquels on dispose de données suffisantes, 9 rapportent un accroissement du retard statural tandis que 9 autres ne montrent aucune amélioration. Ces prévalences, combinées à l'accroissement de la population sont responsables d'une augmentation de plus d'un tiers du nombre d'enfants atteints de malnutrition chronique entre 1980 et 2000. Selon ces données (11), le Bénin fait partie des pays où la prévalence de la malnutrition stagne ces dernières années et pour lequel le taux reste élevé, entre 20 et 30% en 2000 ; ce qui correspond aux résultats retrouvés à Ina dans cette étude.



Figure 6 : Evolution de la prévalence du déficit pondéral des enfants de moins de 5 ans, entre 1975 et 1995 (5).

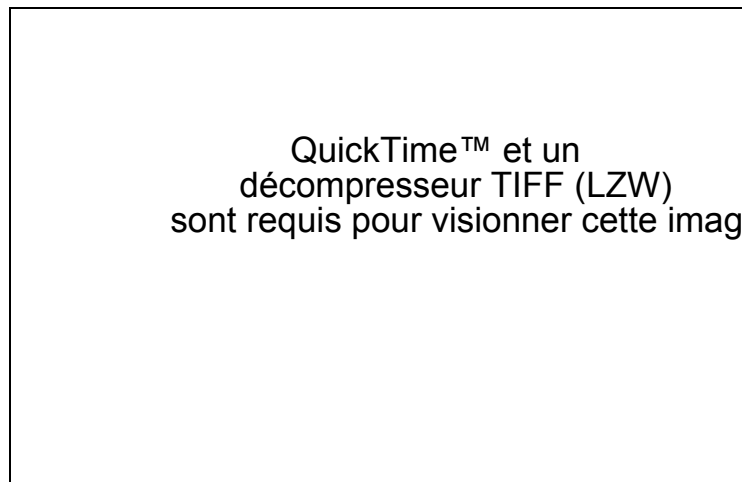


Figure 7: Evolution du retard statural de 1980 à 2005 dans le monde en développement (11).



## B- INDICATEURS ANTHROPOMETRIQUES : UTILISATION ET INTERPRETATION A VISEE EPIDEMIOLOGIQUE, DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

Il existe trois moyens de poser le diagnostic de malnutrition : les signes cliniques, les mesures biologiques et les valeurs anthropométriques. L'anthropométrie a pour avantage sur les deux autres qu'elle est non invasive, à faible coût et facilement accessible par tous. De plus, les anomalies des indicateurs anthropométriques apparaissent plus précocement que les perturbations biologiques et que les signes cliniques de marasme ou de Kwashiorkor.

Les indices anthropométriques existants sont nombreux mais leur mérites et leur utilisation

respectifs sont différents selon que l'on cherche à évaluer le statut nutritionnel d'un enfant ou d'une population, ou que l'on cherche à prédire le risque de décès parmi les enfants dénutris (12).

## 1) CHOIX DES INDICES ANTHROPOMETRIQUES

Ce choix dépend de nombreux facteurs et aucun indice ne convient parfaitement à toutes les situations.(9,13)

Les deux indicateurs préférentiellement utilisés sont le poids pour la taille (P/T) et la taille pour l'âge (T/A) car ils permettent de distinguer deux processus physiologiques différents. Un poids pour la taille bas correspond à une absence de prise de poids ou à une perte de poids de façon récente alors que la taille est conservée et représente au mieux la malnutrition aiguë. L'un de ses avantages est qu'il n'est pas nécessaire de connaître l'âge exact de l'enfant pour évaluer son statut nutritionnel. Une taille pour l'âge basse indique un retard de croissance staturale et est le reflet de la malnutrition chronique c'est à dire d'un environnement ne permettant pas d'atteindre le potentiel de croissance ou une exposition répétée à des conditions défavorables (infections, famines...). L'indice du poids pour l'âge (P/A) est quant à lui un indice composite résultant de la combinaison des deux autres.

Les indices à utiliser seront différents que l'on se situe à l'échelle d'une population ou à l'échelle d'un individu.

### **A l'échelle d'une population**

L'évaluation anthropométrique d'une population a pour but d'identifier des groupes à risque de morbidité et de mortalité liés à la malnutrition afin de cibler les interventions de santé publique vers ces groupes (14). Ces interventions seront différents selon le type de malnutrition observé. Dans une population où la prévalence de la malnutrition aiguë (P/T < -2 DS) est élevée, les efforts seront dirigés vers l'approvisionnement en nourriture, la distribution alimentaire vers les sujets les plus à risque et la prévention et le traitement des pathologies infectieuses comme les diarrhées, la rougeole... Dans une situation plus stable, où la prévalence du retard de croissance est élevée, la cible principale des actions sanitaires sera la cause du retard de croissance, qui est un reflet de conditions socio-économiques défavorables. Les interventions consisteront plutôt à favoriser l'accès à l'eau potable, à la diversité et la sécurité alimentaire, à l'amélioration des conditions d'hygiène et également à la prévention et aux traitements des infections.

Dans ce cadre, un autre indice a de la valeur : celui du faible poids de naissance qui est bien corrélé à la prévalence de poids pour la taille bas et au retard de croissance. Les stratégies visant à améliorer le statut nutritionnel des femmes enceintes et le suivi des grossesses auront alors un impact sur les prévalences de malnutrition aiguë et de retard statural dans la population.

L'indice du poids pour l'âge à l'échelle d'une population est un indice qui ne peut être utilisé que s'il est comparé aux deux autres et après interprétation du contexte. En effet, une prévalence élevée d'insuffisance pondérale pourra être due à la fois à un phénomène aigu avec un taux important d'émaciation ou bien à un retard statural généralisé de la population. Les actions sanitaires devront alors cibler des problèmes différents. Le tableau suivant (Tableau 9) illustre ce problème : deux populations ayant le même taux d'insuffisance pondérale ont en fait des taux de malnutrition aiguë et chronique très différents. En Côte d'Ivoire, les actions sanitaires devront cibler les enfants émaciés tandis qu'au Maroc, ce sont les conditions socio-économiques chroniques qui devront être visées.

Tableau 9 : prévalence de la malnutrition en Côte d'Ivoire et au Maroc (14)

PAYS	ANNEE DE L'ETUDE	AGE (MOIS)	P/A <-2 DS	T/A <-2 DS	P/T <-2 DS
COTE D'IVOIRE	1986	12-23,9	19,8%	19,8%	16,5%
MAROC	1987	12-23,9	20,1%	31,8%	6,4%

Enfin, l'utilisation de ces indices de façon standardisée, permet de comparer les données obtenues pour une population aux prévalences d'autres pays. Dans ce cadre, le P/T est un indice de choix car il est, selon certains auteurs (14), indépendant du groupe ethnique et permet ainsi la comparaison entre différentes populations.

En utilisant et comparant les données harmonisées collectées par l'OMS dans 22 pays d'Afrique, une étude retrouve une corrélation positive élevée entre l'insuffisance pondérale et à la fois le retard de croissance et l'émaciation (respectivement  $r = 0,61$  et  $0,64$ ) mais au contraire une très faible corrélation entre la malnutrition aiguë et la malnutrition chronique ( $0,61$ ). Cela confirme que ces deux pathologies atteignent des populations différentes et ont donc des étiologies et facteurs de risque distincts (15).

## A l'échelle individuelle

Dans la plupart des pays en développement, comme c'est le cas au Bénin, le personnel de santé est formé à diagnostiquer la malnutrition uniquement par l'indice du poids pour l'âge et à remplir ces courbes dans les carnets de suivi médical. Or un indice du poids pour l'âge bas ne permet pas de distinguer les enfants grands et maigres de ceux qui sont petits mais dont le poids est normal étant donnée leur stature. Cet indice ne prend pas en compte la taille des enfants, or à un âge donné, les enfants les plus grands sont plus lourds que les enfants les plus petits. Cela implique un risque de sous estimer la malnutrition chez un individu. Par exemple, un enfant de 18 mois, mesurant 88,5 cm et pesant 10,7 kg est grand pour son âge ( $T/A=+2$  DS) ; il a un indice de  $P/A$  à  $-0,7$  DS alors qu'il a un indice de  $P/T$  à  $-2$  ET. Cet enfant déjà émacié devrait perdre encore 1,7 kg soit 16 % du poids de son corps pour atteindre un indice de  $P/A$  inférieur à  $-2$  DS et être dépisté comme dénutri ; son indice du  $P/T$  sera alors à  $-3,7$  DS.

Par ailleurs, lorsqu'un enfant est diagnostiqué comme insuffisant pondéral, d'autres indicateurs seront nécessaires pour savoir s'il s'agit d'une dénutrition aiguë ou bien chronique car les traitements à lui apporter seront alors différents. Les résultats de ces traitements sont également différents selon le type de dénutrition diagnostiqué : les enfants avec un  $P/T$  bas répondent plus rapidement et facilement à un traitement adapté, en augmentant leur poids, alors que les enfants souffrant de retard statural, surtout au delà de deux ans ont une récupération staturale lente et incomplète et nécessiteront une amélioration des conditions sanitaires et nutritionnelles au long court avant d'en manifester les bénéfices.

Enfin, l'indice du poids pour l'âge nécessite que l'on connaisse précisément l'âge de l'enfant ce qui est parfois difficile dans certains pays ; toute approximation de l'âge entraînant alors des variations importantes du Z-score du  $P/A$ . De plus, chercher à évaluer l'âge d'un enfant grâce à sa taille par exemple est une grande source d'erreur du fait du risque de retard de croissance parmi les enfants dénutris.

L'intérêt de cet indice demeure cependant lorsque l'enfant est régulièrement suivi et que sa courbe d'itinéraire du poids pour l'âge est régulièrement mise à jour. Alors, l'évolution du poids dépiste plus précocement une perte de poids importante ou une stagnation du poids avant que l'indice  $P/T$  soit inférieur au seuil de  $-2$  ET.

Il convient donc pour un individu d'utiliser le  $P/T$  à la recherche de malnutrition aiguë, particulièrement dans les populations où l'émaciation est fréquente et la  $T/A$  afin de repérer un retard de croissance, et ce afin d'apporter un traitement et un suivi adaptés au type de

malnutrition diagnostiqué. L'indice du P/A ne doit être utilisé que si l'âge précis est connu ou la courbe de croissance pondérale disponible et en association avec les deux autres indices pour permettre un diagnostic suffisamment précis, sous peine de sous estimer la malnutrition d'un enfant.

## 2) CHOIX DE L'ÉCHELLE

Les indices anthropométriques peuvent être décrits en terme de percentiles, de Z-scores de la moyenne ou en pourcentage de la médiane. Le but est de comparer les valeurs d'un individu ou d'une population à celles d'une population de référence et d'établir alors un statut nutritionnel relatif (9,13,14).

### **Les Z-scores**

L'échelle des Z-scores de la moyenne repose sur des courbes normalisées. Ceci est utile du point de vue statistique car les valeurs précises de chaque individu peuvent être mesurées en terme de Z-scores.

Cette échelle permet d'interpréter les valeurs extrêmes quel que soit le groupe d'âge ou de taille et permet de repérer les individus ayant des valeurs extrêmes. Enfin, l'interprétation des valeurs seuil est la même pour tous les indices. Cette méthode permet également de comparer aisément la proportion d'enfants en deçà ou au-dessus d'un seuil dans une population étudiée et dans la population de référence. Dans cette dernière, il y a toujours 2,3 % d'enfants en dessous de -2 DS, par exemple.

### **Les percentiles**

Le calcul des percentiles est également basé sur des courbes normalisées. Cependant, dans les populations étudiées, les valeurs de percentiles ont rarement une distribution normale et ne peuvent donc pas être décrits en terme de moyenne et de dérivations standards. Cette méthode a alors une faible capacité à identifier les individus ayant des valeurs extrêmes.

### **Les pourcentages de la médiane**

Cette échelle n'utilise pas des courbes normalisées. Les indices exprimés en pourcentage de la médiane sont utiles quand la distribution des valeurs autour de la médiane n'est pas connue ou lorsque les valeurs de références n'ont pas été normalisées. L'avantage de cette méthode est qu'un pourcentage est plus facile à calculer qu'un écart-type ou un percentile.

Malheureusement et parce que cette échelle ne tient pas compte de la distribution des valeurs de références, l'interprétation d'une valeur seuil variera selon les groupes d'âge et de taille. De plus, le choix d'un seuil fixe pour définir la malnutrition (< 80% de la médiane par exemple) dépistera des enfants aux statuts nutritionnels différents selon les indices comparés.

### **Implication à l'échelle individuelle**

L'utilisation de Z-scores plutôt que les pourcentages de la médiane ont un effet sur le dépistage et le diagnostic de sévérité de la malnutrition selon l'âge ou la taille. En effet, il n'y a pas de correspondance fixe entre ces deux échelles. Par exemple, pour l'indice P/T : pour une taille de 50 cm, le seuil de 80% de la médiane correspond à -1,8 DS. Puis à 65 cm, la courbe des 80% de la médiane croise celles des -2 DS ; alors, pour une taille à 84 cm, 80 % de la médiane correspond maintenant à -2,8 DS.

Choisir l'échelle des 80% de la médiane plutôt que -2 DS comme seuil de malnutrition équivaut donc à dépister plus d'enfants dénutris en dessous de 65 cm et moins au dessus de 65 cm. Pour les autres indices P/A et T/A, les relations entre Z-score et pourcentages de la médianes sont également variables selon l'âge des enfants.

Les échelles de Z-score et de pourcentages de la médiane ne fournissent donc pas les mêmes informations quant au degré de sévérité de la malnutrition. Utiliser l'échelle des Z-scores semble plus rigoureux puisque celle-ci tient compte de la distribution des valeurs dans la population et qu'un seuil fixe correspond toujours à une proportion définie d'enfants en deçà de cette valeur, contrairement aux pourcentages de la médiane : il y a toujours 2,3 % des individus de la population de référence en dessous de -2 DS, quel que soit l'indice, alors que la proportion d'enfants en dessous de 80 % de la médiane change en fonction de l'indice, de l'âge et de la taille.

Figure 8: Comparaison des courbes du poids pour la taille selon les échelles des Z-scores et des pourcentages de la médiane (9).

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

Figure 9 : Comparaison des courbes de la taille pour l'âge selon les échelles des Z-scores et des pourcentages de la médiane.

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

Figure 10 : Comparaison des courbes du poids pour l'âge selon les échelles des Z-scores et des pourcentages de la médiane

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

### **Implications à l'échelle d'une population**

Pour les raisons énoncées ci-dessus, le choix de l'échelle peut influencer un classement entre différentes populations du fait des relations différentes entre les échelles normalisées ou non selon les âges et les tailles.

L'OMS recommande donc pour les études du statut nutritionnel d'une population, et dans le but d'harmoniser et de comparer ces études entre elles, l'utilisation des Z-scores de la moyenne qui est plus rigoureuse puisqu'elle tient compte de la distribution de la population.

### 3) STRATIFICATION DES RESULTATS PAR GROUPES D'ÂGE

Une fois que le statut nutritionnel est établi pour chaque individu d'une population étudiée, il est important de stratifier les résultats obtenus par groupe d'âge et ce pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, les valeurs de la population de référence publiées par le NCHS viennent en fait de deux enquêtes différentes menées sur deux échantillons distincts (9).

Le FELS Rester Institut a collecté les données d'enfants de 0 à 36 mois, lors d'une étude de suivi longitudinal chez des enfants caucasiens issus de la classe moyenne américaine. Le NCHS a quant à lui réalisé une étude transversale sur des enfants de 2 à 18 ans, issus de



milieux et de groupes ethniques représentatifs de la population des USA. De plus, la taille a été mesurée différemment dans ces deux échantillons : horizontalement pour le FELS et verticalement pour le NCHS ce qui implique une différence de 0,4 cm d'écart en moyenne. Toutes ces données ont ensuite été compilées : de 0 à 23,99 mois, les données du FELS sont utilisées puis au delà de 24 mois, ce sont celles du NCHS qui sont prises en compte.

Du fait des différences entre les échantillons tant entre les valeurs moyennes des deux échantillons que dans la distribution de ces valeurs autour de la moyenne, il existe une disjonction à l'âge de 24 mois pour toutes les courbes obtenues ; avec un écart notable de toutes valeurs pour tous les indices entre 23,99 mois et 24 mois. De manière générale, la population observée par le FELS est plus grande et plus mince que celle du NCHS. Ainsi, un enfant pesant 8,8 kg et mesurant 79,2 cm change de statut nutritionnel en passant de 23,99 mois à 24 mois : en gardant ses mêmes valeurs de poids et de taille, l'indice de P/T passe de -2,3 à -2 DS, la T/A de -2,5 à -2 DS et le P/A de -2,9 à -3,2 DS. Les figures ci-dessus (Figures 8,9,10) mettent en évidence non seulement les différences entre les échelles des Z-scores et celle des pourcentages de la médiane, mais illustrent aussi la disjonction existant à 24 mois et quelle que soit l'échelle utilisée.

Ce biais est particulièrement important lorsque le but d'une étude est l'évaluation de l'impact d'une mesure sanitaire sur la population étudiée. Une amélioration ou une aggravation du statut nutritionnel peut être due à de réels changements physiologiques comme au reflet de la disjonction à 24 mois. Et la distinction entre ces deux processus est impossible à faire.

Pour cette raison, lors d'études de suivi longitudinal comme pour la comparaison de prévalence de malnutrition entre différentes populations, il est important de présenter des résultats séparés pour les enfants de moins et de plus de 24 mois.

Par ailleurs, l'indice du poids pour la taille est indépendant de la valeur de l'âge, excepté avant 12 mois et après 10 ans (14). En effet, avant l'âge de 12 mois, il semble que les enfants les plus âgés soient plus lourds que les plus jeunes pour une même taille donnée. Après 10 ans, le poids pour une même taille varie selon que la puberté a ou non débuté. Il est donc plus rigoureux de présenter des résultats en tout point comparables, en séparant les enfants de moins de 12 mois et de plus de 10 ans.

Enfin, les problématiques concernant la malnutrition des enfants changent avec l'âge (14). Entre 12 et 24 mois, la malnutrition aiguë prédomine ainsi que le risque de mortalité. Entre 24 et 48 mois, on observe une amélioration du poids pour la taille et du taux de mortalité tandis que le retard de croissance s'aggrave progressivement puis selon certaines études amorce une récupération.

Il est donc plus intéressant de repérer les problématiques de sous-groupes d'âge afin de mieux cibler les populations à risque et les mesures sanitaires qui en découlent, plutôt que d'appliquer à toute une population des mesures inappropriées.

#### 4) ETUDE TRANSVERSALE OU LONGITUDINALE

Deux types d'études peuvent être réalisées : les études transversales qui mesurent à un moment précis le statut nutritionnel d'une population et les études longitudinales qui suivent une cohorte d'enfants et évaluent leur statut anthropométrique à chaque âge et son évolution.

##### **A l'échelle d'une population**

Le problème de la disjonction à 24 mois dans la population de référence introduit un sérieux biais dans les études longitudinales lorsqu'un enfant atteint son deuxième anniversaire et change de statut nutritionnel sans changer de valeurs anthropométriques absolues.

Ce biais peut être minimisé en utilisant des échantillons avec une distribution strictement identique pour chaque groupe d'âge ou bien en ayant recours à des études transversales régulières dans la population. En comparant les prévalences à des temps différents, ces études permettent de repérer des changements nutritionnels et d'évaluer l'impact d'interventions sanitaires ou d'autres événements (crise économiques, conflits armés...).

##### **A l'échelle individuelle**

Des mesures répétées d'un même enfant sont préférables à une mesure unique. En effet, la vitesse de croissance donne plus d'informations sur l'état de santé global d'un individu qu'une mesure unique à un temps donné. Un ralentissement de la croissance staturale ou une stagnation pondérale seront des signes précoces d'une altération de l'état de santé, avant que l'enfant n'atteigne les valeurs seuil de -2 DS. Un traitement adapté de la cause de l'amaigrissement ou une correction des erreurs alimentaires seront plus efficaces et aisés que le traitement d'une malnutrition déjà installée. Avec une valeur unique de l'indice P/T, un enfant ayant perdu du poids et étant passé en peu de temps de + 1 DS à -1 DS sera jugé en meilleure santé qu'un enfant ayant une croissance pondérale régulière depuis des années sur la courbe de -2 DS. Cependant, il serait nécessaire de définir une valeur à partir de laquelle une perte de poids est inquiétante et d'y corrélérer un risque de morbidité et de mortalité.

Par ailleurs, les valeurs de références du NCHS ne sont pas des « standards » de croissance à atteindre mais un guide général apportant une idée de la croissance d'enfants bien portants

d'un pays industrialisé. Comparer les valeurs anthropométriques d'un individu à cette population de référence permet surtout de dépister les individus qui sont « possiblement » dénutris ; d'autres évaluations (cliniques, biologiques) sont alors nécessaires avant d'affirmer le diagnostic de malnutrition et d'envisager un traitement. De plus, déterminer un état de malnutrition selon un seuil fixé à -2 DS est arbitraire. En réalité, il n'existe pas deux types de populations distinctes, l'une souffrant de malnutrition et l'autre non, mais un continuum de dégradation de l'état nutritionnel. Tous les enfants dont les valeurs sont en dessous de ce seuil ne sont pas forcément atteints de dénutrition. Au contraire, certains enfants ayant pourtant des indices situés au delà de ce seuil souffrent effectivement de malnutrition ou de carences en micronutriments.

Obtenir un suivi nutritionnel longitudinal pour chaque enfant est donc indispensable quand la situation sanitaire le permet. Le potentiel génétique de croissance de chaque individu en sera mieux évalué et permettra de faire la distinction entre un processus pathologique et un faible poids ou une petite taille constitutionnels.

#### 5) INTÉRÊT DU PERIMÈTRE BRACHIAL À MI-HAUTEUR (MUAC)

Le périmètre brachial à mi-hauteur est utilisé depuis de nombreuses années, essentiellement dans les situations d'urgences comme les camps de réfugiés, les populations déplacées et les famines, dans le but de repérer les enfants souffrant de malnutrition aiguë ( $P/T < -2DS$ ) et de leur apporter les soins médicaux et nutritionnels urgents et adaptés. Le MUAC est alors utilisé de deux façons : soit comme substitut à l'indice du poids pour la taille, soit dans le cadre d'une procédure en deux étapes : seuls les enfants ayant un MUAC inférieur à un seuil fixe défini préalablement (généralement entre 12 et 13,5 cm) sont pesés et mesurés afin de définir leur statut nutritionnel, et ce dans le but de gagner du temps en ne mesurant et pesant qu'une partie des enfants.

Ces méthodes ont été préférées à l'indice P/T du fait de l'évaluation simple et rapide du MUAC qui ne demande qu'une seule mesure et ne nécessite pas de matériel de mesure spécifique. Il est en effet difficile de trouver, d'entretenir et étalonner une balance et une toise horizontale et verticale dans les régions les plus reculées et en situation d'urgence.

Le plus souvent, une valeur seuil fixe du MUAC est utilisée pour tous les enfants de moins de 5 ans, en deçà de laquelle les enfants sont considérés comme dénutris (16).

Une étude menée dans 3 camps de réfugiés Rwandais au Zaïre a étudié la sensibilité et la spécificité de la mesure du MUAC pour dépister les enfants ayant un indice P/T  $< -2 DS$ , en

utilisant une valeur seuil fixe du MUAC. Pour un seuil à 12 cm, la prévalence d'enfants dénutris est de 5% alors que cette prévalence est estimée à 12 % par l'indice P/T < -2 DS. Ainsi 74 % des enfants avec un P/T < -2 DS échappent au diagnostic de malnutrition par la mesure du MUAC seule. Si l'on veut dépister davantage d'enfants dénutris, il faut alors choisir une valeur seuil plus généreuse. Avec un seuil de 14 cm, on dépiste 88% des enfants ayant un P/T < -2 DS mais la valeur prédictive positive diminue : seuls 25% des enfants ayant un MUAC inférieur à 14 cm auront également un P/T < -2 DS. Alors, la procédure en deux étapes perd son intérêt car il faudra peser et mesurer 41% des enfants du camp. Par ailleurs, le MUAC utilisé avec une valeur seuil fixe identifie préférentiellement les enfants les plus jeunes (moins de 1 an) plutôt que les enfants les plus dénutris. En effet, parmi les enfants entre 6 et 11 mois, 25% ont un MUAC inférieur à 12,5 cm alors que seulement 15 % ont un indice de P/T < -2 DS. Cette tendance est inverse chez les plus âgés : entre 48 et 59 mois, 3% seulement des enfants ont un MUAC inférieur à 12,5 cm alors que 11 % ont un P/T < -2 ET. Plus l'âge augmente et plus la spécificité du MUAC augmente au détriment de la sensibilité de l'indice. Les deux indices ne se chevauchent que très peu : parmi les 6-11 mois, 39% ont à la fois un MUAC inférieur à 12,5 cm et un P/T < -2 DS et parmi les 48-59 mois, seuls 20 % ont à la fois un MUAC inférieur à 12,5 cm et un P/T < -2 DS.

L'auteur conclue donc que l'utilisation du MUAC avec une valeur seuil fixe n'est pas un bon moyen d'évaluation de la dénutrition aiguë et qu'il ne peut se substituer à l'indice du P/T rapporté à des valeurs de références. S'il doit être utilisé comme première étape pour sélectionner les enfants à mesurer et peser, il est nécessaire de choisir une valeur seuil élevée afin de ne pas sous estimer le nombre d'enfants dénutris ; mais alors la méthode perd tout intérêt puisqu'une grande partie des enfants devra être mesurée et pesée.

La notion de valeur seuil fixe pour tous les enfants de moins de 5 ans se base sur l'observation datant des années 1960, d'enfants européens en bonne santé et dont le périmètre brachial ne grandissait que de 1 cm entre 1 et 5 ans et parmi lesquelles il n'existait qu'une différence de quelques millimètres non significative entre les deux sexes (17,18). Or cette notion a été remise en question par certains auteurs (19) et démontrée ensuite par un comité d'experts de l'OMS. Les données des première et deuxième études épidémiologiques menées aux Etats Unis par le NCHS (National Health and Nutrition Examination Survey for the USA : NHANES I et II) et celles d'une étude menée au Malawi montrent que le MUAC augmente en réalité de 2 cm entre 6 et 60 mois et qu'il existe des différences significatives entre les deux sexes, particulièrement entre 6 et 24 mois (20,21). Ceci explique que le MUAC utilisé avec

une valeur-seuil fixe dépiste préférentiellement les enfants les plus jeunes plutôt que les enfants les plus dénutris et qu'il sous estime au contraire la malnutrition parmi les plus âgés. Ce biais explique également la bonne valeur prédictive de la mortalité du MUAC parmi les enfants dénutris, soulignée par plusieurs auteurs (22,23). En effet, le MUAC avec une valeur-seuil fixe repère les enfants les plus jeunes ; or se sont également les plus jeunes qui ont un risque de décès par malnutrition le plus élevé. Après ajustement à l'âge, la valeur prédictive du MUAC de la mortalité diminue beaucoup et devient même inférieure à celle de l'âge lui-même.

Des tables de référence du MUAC selon l'âge et le sexe ont donc été créées par l'OMS permettant de connaître pour chaque âge en mois, le MUAC moyen et les Z-scores jusqu'à -3 DS . De la même manière, des tables du MUAC pour la taille (de 65 à 145 cm) ont été mises au point et sont à utiliser lorsque l'âge d'un enfant n'est pas connu avec certitude.

Ces tables ont été ensuite évaluées en comparant les données d'études de prévalence de la dénutrition aiguë menées au Népal, Togo, Malawi et Sri Lanka. La reprise de ces données montre que les valeurs en Z-score du MUAC pour l'âge et pour la taille sont bien corrélées aux valeurs du P/T et que les prévalences de dénutrition retrouvées sont équivalentes avec ces 3 indices. Ainsi l'indice du MUAC pour la taille ayant une bonne sensibilité et spécificité du P/T, peut être utilisé à la place du P/T comme moyen d'évaluation du statut nutritionnel et dans le dépistage de la malnutrition aiguë chaque fois qu'une balance étalonnée et fiable n'est pas disponible.

L'avantage de cet indice est que les erreurs de mesure du MUAC se limitent à celles du positionnement de la mi-hauteur du bras. Et même alors, la différence n'est que de quelques millimètres, n'engendrant que très peu de variations en terme de Z-score du MUAC pour l'âge ou du MUAC pour la taille.

En dehors des situations d'urgence, certains auteurs préconisent l'utilisation du MUAC pour évaluer l'état nutritionnel d'enfants lors de leur hospitalisation (22).

Dans une étude menée au Kenya, l'auteur rapporte que le périmètre brachial est plus sensible et plus spécifique que la valeur du Z-score du poids pour la taille pour dépister la dénutrition aiguë puisque le MUAC n'est pas influencé par l'eau corporelle. En cas de déshydratation, le poids est en effet sous-estimé et il est au contraire sur estimé en cas d'œdèmes. Ainsi, le MUAC dépiste davantage les cas de Kwashiorkor, dans lequel il existe des œdèmes bilatéraux déclives et touchant rarement les membres supérieurs. Or, le diagnostic clinique de

ces oedèmes n'est pas toujours aisé pour le personnel de santé non médical et peu entraîné. Une étude menée sur des infirmières en Gambie ne retrouvait un diagnostic positif des oedèmes dans 22% des cas seulement et donc un diagnostic de dénutrition aiguë sévère, basé sur la présence d'oedèmes et/ou sur un poids pour la taille <-3 DS, dans 50% des cas lorsqu'il s'agissait de syndrome de Kwashiorkor.

Si l'on utilise les normes de l'OMS aux valeurs du MUAC pour l'âge dans la population d'Ina, on observe alors un taux de malnutrition estimée à près de 10 % (Tableau 10). La prévalence de la malnutrition aiguë définie par un P/T <-2DS atteint 17% de la cohorte si l'on utilise les références NCHS, dont 11 % de formes sévères (P/T <-3 DS) et 13 % si l'on se réfère aux normes OMS, dont 4,8 % de formes sévères. L'évaluation de l'émaciation selon le MUAC revient alors à dépister environ 1,7 fois moins d'enfants qu'avec le P/T selon les références NCHS et 1,3 fois moins selon les normes de l'OMS. En revanche, utilisé pour déterminer les enfants sévèrement dénutris à hospitaliser, cet indice semble valable puisqu'il repère la même proportion d'enfants que les références NCHS, soit environ 10% de l'échantillon, ce qui paraît un compromis raisonnable entre traiter un nombre suffisant d'enfants et ne pas surcharger les services de renutrition.

Tableau 10 : Prévalence de la malnutrition aiguë à Ina estimée sur le périmètre brachial pour l'âge

	Fréquence	Pourcentage	Fréquence cumulée	Pourcentage cumulé
<b>MUAC &gt; - 2DS</b>	841	90.04	841	90.04
<b>MUAC &lt; - 2DS</b>	93	9.96	934	100.00

## 6) LES INDICES ANTHROPOMÉTRIQUES PRÉDICTIFS DE LA MORTALITÉ

Nous avons vu que les indicateurs anthropométriques servent à repérer les enfants atteints de malnutrition et à évaluer le statut nutritionnel d'une population. Certains auteurs ont alors cherché à corréler les différents indicateurs au risque de décès afin d'en faire des indicateurs prédictifs de mortalité. Ceux-ci permettront alors de repérer parmi les enfants dénutris, ceux étant le plus à risque de mourir et de focaliser les soins sur cette population.

Pelletier DL et al (24) en reprenant les données de 8 études prospectives étudiant dans la population d'enfants de 6 à 60 mois la relation entre l'anthropométrie et la mortalité, a mis en évidence que le poids pour l'âge est corrélé à la mortalité.

Ces 8 études, malgré leur différence de méthodologie, de composition de la population étudiée en terme d'âge et de prévalence d'émaciation comme de retard statural, ont toutes retrouvé un risque relatif de décès significativement plus élevé lié à l'insuffisance pondérale. Le risque de mortalité augmente de façon continue de 5,9% pour chaque perte d'un point du pourcentage de la médiane du P/A en deçà de 90% de la médiane ; le taux équivalent en Z-scores est de 5,5% pour chaque diminution de 0,1 DS en dessous de -1 DS. En moyenne, le risque relatif de décès est de 8,4 pour l'insuffisance pondérale sévère définie par un P/A inférieur à 60 % de la médiane ; ce risque est de 4,6 pour l'insuffisance pondérale modérée (P/A entre 60 et 69% de la médiane) et de 2,5 pour la malnutrition légère (P/A de 70 à 79%) (25).

Afin de rechercher quel indice anthropométrique était le plus fortement lié à la mortalité à court terme et le plus discriminant, Dramaix et al (23) ont mené une étude prospective sur 1129 enfants admis dans un service hospitalier du Zaïre pour différentes causes : diarrhées, déshydratation, infection pulmonaire, fièvre, accès palustre. Parmi ces enfants 69,6% avaient au moins un indice anthropométrique bas : 18,8% ont à la fois un P/T et une T/A inférieurs à -2 DS, 41,7 % souffrent de retard statural (T/A <-2 DS) et 9,1 % sont émaciés (P/T <-2 DS). Les variables suivantes ont été étudiées en relation avec la mortalité : P/T, T/A, MUAC, somme des plis cutanés, présence d'œdèmes, âge et taux plasmatique d'albumine. Le taux de mortalité global à 60 jours est de 17,4%, toutes causes confondues. Il n'a pas été observé de différence significative de la mortalité entre les groupes d'âge (moins de 12 mois, 12-24 mois, 24-60 mois et plus de 60 mois) ; l'âge n'apparaît pas comme un facteur de risque de mortalité parmi ces enfants malades.

Les indices anthropométriques liés au poids et à la taille sont corrélés au risque de décès mais ce ne sont pas les facteurs les plus discriminants. Les indices les plus fortement prédictifs du risque de décès sont : un taux d'albumine inférieur à 16 g/L, un pli cutané subscapulaire inférieur à 3 mm et un MUAC inférieur à 11,5 cm avec respectivement un risque relatif de 10.6, 4.5 et 3.7. Le risque relatif associé au P/T <-2 DS est de 2,5, celui de la T/A<-2 DS de 2,3 ; ce risque augmente jusqu'à 4,3 si l'enfant associe ces deux facteurs. La présence d'œdèmes est également significativement liée à la mortalité avec un risque relatif de 3,1. Tous ces facteurs de risque sont indépendants les uns des autres. L'auteur propose de calculer

pour chaque enfant un index pronostique lié à la valeur du MUAC, le taux d'albumine et à la présence d'oedèmes. Plus cet index est élevé, plus le risque de décès augmente avec une différence de 25% à une semaine de l'admission et 40% à deux semaines, entre la mortalité des enfants ayant un index pronostique élevé par rapport à ceux ayant un index bas.

Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de Prudhon (26,27) qui a repris les données de 9 centres de prise en charge d'enfants sévèrement émaciés hospitalisés selon les critères de l'OMS :  $P/T < -3$  DS et/ou présence d'oedèmes et/ou  $MUAC < 11$  cm. Parmi ces enfants sévèrement dénutris, le taux de mortalité varie de 0 à 42% avec une moyenne de 13 %. L'âge n'est pas non plus retrouvé comme étant un facteur de risque de décès. La présence d'oedèmes, les valeurs du P/T, l'indice de masse corporelle ( $BMI = P/T^2$ ) sont significativement corrélé au risque de décès. Selon ces données, le P/T est plus fortement prédictif de mortalité lorsqu'il est exprimé en pourcentage de la médiane plutôt qu'en Z-scores. L'auteur propose un nouvel indice comme étant le plus prédictif de la mortalité : le poids divisé par la taille à la puissance 1,74. Cet indice est selon lui indépendant de la valeur de la taille et de l'âge contrairement au BMI qui varie avec l'âge et dont l'utilisation nécessite le recours à des tables de références. Tous ces indices sont plus fortement corrélés à la mortalité parmi les enfants atteints de malnutrition non œdémateuse.

En conclusion, les indices anthropométriques utilisés pour le diagnostic de malnutrition sont également prédictifs de la mortalité : plus ces indices sont inférieurs aux valeurs moyennes, plus le risque de décès augmente. Cependant, ils sont plus ou moins fortement corrélés à ce risque selon les études réalisées, du fait notamment, des différences de composition des populations étudiées en terme de classe d'âge, de prévalence et de sévérité de la malnutrition, d'attitudes thérapeutiques différentes entre les centres de nutrition.

### C- REMISE EN QUESTION DES REFERENCES DU NCHS ET INTERETS DES NOUVEAUX STANDARDS DE CROISSANCE DE L'OMS

Nous avons vu que pour évaluer le statut nutritionnel d'un enfant ou étudier la prévalence de la malnutrition dans une population, il est indispensable de rapporter les valeurs anthropométriques à des valeurs de référence et de les comparer à des seuils. Jusqu'à présent, et malgré plusieurs études (9,28) démontrant à quel point elles étaient imparfaites, les valeurs de références utilisées étaient celles recueillies et publiées par le NCHS en 1978 et connues



sous le termes références NCHS/OMS car recommandées par cette dernière instance. L'utilisation de ces références a pourtant de nombreux inconvénients et est source de biais.

### 1) LIMITES DES REFERENCES DU NCHS

Ces courbes ont pour première limite la disjonction observée à 24 mois, déjà abordée plus haut (Figures 8,9,10). En effet, les données anthropométriques ont été obtenus de deux échantillons distincts et par des méthodes différentes. Les mesures des enfants de 0 à 24 mois ont été recueillies par le Fels Research Institute de façon longitudinale, tous les 3 mois, parmi des enfants d'origine caucasienne et issus de milieux socio-économiques relativement élevés, entre 1929 et 1975 et dans l'état de l'Ohio. Les mesures des enfants de 2 à 18 ans sont tirées d'une étude transversale menée de 1960 à 1975 sur une population représentative de la diversité américaine en terme d'appartenance ethnique et de milieux social. La taille a été mesurée allongée dans le premier échantillon et debout dans le second. Ces différences de mesures et d'échantillonnages expliquent la disjonction qu'il existe pour toutes les courbes obtenues (P/A, T/A et P/T) immédiatement avant et après l'âge de deux ans. Cette disjonction de presque 0,5 ET complique de façon importante l'interprétation des études nutritionnelles.

Par ailleurs, dans l'étude longitudinale du Fels Research Institute, l'intervalle de temps entre deux mesures des nourrissons est de 3 mois, ce qui est insuffisant pour évaluer avec précision la dynamique de la croissance à cette période de la vie, marquée par des changements rapides et importants de poids et de taille.

Les méthodes statistiques qui ont été utilisées pour traiter les données et obtenir les courbes de références sont non seulement obsolètes à l'heure actuelle mais également inadaptées pour transcrire la complexité et la variabilité de la croissance normale des enfants.

Enfin, une inquiétude a été soulevée à plusieurs reprises depuis les années 1990 à propos de l'évaluation nutritionnelle des enfants nourris au sein. Ces enfants, pourtant alimentés selon les recommandations de l'OMS et alors que les bienfaits nutritionnels et immunologiques de l'allaitement maternel ont bien été prouvés, semblaient avoir une croissance pondérale et staturale insuffisante selon les références NCHS/OMS. Les différences anthropométriques observées ont été suffisamment importantes pour induire en erreurs les personnels de santé qui ont alors conseillé aux mères d'introduire trop précocément (avant 4 mois) une alimentation solide ou bien même d'arrêter l'allaitement maternel. A plus grande échelle, cette incohérence a eu des conséquences sanitaires en perturbant le message diffusé par la

communauté scientifique à propos des bénéfices et de la nécessité de promouvoir et soutenir l'allaitement maternel ; le danger étant encore plus grand dans les régions aux faibles conditions de sécurité sanitaire et alimentaire et où la survie des nourrissons est si étroitement liée aux risques infectieux et nutritionnels.

Un comité d'experts de l'OMS a donc été réuni (13), le WHO Working Group on Infant Growth, en 1993, afin d'évaluer la réalité de ce retard de croissance évoqué pour les nourrissons allaités. Pour ce faire, ils ont réuni un échantillon d'enfants nourris au sein exclusivement jusqu'à l'âge de 4 à 6 mois puis partiellement allaités jusqu'à 12 mois. Ces nourrissons de différents pays (Etats-Unis, Canada, Danemark, Finlande et Suède) et tous issus de milieux socio-économiques privilégiés et d'un environnement ne limitant pas leur potentiel de croissance ont été suivis de façon longitudinale à la naissance puis tous les 2 mois jusqu'à 6 mois puis tous les 3 mois jusqu'à 12 mois. Des courbes de croissance ont été obtenues pour les indices du poids pour l'âge, la taille pour l'âge et le poids pour la taille. La comparaison avec les courbes de référence NCHS/OMS retrouve des différences significatives, surtout pour le P/A (Figure 11). Toutes les valeurs moyennes du groupe « allaitement maternel » sont initialement supérieures de 0,3 à 0,6 DS par rapport à la moyenne NCHS/OMS, puis commencent à s'infléchir entre 2 et 5 mois pour croiser la moyenne NCHS/OMS vers 5 à 9 mois. Ensuite, toutes les valeurs anthropométriques sont nettement inférieures à celles du NCHS/OMS. Les résultats obtenus montrent que les nourrisson nourris au sein sont globalement plus grands et plus lourds de 0 à 6 mois puis nettement plus petits et légers ensuite.

Figure 11 : Z-scores moyens du « groupe allaitement maternel » selon les références NCHS/OMS pour les trois indices anthropométriques (28)

Ceci implique que la malnutrition serait sous estimée parmi les 0-6 mois par les références NCHS/OMS puis surestimée au delà de 6 mois et que l'obésité est également sous estimée pour tous les enfants de plus de 6 mois.

Afin d'évaluer la justesse et la constance de ces résultats, plusieurs populations-tests d'enfants principalement allaités ont été comparées à la fois aux références NCHS/OMS et aux courbes de l'échantillon « allaitement maternel ». Cette cohorte est issue du WHO Human Reproduction Programme (HRP) conduit dans les cinq pays suivants : Chili, Egypte, Kenya, Thaïlande, Hongrie. Les résultats (Figure 12) montrent qu'à partir de 1,5 à 2 mois, les Z-scores moyens des valeurs anthropométriques du groupe HRP diminuent de façon continue jusqu'à l'âge de 11 mois lorsqu'elles sont comparées aux références NCHS/OMS, alors qu'elles tendent à se maintenir juste en dessous de la moyenne des valeurs du groupe « allaitement maternel ».

Figure 12 : Z-scores moyens du poids pour l'âge du groupe HRP par rapport aux références NCHS/OMS et au groupe « allaitement maternel » (28)

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

L'autre observation tirée de cet échantillon d'enfants allaités est que la distribution des valeurs autour de la moyenne est également différente avec une plus faible variance des valeurs anthropométriques dans ce groupe que dans la référence NCHS/OMS. Cette faible variabilité peut être interprétée de plusieurs façons : soit il s'agit d'un biais résultant d'un échantillon « trop homogène » : les conditions socio-économiques sont identiques, les poids de naissance sont très proches (4314 à 3605 grammes) et les nouveaux-nés hypotrophes, prématurés et macrosomes en ont été exclus. Mais cette faible variabilité peut également être le reflet biologique des bienfaits de l'allaitement maternel qui fournit la croissance « idéale »,

similaire pour tous les enfants, même issus de régions différentes. Cette observation introduit alors la notion de « standards » de croissance qui reflèteraient la façon dont les enfants « devraient grandir » dans un environnement favorable et en suivant les recommandations scientifiques quant aux pratiques alimentaires. Ces « standards » s'opposent aux « références » jusque-là utilisées, qui se limitent à décrire la croissance observée d'une population dans une région et une époque définies.

Enfin, la variabilité importante observée dans la référence NCHS/OMS est en partie expliquée par l'évolution des pratiques alimentaires depuis 1929, notamment de la qualité des formules infantiles destinées à remplacer l'allaitement maternel, et par l'absence de critères de morbidité d'exclusion de l'échantillon. Seule « l'absence visible de maladie » a été utilisée pour sélectionner les enfants « sains ». Cette variabilité des références reflète donc la part des enfants « malades » ou alimentés de façon inadéquate.

## 2) CREATION DES STANDARDS DE L'OMS

De ces différentes études, le WHO Working Group on Infant Growth conclue que les références NCHS/OMS ne sont plus appropriées pour évaluer la croissance d'individus afin d'en tirer des conséquences thérapeutiques, ni pour mesurer la prévalence de la malnutrition d'une population afin de mettre en place des stratégies de prévention et de prise en charge à l'échelle nationale. Il est alors nécessaire de créer de nouveaux « standards » avec cette notion de représenter la croissance « idéale ».

Reprenant les recommandations pour créer un échantillon « parfait » déjà décrites par Waterlow en 1977 (14), l'OMS a mis au point un protocole très rigoureux ayant pour but de développer ces nouveaux standards appelés The Multicentre Growth References Study (MGRS) et se basant sur les principes suivants :

- une approche « normative » à propos des pratiques alimentaires et de la qualité de l'environnement de l'enfant.
- la notion de croissance comme reflet du bien-être global de l'enfant et le lien avec son développement psychomoteur.
- la nécessité d'un échantillon international.
- une extrême rigueur tant pour le recueil des données que pour leur traitement statistique s'appuyant sur les connaissances les plus récentes en ce domaine.
- la reproductibilité des résultats et la totale mise à disposition des données.

### **Une approche normative**

La croissance staturo-pondérale est cependant un phénomène complexe encore incomplètement connu et mettant en jeu non seulement des facteurs alimentaires, nutritionnels et environnementaux mais également des mécanismes hormonaux, génétiques, psychologiques... Il est alors légitime de se demander si le potentiel de croissance est le même pour tous les enfants et si des « standards » de croissance sont scientifiquement justifiés. Une première réponse est apportée par la très faible variabilité des valeurs anthropométriques au sein du groupe « allaitement maternel » décrit plus haut mais cet échantillon ne représente que des enfants d'origine caucasienne d'Europe et d'Amérique du Nord. Des études préliminaires ont donc été menées pour répondre à cette question (28, 29).

La croissance de nourrissons nourris au sein et issus de 7 pays industrialisés et en développement (Australie, Chili, Chine, Guatemala, Inde, Nigeria et Suède) a été étudiée par une analyse multivariée, après ajustement à la taille des mères. Les résultats ont été très similaires dans tous ces sites ; seuls les enfants indiens sont 15 % plus petits et les enfants chinois, les seuls issus d'un milieu rural, sont 3 % plus légers. Ces faibles différences prouvent que l'environnement et l'alimentation sont les facteurs primordiaux de la croissance des jeunes enfants et sont responsables des inégalités de croissance observées entre les régions et les ethnies ; les facteurs génétiques jouant alors un rôle secondaire. Sur ce même échantillon, l'OMS a étudié le rôle des régimes complémentaires : des différences très faiblement significatives ont été observées sur l'anthropométrie selon la qualité, la diversité et surtout la date de l'introduction des aliments solides (entre 4 et 6 mois) mais ces différences sont trop minces pour avoir une répercussion biologique. Autrement dit, la date de la diversification et le type de régime associé à l'allaitement ne sont pas des facteurs de risque de morbidité, notamment infectieuse, dans les conditions où l'environnement est favorable et n'entravent pas le potentiel de croissance. De la même façon, la prise d'alcool, de vitamines ou de micronutriments par les mères, avant et/ou après la naissance n'a pas d'effet significatif sur la croissance post natale. A l'inverse, la consommation de tabac est responsable de différences significatives négatives sur la croissance intra-utérine, les performances de d'allaitement et sur la croissance staturo pondérale post-natale. Ces différences sont suffisantes pour exclure de l'échantillon « idéal » les enfants dont les mères ont consommé du tabac pendant la grossesse et après la naissance.

L'échantillon final des MGRS a donc eu pour critères : le respect des pratiques alimentaires recommandées par l'OMS (allaitement maternel exclusif jusqu'à 4 mois au moins, diversification entre 4 et 6 mois, en association avec la poursuite de l'allaitement jusqu'à 12

mois), l'absence de facteurs environnementaux gênant la croissance (évalué selon des critères locaux pré-définis selon le niveau des revenus des ménages, le niveau d'éducation des parents et une évaluation sanitaire des foyers), l'absence de morbidité (les facteurs périnataux puis toute maladie chronique ou répétée excluent l'enfant), le développement psychomoteur normal et en rapport avec l'âge, l'absence de tabagisme maternel avant et après la naissance. Les nourrissons de faible poids de naissance (<2500 g) n'ont pas été exclus (2,3 % de l'échantillon) puisque représentant des enfants par ailleurs « normaux » et dans le but de ne pas modifier artificiellement les valeurs les plus basses de l'échantillon.

### **La notion de croissance comme reflet du bien-être global**

Chaque enfant lors de son inclusion et lors du suivi a donc été évalué pour exclure tous ceux atteints de pathologie chronique ou répétée mais également ceux dont le développement moteur et psychologique n'est pas satisfaisant. Cela s'appuie sur la notion que la croissance « idéale » n'a pas pour seul but un poids et une taille finale « parfaits » mais également un épanouissement total de l'enfant et la possibilité d'atteindre à l'âge adulte tout son potentiel fonctionnel, psychologique, socio-affectif et professionnel...

### **Un échantillon international**

Il est nécessaire que la population de référence soit représentative de la population mondiale, contrairement à celle du NCHS/OMS. Non dans le but de rapporter des différences de croissance selon les ethnies, puisque ces différences sont non significatives chez les jeunes enfants et dans les conditions où l'environnement et l'alimentation sont favorables, mais pour permettre à ces normes d'être acceptées par tous. En effet, nombre des études dans les pays en développement étudiant le statut nutritionnel infantile et devant des résultats très éloignés des normes NCHS/OMS, remettent en question la pertinence de la comparaison de leur population à celle d'enfants américains vivant dans des conditions extrêmement différentes et concluent alors à la nécessité de valeurs de références locales. Or, ces références locales décrivent surtout la prévalence élevée de retard de croissance et de malnutrition aiguë ; ce qui implique donc la sous estimation de la malnutrition et la mise en place de stratégies nationales inadaptées. De plus, ces pays ont rarement les moyens financiers et en personnels de santé pour mener de telles études anthropométriques à l'échelle nationale.

Pour ces raisons, les MGRS ont été menés dans les 6 pays suivants : Etats-Unis, Sultanat d'Oman, Norvège, Brésil, Ghana et Inde, représentant tous les continents. Dans 4 de ces pays, la population étudiée est urbaine et elle est rurale ou proche des villes au Ghana et en Inde.

### **Une méthodologie rigoureuse**

Entre 1997 et 2003, une étude longitudinale a été menée de la naissance jusqu'à 24 mois chez 1743 nourrissons sélectionnés à la naissance, à raison d'une mesure à domicile à 1, 2, 4, et 6 semaines de vie puis une fois par mois jusqu'à 12 mois puis tous les 2 mois. En cas de non respect des recommandations alimentaires, seules les données néonatales ont été utilisées. Ces données ont été combinées à celles d'une étude transversale sur 6669 enfants de 24 à 71 mois, dont les critères de sélection étaient : un allaitement maternel durant au moins 3 mois, l'absence de morbidité, un environnement favorable et un développement psychomoteur normal pour l'âge.

Pour tous ces enfants, les mesures anthropométriques suivantes ont été collectées : poids, taille debout (hauteur) et taille allongée (longueur), périmètre crânien, périmètre brachial, plis cutanés tricipital et sus scapulaire. La méthode de mesure a été standardisée parmi tous les sites et le personnel entraîné et régulièrement évalué à cet exercice. Chaque mesure a été prise par deux opérateurs séparément puis comparée.

Un groupe d'experts en statistique s'est réuni et a examiné plus de 30 méthodologies statistiques avant de sélectionner la plus précise et la plus appropriée à cette étude ; la technique finalement utilisée étant basée sur les connaissances les plus récentes dans ce domaine. Un logiciel de traitement des données a été mis au point.

Les échelles choisies pour exprimer les résultats sont les percentiles et les Z-scores.

Enfin, dans un souci de transparence et de reproductibilité, toutes les données recueillies, les résultats trouvés et les programmes informatiques utilisés sont accessibles par tous sur le site internet (30) de l'OMS et la méthodologie publiée par l'OMS (31).

### **3) RESULTATS OBTENUS**

Des courbes du poids pour l'âge, du poids pour la longueur (45 à 110 cm), du poids pour la hauteur (65 à 120 cm), de la longueur (0 à 2 ans) et hauteur (2 à 5 ans) pour l'âge, du BMI pour l'âge, du MUAC et du périmètre crânien pour l'âge ont été obtenues et des tables sont disponibles de -3 à + 3 DS. Pour ne pas prendre en compte la part du surpoids et de l'obésité dans l'échantillon « idéal » sélectionné, les enfants dont le poids pour la taille était supérieur à + 2 DS ont été exclus a posteriori.

La comparaison de ces standards avec les références NCHS/OMS retrouve des différences significatives dont l'amplitude et le sens varient selon l'âge, le sexe, les indices

anthropométriques considérés et l'échelle des centiles ou des Z-scores utilisée ; il est donc impossible de créer un algorithme capable de convertir les anciennes prévalences en nouvelles prévalences. De manière générale, les différences sont particulièrement importantes dans la première année de vie. Les valeurs moyennes mais également la distribution des valeurs sont significativement différentes, ce qui se traduit par des écarts non négligeables entre les valeurs des seuils, notamment ceux utilisés pour définir la malnutrition et l'obésité.

Afin de comparer les anciennes références et les nouveaux standards et d'évaluer les implications qui découlent de l'utilisation des nouvelles normes, l'OMS et d'autres auteurs ont repris des études de prévalence menées dans différents pays et camps de réfugiés (32).

### **Le poids pour l'âge**

Les valeurs moyennes du P/A ainsi que le seuil de -2 DS des MGRS sont supérieures à celles du NCHS/OMS jusqu'à 6 mois puis sont inférieures ensuite (Figure 13). Ainsi, utiliser les nouveaux standards revient à dépister plus d'enfants atteints d'insuffisance pondérale de la naissance à 6 mois puis moins d'enfants de 6 à 71 mois. Les données issues de l'étude nationale démographique du Bangladesh de 1996-1997, illustrent ces conclusions : la prévalence d'insuffisance pondérale entre 0 et 6 mois est 2,5 fois plus élevée avec les standards OMS qu'avec les références NCHS/OMS puis modérément inférieure au delà de 6 mois. Au total, la prévalence d'insuffisance pondérale diminue de 6 % avec les normes de l'OMS passant de 56,2% à 52,9%.

Figure 13 : Comparaison des courbes du poids pour l'âge des références NCHS (ou CDC 2000) et les standards de l'OMS (33)



Les nouveaux standards de l’OMS appliqués à notre cohorte d’Ina démontrent également une diminution de la prévalence de l’insuffisance pondérale, passant de 46,3 à 34,6%, soit une réduction de près de 12% (Tableau 11). La décroissance de prévalence plus marquée dans cet échantillon que dans la population du Bangladesh tient probablement du fait de la faible proportion de nourrissons de moins de 6 mois à Ina, alors que c’est dans cette classe d’âge que la prévalence du retard statural tend à augmenter selon les normes de l’OMS.

Tableau 11: Prévalence de l’insuffisance pondérale (P/A <-2 DS) selon les références NCHS et les standards OMS dans la population d’Ina

Selon les standards de l’OMS	Selon les références NCHS		Total
	P/A > - 2DS	P/A < - 2DS	
Nombre			
%			
P/A > - 2DS	514	123	637
P/A < - 2DS	9	328	337 34.6 %
Total	523	451 46.3 %	974

### La taille pour l’âge

Les valeurs moyennes de la T/A sont relativement proches entre les références NCHS et les normes OMS, excepté entre 24 et 35 mois où les normes OMS sont plus élevées. Cependant, la distribution des valeurs autour de la moyenne est beaucoup plus resserrée pour les nouveaux standards. Ce qui se traduit par des valeurs des seuils constamment plus hautes avec les normes OMS et des prévalences attendues de retard de croissance plus élevées, quel que soit l’âge considéré ; l’écart est plus important entre 0 et 6 mois et entre 24 et 35 mois.

**Figure 14:** Comparaison des courbes de la taille pour l'âge des références NCHS (ou CDC 2000) et les standards de l'OMS (33).

Quintiles™ et al.  
©2005 Pearson Education, Inc. All rights reserved.  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from Pearson Education, Inc.

D'après les données du Bangladesh, la prévalence de retard de croissance augmente alors de près de 10% lorsque les normes OMS sont utilisées, passant de 54,4% à 60,1%.

L'application dans la cohorte d'Ina des nouveaux standards de l'OMS fait augmenter la prévalence du retard statural défini par une taille pour l'âge inférieur à - 2DS. Même si la concordance entre les deux références est bonne puisque le coefficient kappa est de 0,79 (intervalle de confiance à 95% : 0,75-0,83), 96 enfants supplémentaires, soit près de 10% de l'échantillon, sont ainsi dépistés comme chroniquement dénutris par les normes de l'OMS et ignorées par les anciennes références NCHS.

**Tableau 12 :** Prévalence du retard de croissance à Ina selon les références NCHS et les standards OMS

Selon les standards de l'OMS	Selon les références NCHS		Total
	T/A > -2 DS	T/A < -2 DS	
Nombre			
%			
<b>T/A &gt; -2 DS</b>	567	0	567 58.21 %
<b>T/A &lt; -2 DS</b>	96	311	407 41.79 %
<b>Total</b>	663 68 %	311 32 %	974

### **Le poids pour la taille**

La prévalence de malnutrition aiguë est également supérieure avec les normes OMS qu'avec les anciennes références (32) ; la différence la plus importante se situant pour des tailles correspondant aux 6 premiers mois de vie. La différence des seuils est encore plus marquée pour l'émaciation sévère : à 60 cm et pour un seuil à -3 DS, l'écart est de presque 1 kg de poids.

Pour la population du Bangladesh, les prévalences de malnutrition aigüe et de malnutrition aigüe sévère sont respectivement 2,5 et 3,5 fois plus élevées si l'on se réfère aux nouveaux standards de l'OMS (Figure 15).

Figure 15: Prévalence de l'émaciation modérée et sévère dans une population du Bangladesh selon les références NCHS et les standards de l'OMS (32).

==

L'étude de notre cohorte montre des résultats n'allant pas dans le sens des observations décrites ci dessus. Avec les références NCHS, 16,95% et 11,1% des enfants seront dépistés comme dénutris modérément et sévèrement, tandis que les normes OMS ne mettent en évidence que 12,85% et 4,8% d'émaciation (Tableau 13). C'est probablement la distribution des enfants entre les classes d'âge dans la population d'Ina qui est responsable de cette discordance. Seuls 136 enfants appartiennent à la classe d'âge des moins de 6 mois, soit 14% de notre échantillon, cette classe d'âge étant celle où la différence entre les deux références est la plus marquée. Cela explique probablement que nous ne constatons pas d'augmentation de la prévalence de la malnutrition aiguë lorsque les standards de l'OMS sont utilisés.

Tableau 13 : Prévalence de la dénutrition aiguë à Ina selon les références NCHS et les standards de l'OMS

Selon les standards de l'OMS	Selon les références NCHS			Total
	Légère ou absente	Modérée (<-2DS)	Sévère (<-3DS)	
Légère ou absente	700	100	1	801 82.32 %
Modérée (<-2DS)	0	64	61	125 12.85 %
Sévère (<-3DS)	0	1	46	47 4.83 %
<b>Total</b>	700 71.94 %	165 16.95 %	108 11.1 %	973
<b>Donnée manquante = 1</b>				

Seal A (34), soulève un problème issu de l'utilisation de ces normes sur le terrain pour prendre les décisions thérapeutiques notamment dans les situations d'urgence. En effet, pour définir une situation d'urgence alimentaire, il faut constater une nette augmentation de la prévalence de la malnutrition aiguë modérée et sévère par rapport aux taux habituels. Cela implique que l'on connaisse les taux de prévalence de la région. Or, les taux évalués selon les nouvelles normes ne seront pas disponibles avant que de nouvelles enquêtes de prévalence ne soient réalisées dans chaque région.

De plus, ces taux plus récents seront « artificiellement » plus élevés pouvant conduire à sous estimer dans un premier temps la gravité d'une situation émergente. Ces taux plus élevés peuvent également conduire à un investissement inadapté des ressources déjà limitées dans les pays en développement.

Par ailleurs, selon cet auteur et dans ces situations d'urgence, les mesures thérapeutiques sont décidées en fonction de l'anthropométrie exprimée en pourcentage de la médiane car plus facile à calculer : suivi nutritionnel pour un P/T inférieur à 80% de la médiane et une hospitalisation en deçà de 70%. Or, la comparaison entre les seuils exprimés en Z-scores ou en pourcentages de la médiane sont différents également pour ces nouvelles normes : les valeurs des seuils de 80% et de 70% sont inférieures à celles des seuils exprimés en Z-scores

mais aussi à celles des anciennes références NCHS. Ce qui implique que moins d'enfants seront inclus dans des protocoles de prise en charge si les mesures anthropométriques restent exprimées en pourcentage de la médiane, avec de possibles conséquences sur la mortalité. Si les habitudes sont changées et que l'échelle des Z-scores est utilisée, le nombre d'enfants à admettre dans les centres de renutrition augmentera alors de 2 à 4 fois. Se pose alors la question de la capacité de ces centres à gérer autant de patients supplémentaires, le nombre de personnels de santé à former et des ressources financières supplémentaires à débloquer. C'est ce qu'illustrent les trois figures suivantes (Figures 16,17,18).

Figure 16 : Comparaison des seuils de  $-2$  Z-scores du poids pour la taille selon les références NCHS et les standards de l'OMS (34)

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

Figure 17 : Comparaison des seuils de  $-3$  DS du poids pour la taille selon les références NCHS et les standards de l'OMS

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

Figure 18 : Comparaison des seuils de 70% de la médiane du poids pour la taille selon les références NCHS et les standards de l'OMS

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

Cependant, l'auteur conclue que l'introduction de ces nouvelles normes est l'occasion d'harmoniser le recueil des données et de repenser l'organisation et le financement des programmes nutritionnels, à l'échelle locale, nationale et internationale.

Enfin, le poids pour la taille sert également à évaluer le surpoids et l'obésité. Les valeurs des seuils de +2 et +3 DS de l'OMS sont inférieures à celles des anciens seuils, ce qui augmentera la prévalence de l'obésité et permettra de dépister plus précocément ces problèmes, au niveau individuel comme au niveau d'une population. Ceci concerne avant tout les pays industrialisés mais l'obésité apparaît comme un problème émergent dans les pays en développement, traduisant le début d'une transition nutritionnelle à venir.

#### 4) VALIDITÉ DES STANDARDS DE L'OMS

Ces références sont les premières à avoir été testées sur le terrain et non uniquement validés statistiquement par comparaison à d'autres références (35). L'OMS a testé la pertinence des résultats obtenus en terme d'évaluation clinique dans 4 pays aux profils nutritionnels variés et parmi les enfants de moins de 5 ans. Dans les deux pays industrialisés, l'Italie et l'Argentine, la prévalence de la malnutrition chronique et aiguë est faible (entre 2,4 et 4,5% pour la première et 1% pour la seconde) ; la moyenne de la taille pour l'âge est égale ou juste inférieure à celle des normes de l'OMS ; quant à la moyenne du poids pour la taille, elle se situe entre la moyenne de l'OMS et + 0,5 DS. Au contraire, aux Maldives et au Pakistan, le retard de croissance a été évalué respectivement à 37 et 27 % et l'émaciation à 20 et 15%.

Lors d'une étude prospective et randomisée parmi des enfants de moins de 5 ans, la corrélation entre l'aspect clinique des enfants et leur évaluation anthropométrique grâce aux normes de l'OMS a été étudiée. Le personnel de santé devait décrire cliniquement chaque enfant comme maigre, mince, normal, lourd, en surpoids ou obèse, et selon sa taille comme petit, normal et grand pour son âge. Ces qualificatifs ont ensuite été comparés au statut anthropométrique mesuré dans un second temps. Les résultats ont montré qu'il existait une bonne corrélation entre l'évaluation clinique du poids pour la taille et les valeurs anthropométriques relatives exprimées en Z-scores, et ce dans les 4 pays : les enfants dits maigres ont un Z-score moyen du P/T proche de -2 DS, les minces à -1 DS, les normaux entre 0 et 0,5 DS, les lourds à + 1 DS, les enfants en surpoids à + 2 DS et les obèses à + 3 DS.

La corrélation de la taille pour l'âge est moins bonne, d'une part car l'âge n'est pas toujours facile à évaluer cliniquement ; d'autre part cette évaluation clinique est influencée par la taille moyenne de la population, donc par la forte prévalence du retard statural aux Maldives et au Pakistan. Les enfants dits « petits pour leur âge » ont en Italie et Argentine, une T/A moyenne respectivement de -1,3 et -1,5 DS selon les normes de l'OMS et aux Maldives et Pakistan, une T/A moyenne de -2 et -2,7 DS. Ces tendances sont similaires pour les enfants dits « normaux ». Concernant les « grands » enfants, ils sont plus grands au Pakistan (T/A moyennes à +1,22 DS) qu'en Italie et en Argentine (T/A à +0,8 et +0,75 DS) ainsi qu'aux Maldives où ils sont en fait à la moyenne des normes de l'OMS (+ 0,06 DS).

Il existe donc bien une corrélation positive et constante entre l'évaluation nutritionnelle clinique et les nouvelles normes de l'OMS, ce qui rend ces dernières valables du point de vue statistique mais aussi du point de vue clinique et pratique.

En conclusion, l'évaluation nutritionnelle des enfants béninois retrouve une prévalence élevée de la malnutrition tant aiguë que chronique dans cette zone rurale. Ces taux suggèrent un environnement sanitaire, nutritionnel et infectieux peu favorable au développement des enfants. Des stratégies de prévention et de traitement de la malnutrition plus efficaces paraissent alors nécessaires. La création des nouveaux standards de croissance, basés sur une approche normative des pratiques alimentaires et de l'environnement « idéal » des enfants, est l'un des moyens de lutte contre ce fléau. En généralisant l'utilisation de ces courbes, l'OMS attend (28), outre une meilleure évaluation de la malnutrition, la promotion et le soutien dans chaque pays des pratiques alimentaires et sanitaires recommandées, comme par exemple l'allaitement maternel exclusif durant au moins 4 mois. L'identification de la malnutrition plus précoce permettra de lutter plus efficacement contre cette pathologie et cela contribuera à atteindre les buts du second millénaire que l'OMS s'est fixé : éradiquer l'extrême pauvreté et la faim dans le monde, diminuer la mortalité infantile, promouvoir les droits des enfants, améliorer la santé maternelle.



<p>PARTIE II : FACTEURS ETIOLOGIQUES ET CONSÉQUENCES DE LA MALNUTRITION</p>
---

A- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALNUTRITION INFANTO-JUVENILE

La malnutrition infant-juvénile dans les pays en développement est essentiellement due à des apports énergétiques et protéiques inadéquates ; ces conditions existent de façon chronique, mais des variations saisonnières ou des ruptures brutales d'approvisionnement alimentaire viennent régulièrement s'y ajouter. Les déficits en certains micro-nutriments (fer, zinc, sélénium, vitamine A...) sont de plus en plus incriminés dans la physiopathologie de la malnutrition.

1) ADAPTATION AUX APPORTS PROTEINO-ENERGETIQUES INSUFFISANTS

De nombreuses études ont tenté de mettre en évidence les modifications corporelles et physiologiques survenant lors de la réduction des apports énergétiques et protéiques tant chez l'adulte que chez l'enfant. Si des expériences de privation parmi des adultes antérieurement bien nourris ont pu être menées et ont apporté des informations sur les mécanismes métaboliques d'adaptation à ces conditions, de telles expérimentations ont été jugées non éthiques chez l'enfant. De ce fait, les informations dont nous disposons sur les changements physiologiques et métaboliques proviennent de l'observation d'enfants dénutris, le plus souvent modérément ou sévèrement, souffrant de déficits en micro et macronutriments et d'infections associées. Les résultats de ces études sont donc à prendre avec précaution. Les changements observés chez les enfants ont été résumés dans une revue de la littérature menée par Shetty (36).

Sans faire de distinction entre « accommodation » à des conditions défavorables et « adaptation » de l'organisme, ce travail rapporte à la fois des modifications de composition corporelle et de stature, des adaptations du métabolisme basal et des activités physiques ainsi que les conséquences de ces changements.

Ainsi, non seulement le poids du corps diminue et la croissance staturale ralentit avec la réduction des apports énergétiques, mais la composition corporelle se modifie : l'eau corporelle totale, mesurée par dilution isotopique, augmente particulièrement le secteur extra-cellulaire qui s'accroît tant en valeur absolue qu'en pourcentage du poids du corps. Plus le déficit pondéral est grand, plus l'accroissement du volume extra-cellulaire est important. Les

résultats des mesures de l'eau du secteur intra-cellulaire sur des biopsies musculaires sont variables et inconstants et ne permettent pas de conclure à une accumulation de l'eau intracellulaire associée dans la malnutrition.

Par ailleurs, la masse maigre diminue, aux dépens des muscles et des organes. La masse musculaire est alors réduite de manière importante : pour un poids à 50% de sa valeur médiane, la masse musculaire n'atteint plus que 30% de la valeur normale. A la fois, la taille des faisceaux et des cellules musculaires sont diminuées tandis que leur nombre reste intact. Au contraire, la part du collagène des tissus de soutien augmente proportionnellement à la sévérité de la malnutrition. La taille et la masse des organes comme le cœur, les reins, le tractus digestif diminuent, ainsi que celles du foie quand il n'est pas le siège d'une stéatose hépatique ; seul le cerveau et l'ensemble du système nerveux semblent épargnés.

Le métabolisme basal est rapporté comme diminué dans plusieurs études, y compris après ajustement à la masse totale de potassium qui correspond à une approximation des cellules actives de l'organisme. Le métabolisme basal augmente ensuite lors de la récupération nutritionnelle. Cependant, d'autres auteurs décrivent un accroissement du métabolisme basal parmi des enfants atteints de marasme ; ils expliquent cette différence par les modifications de composition corporelle et la diminution de la masse grasse relativement plus importante que celle de la masse maigre, responsable du métabolisme basal. L'augmentation de la thermogénèse en période post-prandiale est faible parmi les enfants dénutris. Elle est au contraire marquée lors de la phase de récupération nutritionnelle, correspondant à la synthèse protidique, et décrite alors comme proportionnelle à la vitesse de croissance pondérale.

L'activité physique des enfants atteints de malnutrition est diminuée à la fois dans la durée des activités et dans leur intensité : la part des occupations sédentaires augmente (rester assis ou debout) aux dépens de la marche et la course. Cette activité est estimée par la mesure de la  $VO_2$  max qui diminue du fait de la réduction de la masse musculaire et des mesures statur pondérales. Lors de la récupération nutritionnelle, les capacités aérobies puis les activités physiques retrouvent un niveau normal. Ainsi, la dépense énergétique totale diminue-t-elle lorsque les apports alimentaires sont inadéquates chez les enfants dénutris.

L'auteur conclue de cette analyse que la réduction des apports énergétiques conduit à une diminution du poids et de la taille des enfants et de leurs activités physiques ; ces mécanismes étant alors des stratégies d'épargne énergétiques. Les conséquences en sont une réduction de

la taille finale des individus, même si un certain degré de rattrapage est effectué lors de la puberté, et un retard des acquisitions motrices et cognitives lié à la réduction des activités physiques et d'exploration de l'environnement.

Si Shetty ne distingue pas les mécanismes d'adaptation et d'accommodation à un environnement défavorable, en revanche Waterlow (37) interprète ces changements comme des stratégies d'adaptation de l'organisme afin de maintenir un niveau de vie correct. En comparant les dépenses énergétiques totales d'une population d'agriculteurs pauvres et dénutris à celles d'une population favorisée du point de vue socio-économique mais relativement maigre puisqu'ayant le même BMI, l'auteur observe d'une part que la taille des agriculteurs est de 11 cm inférieure en moyenne et que leur dépenses énergétiques sont diminuées d'au moins 6%. Il en conclue que cette population exposée aux privations chroniques a développé au cours du temps des mécanismes d'épargne énergétique (diminution de la taille et des activités) et une plus grande efficacité de conversion de l'alimentation en énergie afin de maintenir un niveau de vie acceptable. De même, il rapporte des adaptations du métabolisme protidique à des apports protidiques insuffisants. Ainsi, certaines expériences montrent une réduction des pertes azotées obligatoires urinaires et fécales et une amélioration de l'utilisation des protides dans les phases de récupération nutritionnelle : le rendement habituel de 70% augmente jusqu'à 100% lorsque les apports alimentaires en protéine sont augmentés dans le traitement de la malnutrition d'adultes et enfants dénutris.

Selon Waterlow (37), un certain degré d'hypothyroïdie fonctionnelle pourrait être responsable de ces adaptations physiologiques. En effet, chez les sujets atteints de malnutrition sévère, le métabolisme basal est diminué, la proportion de fibres musculaires lentes qui génèrent davantage de force par unité d'ATP consommée augmente, et l'utilisation d'énergie liée à la synthèse mitochondriale d'ATP diminue. Or ces mécanismes sont également observés parmi les patients hypothyroïdiens. De plus, une étude a démontré une diminution de 20% du taux circulant de T3 parmi des enfants indiens sévèrement malnutris.

D'autres adaptations endocriniennes ont été rapportées, en particulier de l'axe somatotrope. Ainsi, 3 études (38,39,40) décrivent des taux de leptine et d'IGF-1 (Insulin-like-growth factor 1) abaissés et des taux de GH (Growth Hormone) et de cortisol supérieurs parmi les enfants atteints de malnutrition sévère comparativement aux enfants contrôles. Dans l'une de ces études (40), le taux d'insuline à jeûn est significativement diminué chez les patients ayant une forme oedémateuse de malnutrition, par rapport aux sujets sains et aux enfants souffrant de

marasme. Dans les autres travaux, aucune différence entre les deux formes cliniques de la maladie n'a été mise en évidence.

Ces observations suggèrent que l'insuffisance chronique d'apports énergétique conduit à une réduction du tissu adipeux et une diminution de l'insuline et de l'IGF-1 entraînant alors une production décroissante de leptine. Le niveau bas de leptine stimulerait les axes corticotropes et somatotropes au niveau hypothalamo-hypophysaire. Des taux élevés de GH et cortisol sont alors mis en évidence et permettent une lipolyse efficace, fournissant aux organes une source d'énergie alternative en cas d'apport alimentaire insuffisant se prolongeant. Une corrélation significative et forte est d'ailleurs mesurée dans ces études entre le BMI et les taux de leptine et d'insuline à jeûn et négativement avec les taux de GH d'une part, et entre le taux de leptine et les concentrations d'insuline, d'IGF-1 et de GH d'autre part. Les auteurs concluent que la leptine apparaît comme un signal important dans le processus d'adaptation de l'organisme à une carence nutritionnelle prolongée.

Ainsi, ces travaux suggèrent que différents mécanismes physiologiques métaboliques et endocriniens entre autres sont mis en jeu lors de la privation alimentaire chronique, permettant initialement de maintenir un niveau de vie correct puis simplement la survie si aucune amélioration nutritionnelle n'est apportée.

## 2) LES DEUX FORMES CLINIQUES : MARASME ET KWASHIORKOR

Si les modifications métaboliques décrites ci-dessus expliquent et décrivent la constitution de la malnutrition infanto-juvénile, en revanche, elles ne permettent pas d'en expliquer les deux formes cliniques : pourquoi certains sujets vont-ils développer une forme marasmique tandis que d'autres auront des oedèmes et un degré moindre d'amaigrissement.

La première description de la forme oedémateuse de la maladie date de 1929 et a été faite par Lieurade, médecin de brousse au Cameroun : « Je fus frappé de rencontrer presque constamment [des enfants] dont l'aspect très particulier m'était jusqu'alors inconnu [et affectés de ce] que je prenais d'abord pour des anomalies congénitales de pigmentation. L'enfant est "rouge et blond". Il a deux à cinq ans, il est souffreteux et hébété ; en raison d'un œdème des joues et des paupières, sa tête paraît plus volumineuse ; l'abdomen, distendu par une ascite, contraste lui aussi avec des membres graciles ; la peau est amincie, vernissée, craquelée ou saignotante, la diarrhée fréquente(...) ».

Le terme de Kwashiorkor (41) a été utilisé pour la première fois par le Dr Williams dans le

Lancet dans les années 1930. Ce mot, issu du dialecte ashanti du Ghana, signifie enfant (*kwashi*) rouge (*orkor*) pour certains et se réfère alors à l'altération cutanée des enfants qui en sont frappés ; tandis que pour d'autres, il signifie « maladie de l'enfant déplacé » et correspond alors à l'enfant sevré quand son cadet vient de naître.

Pendant de nombreuses années, il a été admis que la carence en protéine était à l'origine des oedèmes du Kwashiorkor et d'une façon plus générale représentait le problème principal de la malnutrition dans les pays en développement ; l'hypo-albuminémie et la baisse de la pression oncotique expliquant alors la constitution des oedèmes.

Cependant, cette théorie a été remise en question par un faisceau d'arguments : d'une part, le même régime alimentaire peut conduire tout à la fois au marasme comme au Kwashiorkor selon les sujets.

D'autre part (42), la forme oedémateuse survient préférentiellement entre 12 et 36 mois, période pendant laquelle les besoins en protéine sont proportionnellement les plus faibles par rapport aux besoins en énergie. L'hypoalbuminémie est de plus également rapportée dans les formes marasmiques de la malnutrition. Enfin, la résorption des oedèmes est indépendante de la quantité de protéines fournie par le traitement diététique de la malnutrition et survient avant qu'un taux plasmatique normal d'albumine ne soit restauré.

L'hypothèse actuellement retenue pour expliquer la présence d'oedèmes dans certains cas de malnutrition, bien qu'encore non démontrée avec certitude, est basée sur celle de Golden et Ramath (43), évoquant une agression oxydative dans un contexte de défenses immunitaires et anti-oxydantes affaiblies. Cette agression oxydative proviendrait soit d'une infection ou plus rarement d'une intoxication (aflatoxines) et provoquerait l'apparition de radicaux libres. Le déséquilibre entre ces radicaux libres produits en excès et le déficit de facteurs protecteurs provoquerait une oxydation des membranes cellulaires lipidiques entraînant alors une augmentation de la perméabilité cellulaire et vasculaire et l'apparition des oedèmes.

Cette théorie souligne à la fois le rôle des infections comme facteur déclanchant du stress oxydatif et celui de la carence en micronutriments impliqués dans les défenses contre les agressions oxydantes, comme le zinc, le sélénium, les vitamines A, C et E. C'est ce que démontre entre autre Takhur et al (44), dans une étude menée sur 80 patients dénutris comparés à 37 enfants contrôles. Les concentrations de cuivre, zinc et sélénium sont significativement inférieures parmi les sujets dénutris et particulièrement parmi les enfants atteints de Kwashiorkor et l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase est diminuée (21 U/min/mg de protéine vs 26 U/min/mg,  $p=0,0001$ ).

De plus, il existe une corrélation significative entre le taux de cuivre plasmatique et le niveau d'activité enzymatique. Ces deux métalloenzymes étant impliquées dans les défenses anti-oxydatives, lorsque les micro-nutriments dont elles dépendent sont présents en quantité insuffisante, leur activité enzymatique diminue et les défenses anti-oxydatives sont détériorées, permettant alors une lésion des membranes cellulaires et vasculaires.

D'autres auteurs (45) rapportent une amélioration clinique et une disparition des oedèmes concordant avec le retour à la normale des taux plasmatiques des facteurs anti-oxydants lors du traitement de la malnutrition. Dans une autre étude (46), le statut anti-oxydatif global et le taux de glutathion réduit intra-érythrocytaire sont diminués de plus de 50 % parmi les patients atteints de Kwashiorkor. Lors de leur suivi longitudinal, le statut anti-oxydatif et le taux de glutathion réduit augmentent parmi les patients qui guérissent alors qu'ils diminuent encore parmi les enfants qui ne guérissent pas.

Le taux de glutathion réduit est diminué en présence d'oedèmes en raison vraisemblablement d'une utilisation accrue liée au stress oxydatif. Le rôle de cet élément anti-oxydant a été défini comme central grâce à un essai (47) de supplémentation en N-acétyl-cystéine (NAC), apportant alors entre 65% et 160% de cystéine en plus ; cet acide aminé étant utilisé dans la synthèse de glutathion réduit. Dans le groupe recevant du NAC par voie orale lors de la phase initiale du traitement de la malnutrition aiguë sévère oedémateuse, la vitesse de formation du glutathion réduit est 5 fois plus rapide et permet d'atteindre une concentration de glutathion 1,5 fois plus élevée que dans le groupe placebo. Parallèlement, la fonte des oedèmes est accélérée dans le groupe NAC comparativement au groupe contrôle. Cet essai, non seulement supporte le rôle du stress oxydatif comme mécanisme étiologique du Kwashiorkor mais ouvre de nouvelles voies de traitement de la malnutrition en restaurant les défenses anti-oxydatives de l'organisme.

S'appuyant sur cette théorie, un essai randomisé a été mené au Malawi par Ciliberto et al (48), dans une région de forte prévalence de Kwashiorkor, qui a consisté en l'apport préventif pendant 20 semaines, en double aveugle et contre placebo, d'un cocktail de facteurs connus comme protecteurs vis à vis du stress oxydatif et contenant de la vitamine E, des riboflavines, du sélénium, du N-acétyl-cystéine, à une dose trois fois supérieure aux quantités recommandées. 62 enfants ont développé un Kwashiorkor, dont 23 (1,9%) dans le groupe placebo et 39 (3,3%) dans le groupe supplémenté, différence non significative. Par ailleurs, la vitesse de croissance staturo-pondérale ainsi que la morbidité infectieuse sont similaires dans

les deux groupes.

Les auteurs concluent que la supplémentation en facteurs anti-oxydants ne prévient pas l'apparition de la forme oedémateuse de la malnutrition infanto-juvénile. Cependant, aucun dosage plasmatique de ces facteurs n'a été effectué pour s'assurer de l'absence de déficit en micronutriments malgré la supplémentation, ni le statut VIH des patients explorés ; ces deux facteurs étant alors des biais potentiels.

Sans remettre en cause toute la théorie du déséquilibre entre stress oxydatif et déficit en facteur anti-oxydants, il semble néanmoins que les nutriments anti-oxydants pourraient ne pas jouer un rôle central dans la constitution des oedèmes comme cela a été supposé jusqu'à présent. Une étiologie multifactorielle semble alors la plus vraisemblable.

D'autres auteurs (49) penchent pour un polymorphisme individuel des enzymes impliquées dans les défenses anti-oxydatives, comme la glutathion-S-transférase, qui expliquerait d'une part une prédisposition à une forme oedémateuse de malnutrition plutôt qu'à une forme marasmique et d'autre part l'hétérogénéité des formes cliniques de malnutrition dans une même population exposée à des régimes alimentaires et une morbidité infectieuse pourtant identiques.

Le rôle des infections et des défenses immunitaires est souligné par certains auteurs. Reid et al (50) ont montré que les enfants atteints de malnutrition sévère ne sont capables que d'une réponse protéique initiale pro-inflammatoire partielle vis à vis de l'infection. De plus, l'amplitude de cette réponse est inférieure parmi les enfants atteints de Kwashiorkor comparativement aux patients marasmiques.

L'étude des sujets dénutris et infectés par le VIH (51) suppose cependant qu'un certain degré d'immuno-compétence est nécessaire à la formation des oedèmes du Kwashiorkor puisque les enfants ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 15 % ne développent pas d'oedèmes.

De ces différents travaux, on peut conclure que les mécanismes physiopathologiques conduisant à la forme oedémateuse de la malnutrition aiguë sévère ne sont pas clairement élucidés. L'hypothèse actuelle est celle d'un déséquilibre entre la production en excès de radicaux libres suite à une infection, et le déficit de facteurs protecteurs (zinc, cuivre, vitamines A, E, C). L'oxydation des membranes cellulaires lipidiques entraîneraient alors une augmentation de la perméabilité cellulaire et vasculaire et l'apparition des oedèmes. Les essais de supplémentation en différents micronutriments anti-oxydants restent cependant décevants. Le Kwashiorkor étant associé à une létalité plus importante que le marasme, en découvrir l'origine prend toute son importance dans le but d'en améliorer la prise en charge .

## B- FACTEURS DE RISQUE DE LA MALNUTRITION INFANTO-JUVÉNILE

La malnutrition infantile est un phénomène complexe qui met en jeu de nombreux mécanismes tant physiologiques que socio-économiques à l'échelle individuelle et familiale comme à l'échelle nationale. La figure suivante (Figure 19) illustre le modèle conceptuel pensé par l'UNICEF en 1990 et représente les différents niveaux de causes identifiés (52). Les 4 causes fondamentales sont représentées par les problématiques politiques (conflits armés, instabilité politique, corruption des dirigeants...), les facteurs économiques nationaux (PIB, PNB...), les ressources potentielles (en énergie, matières premières...) et les institutions. De ces causes basiques découlent les causes sous-jacentes : des services de santé publique insuffisants et inadaptés, des conditions sociales précaires, une insécurité alimentaire, un accès aux soins insuffisant, de faibles niveau de scolarisation et d'éducation. Ces facteurs sous-jacents sont alors responsables des causes directes et immédiates de la malnutrition parmi lesquelles la morbidité notamment infectieuse et l'inadéquation des régimes alimentaires aux besoins.

De nombreux articles tentent d'évaluer la part de chacun de ces problèmes dans la genèse de la malnutrition infantile.



Figure 19: Modèle conceptuel des niveaux de cause de la malnutrition (52)

QualiType™ est un  
décompresseur TFF (non compressé)  
dont nous pour résilier cette image.

## 1) L'ALLAITEMENT MATERNEL ET LA CROISSANCE

Les nombreux avantages de l'allaitement maternel sont maintenant bien connus, tant en terme de coût de reviens, que pour ses effets bénéfiques sur la croissance straturu-pondérale et sur la morbidité infectieuse. A l'heure actuelle, toutes les politiques de santé publique recommandent un allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge d'au moins 4 mois, particulièrement dans les pays en développement où les niveaux de revenus des familles, la disponibilité alimentaire, les conditions d'hygiène sont compromis et la prévalence de la morbidité infectieuse élevée. Cependant, des questions demeurent quant à l'influence de la conduite de la diversification et du sevrage sur le statut nutritionnel et sur le risque infectieux.

### **Les avantages de l'allaitement maternel :**

De nombreuses études ont montré un effet protecteur de l'allaitement maternel vis à vis des

infections gastro-intestinales et respiratoires notamment et de la mortalité due à ces infections. Ainsi, Arifeen et al (53), au Bangladesh a mené une étude prospective sur 1677 enfants, suivis pendant 1 an. Les enfants partiellement allaités (alimentation solide et allaitement maternel) ou non allaités ont un risque de décès par diarrhée 3,94 fois supérieur à celui des enfants exclusivement allaités jusqu'à l'âge de 4 mois. Le risque de mortalité par diarrhée est également plus élevé parmi les enfants recevant de l'eau ou d'autres boissons en association au lait maternel mais de façon non significative.

De même, Betran et al (54), ont observé la prévalence des décès par diarrhées et infections respiratoires selon que les nourrissons étaient exclusivement ou partiellement allaités en Amérique latine et aux Caraïbes ; en rapportant ce risque aux prévalences connues dans ces régions des pathologies infectieuses, il a déduit un nombre de décès évitables par l'allaitement maternel. L'auteur estime alors que 55% des décès liés aux diarrhées et infections respiratoires avant l'âge d'un an pourraient être évités par un allaitement maternel exclusif jusqu'à 3 mois suivi d'un allaitement partiel jusqu'à l'âge d'un an. L'allaitement éviterait 66% de la mortalité liée à ces deux pathologies parmi les nourrissons de 0 à 3 mois et 32% parmi les 4-11 mois. Autrement dit, 13,9% de la mortalité globale des moins de 1 an dans cette région, soit 52 000 décès par an pourraient être prévenus si l'allaitement maternel était conduit de façon optimal et répandu à tous les nourrissons.

Une méta-analyse conduite par l'OMS (55) retrouve des résultats semblables parmi des enfants du Brésil, du Pakistan et des Philippines. En combinant ces 3 études, le risque relatif de décès par diarrhée est 6 fois supérieur parmi les enfants sevrés que parmi les enfants allaités et le risque de mortalité par infection respiratoire est 2,4 fois plus élevé ; au total, le risque relatif de décès par infection avant l'âge de 6 mois est 3,5 fois supérieur chez les enfants non allaités. Entre 6 et 12 mois, l'allaitement maternel reste protecteur vis à vis des infections ; mais alors que cet effet contre la mortalité par diarrhée diminue progressivement avec l'âge (RR 1,9), le niveau de protection contre les infections respiratoires reste constant (RR 2,5).

Cet effet protecteur de l'allaitement s'explique par la transmission d'anticorps maternels et la richesse du lait maternel en micronutriments impliqués dans les défenses immunitaires (zinc, fer, vitamine A). De plus, consommer une alimentation diversifiée préparée au domicile dans des conditions d'hygiène précaires et avec une eau peu sûre expose les enfants aux infections gastro-intestinales. Ce risque est évité par l'allaitement maternel exclusif et diminué par l'allaitement partiel.

Les bénéfices de l'allaitement sur la croissance staturo-pondérale sont également bien établis.

Les récentes études de l'OMS, lors du développement des standards de croissance par le WHO Multicentre Growth Reference Study Group, ont montré que les nourrissons allaités étaient significativement plus lourds et grands jusqu'à l'âge de 6 mois environ que les enfants recevant du lait artificiel, dans les pays industrialisés comme dans les pays défavorisés.

Par ailleurs, les pratiques alimentaires liées à l'allaitement ont une influence sur le statut nutritionnel des enfants à long terme. Ainsi Kumar et al (56) montrent qu'en Inde la prévalence de la malnutrition des moins de 5 ans est significativement plus élevée parmi les nourrissons dont l'allaitement débute seulement après la sixième heure de vie et ceux qui ne reçoivent pas le colostrum : l'insuffisance pondérale ( $P/A < -2 DS$ ) s'élève à 43,7% et le retard statural ( $T/A < -2DS$ ) à 64,6% quand l'allaitement débute au delà de 6 heures contre 30,6% et 49,6% respectivement lorsque l'allaitement est initié avant 6 heures. Parmi les enfants privés du colostrum, le retard pondéral est de 43,7% et le retard statural de 59% contre 27,5% et 42,1% parmi les nourrissons recevant bien le colostrum. Or, dans cette population, seul un tiers des femmes débutent l'allaitement maternel dans les six heures tandis que 55% jettent le colostrum.

Par ailleurs, l'un des principaux avantages de l'allaitement est l'absence de coût de l'allaitement comparativement au prix élevé des aliments à haute densité énergétique et en micronutriments à base de céréales ou encore que les formules infantiles, très coûteuses et peu disponibles dans les pays en développement.

Enfin, l'effet bénéfique psycho-social de l'allaitement est reconnu par tous, bien que non-mesurable : il améliore la qualité de la relation mère-enfant et valorise le rôle de la mère dans de nombreuses sociétés.

Tous ces effets bénéfiques cités ci-dessus sont maintenant admis de tous et ne sont pas remis en cause. La plupart des pays en développement ont mis en place des politiques de santé publique visant à promouvoir l'allaitement maternel.

### **L'âge optimal de la diversification**

Certaines études, en observant des taux élevés de malnutrition parmi les enfants allaités et en constatant que la malnutrition infantile débutait vers l'âge de 3-4 mois, ont introduit la notion de « dilemme du sevrage » : allaiter exclusivement ou bien de manière prolongée les nourrissons entraînerait une insuffisance d'apport énergétique et donc un risque de malnutrition ; à l'inverse, diversifier précocément ou sevrer plus tôt les enfants privent ces

derniers de l'effet protecteur du lait maternel vis à vis de la morbidité infectieuse.

La notion d'insuffisance d'apport énergétique entre 3 et 4 mois par le lait maternel repose sur une estimation faite en 1973 par l'OMS et l'Organisation Alimentaire et de l'Agriculture (la FAO : Food and Agricultural Organization) ; une analyse plus précise et récente a ensuite montré que la FAO avait surestimée les besoins caloriques et en micronutriments des nourrissons.

Cette notion de dilemme est venue perturber le message jusque-là adressé aux mères et aux agents de santé des pays défavorisés. Récemment, de nombreuses études ont alors mesuré les effets sur la croissance et la morbidité infectieuse de l'introduction précoce d'une alimentation solide ou semi-liquide en association à l'allaitement maternel et ainsi tenté de définir l'âge optimal de la diversification.

Les observateurs ont tout d'abord noté la très faible fréquence de l'allaitement exclusif dans les populations étudiées puisque les premiers apports d'eau, thé ou tisanes surviennent entre l'âge de 2 semaines (57) et de 2,5 mois (58) selon les études, et ce malgré le message des agents de santé qui recommandent de ne pas donner d'autres liquides avant 4 mois, en dehors des cas de diarrhée dans lesquels un soluté de réhydratation est nécessaire.

Au Malawi (58), seuls 13,1% des nourrissons sont exclusivement allaités à 4 mois et cette proportion baisse à 6,3% à 5 mois et 1,3% à 6 mois. Dans cette population, les femmes participent activement à la pêche, les obligeant à quitter régulièrement le domicile pour plusieurs jours. En Bolivie, 20 à 50% des enfants sont allaités exclusivement jusqu'à l'âge de 6 mois tandis qu'en Afrique de l'ouest, l'âge moyen d'introduction d'aliments solides est de 3 mois.

Simondon et al (59) dans une étude prospective menée au Sénégal, a montré que les nourrissons recevant une alimentation diversifiée avant l'âge de 2 à 3 mois étaient significativement plus légers que les autres : à l'inclusion puis à 5 mois, leur poids pour l'âge moyen est de -0,5 DS et -1 DS respectivement contre 0,2 DS et -0,5 DS chez les enfants diversifiés plus tardivement ( $p < 0,001$ ). Cette association résiste à l'ajustement par divers facteurs socio-économiques. En revanche, l'introduction d'aliments solides, selon qu'elle se fait avant 4-5 mois, entre 4-5 mois et 6-7 mois ou après 6-7 mois, n'a pas d'influence sur le statut nutritionnel ni sur la vitesse de croissance staturo-pondérale. De même, le gain de poids et de taille n'est pas différent selon que les nourrissons ont été diversifiés avant 2-3 mois ou plus tard.

En l'absence de données anthropométriques néo-natales, cette étude ne peut répondre à cette question : les nourrissons sont-ils plus malnutris parce qu'ils ont été diversifiés trop

précocement ou bien les mères introduisent-elles plus tôt une alimentation complémentaire chez les enfants les plus maigres ?

L'étude prospective de Kalanda et al (58), menée au Malawi retrouve également un poids pour l'âge moyen inférieur des enfants diversifiés précocement (avant 3 mois) par rapport à ceux diversifiés tardivement (après 3 mois) : à 12, 26 et 36 semaines de vie le P/A moyen est de -0.53 DS, -1.19 DS et -1.59 DS respectivement dans le groupe « introduction précoce » contre -0.21 DS, -0.90 DS et -1.31 DS dans le groupe « introduction tardive » ( $p < 0,05$ ).

Dans ces deux groupes, il n'existe pas de différence de statut nutritionnel moyen ni de prévalence d'hypotrophie à la naissance et à 6 semaines de vie. L'écart de poids apparaît vers 6 à 8 semaines et se creuse jusqu'à 12 semaines puis reste stable. Cela rend peu probable l'existence d'une différence nutritionnelle préalable à l'introduction de l'alimentation solide puisque 42,8% des nourrissons de cette étude ont reçu des bouillies avant 2 mois et 65% avant 3 mois. L'auteur conclue donc à un effet négatif de la diversification précoce plutôt qu'à un choix des mères d'introduire plus tôt des bouillies chez les enfants malnutris.

Dans cette étude, la morbidité par infection respiratoire et par paludisme est plus élevée parmi les nourrissons diversifiés précocement. L'effet négatif sur la croissance pondérale et staturale de la diversification est alors attribué à la morbidité infectieuse accrue.

De plus, il a été montré (60) que lors de pathologies infectieuses, notamment lors des accès fébriles et lors de diarrhées, les enfants réduisaient leurs apports énergétiques issus d'aliments solides de 20 à 30 %, tandis que les apports de lait maternel ne diminuaient pas. Ceci participe probablement à la croissance staturale-médiocre des enfants diversifiés précocement.

Ces études d'observation rapportent toutes une corrélation entre l'âge de la diversification alimentaire et l'âge et le niveau d'instruction maternel. Les mères illettrées et les plus jeunes ont tendance à introduire plus tôt une alimentation complémentaire ; de plus, ces femmes appartenant à un milieu socio-économique moins favorisé, auront des difficultés à fournir à leurs enfants une alimentation complémentaire saine et appropriée.

Afin de se libérer de tels facteurs confondants, un essai randomisé a été mené en Honduras (61,62) pour tester les effets sur la croissance et la morbidité de la diversification alimentaire à 4 ou à 6 mois. A 16 semaines, les nourrissons sont randomisés en 3 groupes : les premiers sont exclusivement allaités (excluant l'eau et tout autre boissons) ; les deuxièmes reçoivent en plus de l'allaitement à volonté, une alimentation diversifiée à base de produits manufacturés, prêts à l'emploi donc adaptés en terme de macro et micro-nutriments et sûrs sur le plan sanitaires. Enfin, le troisième groupe doit maintenir une fréquence de l'allaitement maternel

identique à celle de 16 semaines et reçoit en plus des aliments solides appropriés.

Les résultats montrent tout d'abord que les apports énergétiques restent identiques dans les 3 groupes : les apports en lait maternel diminuent dans les groupes diversifiés de 80 à 100 g par jour, mais ils sont compensés par ceux des aliments solides. L'allaitement maternel exclusif quant à lui suffit à maintenir des apports suffisants et similaires à ceux de l'alimentation solide. Le gain de poids et de taille est identique dans les 3 groupes entre 16 et 26 semaines (61), de même que le statut nutritionnel est similaire à plus long terme c'est à dire à l'âge de 12 mois (62).

Il est important de noter que les enfants de petit poids de naissance (<2500g) et les enfants de mères ayant un faible BMI (< 21kg/m<sup>2</sup>) ont une croissance identique dans les 3 groupes et similaire à celle des enfants eutrophes et issus de mères non malnutries. Enfin, il n'existe pas de différence de morbidité infectieuse, notamment de diarrhée entre les 3 groupes.

Les auteurs concluent donc qu'introduire une alimentation complémentaire à 4 ou 6 mois n'entraîne pas de différence significative en terme de statut nutritionnel, de vitesse de croissance staturo-pondérale, d'apports énergétiques et de morbidité. Mais que tout ceci n'est valable qu'aux conditions suivantes, respectées dans cet essai : aucune boisson contaminée ne doit être apportée en plus du lait maternel, l'alimentation complémentaire doit être adaptée en terme de micro et macronutriments et conservée et préparée dans des conditions d'hygiène irréprochables pour éviter toute morbidité infectieuse surajoutée.

Or, dans la réalité des pays en développement, ces conditions sont rarement réunies ; la morbidité infectieuse et l'insécurité alimentaire sont bien plus élevées que dans cet essai. Il n'existe donc aucun intérêt en terme d'apport nutritionnel comme de croissance de débiter une alimentation diversifiée avant l'âge de 6 mois, y compris lorsque les mères sont dénutries ou que les enfants sont nés hypotrophes ou prématurés. Les auteurs rapportent par ailleurs les difficultés qu'ils ont rencontrées pour faire respecter par les mères un allaitement exclusif soulignant la nécessité de l'éducation des femmes et de la répétition des messages par les personnels de santé.

La prévalence élevée et croissante du VIH dans les populations des pays en développement pose également un problème d'allaitement maternel du fait de la transmission virale via le lait. Au Malawi (58) par exemple, la prévalence maternelle du VIH est de 25,6% et l'incidence de la transmission du virus liée à l'allaitement est estimée à 7% par an. Prolonger l'allaitement maternel augmente donc l'exposition des nourrissons au risque de transmission virale.

Cependant, il a été montré (63) qu'associer une alimentation solide précocement à ces enfants augmentait encore le risque de transmission virale. Bien que le mécanisme n'en soit pas encore clairement élucidé, il semblerait que les aliments solides et l'eau contaminée entraîneraient des lésions de la paroi digestive et faciliteraient ainsi le passage du VIH du bol alimentaire vers la circulation sanguine.

Par ailleurs, les solutions de remplacement de l'allaitement maternel étant rares et peu satisfaisantes sur le plan nutritionnel et infectieux, conseiller l'allaitement exclusif serait alors « un moindre mal ». L'allaitement par d'autres femmes, le plus souvent les grand-mères ou les tantes, est une pratique rarement mise en oeuvre selon Mane et al (64), le plus souvent lors du décès des mères et pour les nourrissons les plus jeunes. L'auteur rapporte également que dans le cas du VIH, les « nourrices » craignent d'être infectées à leur tour par le virus et refusent le plus souvent de pratiquer l'allaitement à la place des mères infectées.

Afin de mettre un terme définitif au doute existant quant au « dilemme du sevrage », Kramer et al (65) ont mené une méta-analyse ; ils concluent qu'aucune étude n'a montré de déficit de gain de poids et de taille parmi les nourrissons exclusivement allaités jusqu'à 6 mois dans les pays industrialisés comme dans les pays en développement et que la morbidité par diarrhée et infection respiratoire est diminuée par l'allaitement exclusif dans la plupart des essais. La durée optimale de l'allaitement maternel exclusif n'a donc aucune raison d'être réduite à 3 ou 4 mois plutôt qu'à 6 mois.

Toutes ces études démontrent que la notion de « dilemme de sevrage » n'a pas lieu d'être. Il n'existe aucun intérêt en terme d'apport nutritionnel comme de croissance de débiter une alimentation diversifiée avant l'âge de 6 mois, y compris lorsque les mères sont dénutries ou que les enfants sont nés hypotrophes ou prématurés. Même dans le cas complexe des femmes infectées par le VIH, l'allaitement maternel exclusif semble être un moindre mal.

### **La durée optimale de l'allaitement maternel**

L'allaitement maternel prolongé, c'est à dire au delà de l'âge de 1 an, est un phénomène très répandu, notamment en Afrique où l'âge du sevrage est environ de 2 ans. L'âge du sevrage et donc la durée optimale de l'allaitement maternel est cependant également le sujet d'un débat. En effet, le rôle protecteur de l'allaitement maternel entre 12 et 24 mois, vis à vis de la morbidité infectieuse est moins clairement établi que pendant les premiers mois de la vie (55). La méta-analyse conduite par l'OMS retrouve en effet des résultats inconstants. L'effet le plus marqué a été observé dans une étude au Ghana (OR de 7,9) cependant il n'a été calculé

qu'à partir de 7 décès. Au Sénégal, l'Odds Ratio est de 2 mais aucune autre étude ne met en évidence d'effet significatif. Cette variabilité est due à la fois à un effet biologique immunitaire probablement moins marqué ainsi qu'aux nombreux facteurs confondants quant à la qualité et la sécurité alimentaire des régimes solides associés, aux conditions socio-économiques des populations étudiées et aux prévalences des pathologies infectieuses observées.

Par ailleurs, une prévalence élevée de malnutrition aiguë et chronique a été rapportée par plusieurs études parmi les enfants toujours allaités au delà de 12 mois. En reprenant les données démographiques de 19 pays en développement, Caufield (66) rapporte que les enfants allaités après 12 mois sont plus légers et plus petits que les enfants sevrés.

Cette constatation pose alors la question du lien de cause à effet : l'allaitement maternel prolongé prive-t-il les enfants d'aliments solides et plus riches en énergie, macro et micronutriments et provoque ainsi la malnutrition ? Ou bien à l'inverse, les enfants présentant une malnutrition sont-ils préférentiellement allaités plus longtemps ? Autrement dit l'allaitement maternel prolongé au-delà de 12 mois est-il la cause ou la conséquence de la malnutrition infantile ?

Malheureusement, la plupart des études publiées sur ce sujet sont des analyses transversales qui, n'analysant pas la séquence temporelle des événements, ne peuvent conclure à un lien de causalité. Deux études prospectives ont alors été conduites, au Soudan et au Kenya respectivement mais leurs résultats sont contradictoires.

L'étude prospective menée au Soudan (67) sur 28 753 enfants, suivis pendant une durée de 6 mois, montre tout d'abord que 81% des nourrissons sont encore allaités à l'âge de 12 mois, 62% le sont à 18 mois et 27% le sont toujours à 24 mois. Confirmant les données des autres études, les enfants sevrés sont significativement plus grands et plus lourds que les enfants toujours allaités, quelque soit leur âge. Les résultats montrent par ailleurs que le statut nutritionnel à l'inclusion est prédictif de la durée d'allaitement : les enfants ayant un retard statural et/ou pondéral auront une durée d'allaitement significativement plus longue que les enfants aux valeurs anthropométriques initiales normales. Les enfants dont la taille pour l'âge est inférieure à -2 DS ont une probabilité deux fois moindre d'être sevrés durant le suivi.

De plus, le gain de poids dans les 6 mois du suivi est significativement plus faible parmi les enfants allaités que parmi les enfants sevrés, surtout pour les enfants âgés de 6 à 12 mois tandis que la différence de gain de taille n'est pas significative. Ainsi, entre 9 et 12 mois, les



enfants allaités gagnent 308 g de moins que les enfants sevrés. Ce déficit de gain de poids associé à l'allaitement est encore plus marqué parmi les enfants dénutris, les enfants les plus jeunes (moins de 1 an) et les enfants dont les mères sont illettrées ; tandis qu'il n'existe pas de perte du gain de poids significative parmi les enfants sevrés de ces dernières catégories.

L'auteur conclue donc à un effet délétère sur la croissance pondérale de l'allaitement prolongé, plus marqué encore parmi les enfants souffrant de malnutrition aiguë et chronique et parmi les niveaux socio-économiques les plus défavorisées. Cependant, dans cette étude, le statut nutritionnel insuffisant initialement est corrélé à un allaitement maternel prolongé : les mères choisiraient d'allaiter plus longtemps les enfants dénutris. L'allaitement prolongé serait à la fois une cause et une conséquence de la malnutrition. Malgré un large échantillon et une analyse longitudinale, cette étude apporte des résultats peu clairs.

L'étude menée au Kenya (68) sur 264 enfants inclus à l'âge de 6 mois et suivis pendant 6 mois a comparé le statut nutritionnel initial, la croissance staturo-pondérale pendant le suivi et la morbidité associée à la durée de l'allaitement, en distinguant 3 groupes : allaitement de courte durée (moins de 3 mois), de durée moyenne (de 3 à 6 mois) et de durée longue (plus de 6 mois). Les résultats obtenus montrent que plus la durée d'allaitement augmente, plus le gain de taille augmente, de façon linéaire et significative ; cette réponse dose-effet renforçant le lien de causalité.

De plus, le gain de taille est plus important parmi les enfants vivant dans des conditions sanitaires précaires : sans eau courante ou encore sans latrines. Le gain de poids est également corrélé à la durée d'allaitement mais de façon moins forte. Le statut nutritionnel initial, exprimé en poids pour l'âge et en taille pour l'âge, n'est pas corrélé à la durée de l'allaitement. En revanche, la prévalence de l'émaciation au début du suivi ( $P/T < -2$  DS) est plus élevée dans le groupe ayant un allaitement long. Au contraire, plus le P/T est élevé initialement, plus le sevrage est précoce mais la corrélation n'est pas statistiquement significative. Par ailleurs, les enfants sevrés précocement le sont plus souvent pour des raisons maternelles : grossesse ultérieure, maladie ou décès maternels. Dans ces cas, l'effet négatif du sevrage précoce et involontaire sur la croissance est important : la perte de gain statural s'élève à 1,3 cm et le déficit de gain pondéral à 265 g par rapport au groupe toujours allaité. Cela renforce l'hypothèse d'un effet bénéfique de l'allaitement prolongé sur la croissance staturo-pondérale.

Ces deux études retrouvent des résultats contradictoires à propos des effets de l'allaitement

prolongé sur la croissance staturo-pondérale. Ceci peut s'expliquer pas les nombreux facteurs confondants. Dans ces études, les enfants issus des milieux socio-économiques les plus favorisés ont tendance à être sevrés plus précocement, mais ils bénéficieront également des meilleures conditions d'hygiène évitant la morbidité infectieuse et d'une alimentation solide plus riche en énergie, protéines et en micronutriments. Ce biais peut expliquer la croissance favorisée des enfants sevrés.

L'étude longitudinale de Simondon au Sénégal (69) a analysé l'influence des facteurs confondants comme l'âge maternel, le niveau d'éducation et la profession des parents, le rang de naissance de l'enfant, et les conditions sanitaires sur la durée de l'allaitement et ses effets sur la croissance. Dans cette population, l'âge moyen du sevrage est de 23,7 mois. Il est d'autant plus précoce que les mères sont jeunes (moins de 20 ans), qu'il s'agit du premier enfant, que la mère participe aux travaux agricoles ou a une profession rémunérée à l'extérieur du domicile et que la mère mesure moins de 150 cm, c'est à dire est elle-même atteinte d'un retard statural. De même, la saison influence la survenue de sevrage qui est plus fréquemment réalisé lors de la période des récoltes agricoles et moins souvent mené à la fin de la saison des pluies, quand le taux de mortalité infantile est plus élevé et que la disponibilité alimentaire est médiocre.

Dans cette étude, le statut nutritionnel, en terme de taille pour l'âge et de poids pour la taille, des enfants à l'âge de 9 mois est significativement corrélé à la durée d'allaitement et cette association résiste à l'ajustement par tous les facteurs socio-économiques cités ci-dessus. L'âge moyen du sevrage est de 2,3 mois plus tardif parmi les enfants ayant un retard statural à 9 mois, comparativement à ceux ayant une taille normale pour l'âge. Si la T/A est inférieure à -2 DS à 9 mois, la probabilité d'être encore allaité après 30 mois est de 70,7% contre 37,5% en cas de T/A supérieure à la moyenne. Ainsi, les prévalences du retard statural et de l'émaciation à 9 mois sont respectivement 4 et 2 fois plus élevées dans le groupe allaité plus de 30 mois que dans le groupe allaité moins de 18 mois. Dans cette étude, le statut nutritionnel médiocre persiste de l'âge de 9 mois jusqu'à 3 ans, expliquant la prévalence plus élevée de la malnutrition aiguë et chronique parmi les enfants allaités comparativement aux enfants sevrés.

Simondon conclue alors que le statut nutritionnel des enfants est prédictif de l'âge du sevrage, suggérant que les mères prolongent l'allaitement de leurs enfants atteints de malnutrition. Par ailleurs en Afrique de l'ouest, le sevrage est réalisé de façon abrupte, en une seule journée. Si

un enfant ne réclame pas le sein pendant 24 heures, il ne sera plus autorisé à têter ultérieurement. Or, les enfants dénutris ou malades auront tendance à réclamer plus souvent le sein et faire ainsi échouer le sevrage, prolongeant eux-même leur allaitement.

Afin d'étayer sa théorie, Simondon (70) a analysé dans la même population les raisons rapportées par les mères du sevrage et de la prolongation de l'allaitement. Les critères selon lesquels les mères décident de sevrer leurs enfants sont les suivants : l'enfant a atteint l'âge de 2 ans, traditionnellement celui du sevrage, l'enfant est suffisamment grand et fort, et il mange bien l'alimentation du reste de la famille. Quand le sevrage est réalisé plus précocement, avant 18 mois le plus souvent, ce sont les causes maternelles qui prédominent : la reprise du travail, une nouvelle grossesse, une maladie sévère ou un décès. Au contraire, les raisons de poursuivre l'allaitement au delà de 24 mois sont que l'enfant est trouvé petit et faible, qu'il est souvent malade, qu'il manque d'appétit pour les repas diversifiés du reste de la famille ou enfin que le foyer manque d'argent pour lui donner suffisamment d'aliments solides. Certaines mères disent également prolonger l'allaitement afin d'éviter une nouvelle grossesse et espacer ainsi les naissances.

Dans cette étude, les enfants toujours allaités car dits « petits et faibles » par les mères ont effectivement une taille pour l'âge inférieure à celle des enfants allaités au delà de 2 ans pour une autre raison. Ces derniers ont eux, une taille identique à celle des enfants sevrés du même âge. De même, la prévalence du retard statural est plus élevée parmi les enfants allaités après 2 ans car « trop petits et faibles » que parmi les enfants toujours allaités pour une autre raison, respectivement 31,6 % contre 13,1 %.

Tout ces résultats prouvent que les mères sont capables d'évaluer le statut nutritionnel de leurs enfants. Elles prennent donc en compte l'état de santé, la taille et le poids et l'appétit de ceux-ci pour décider du moment du sevrage. Les enfants jugés forts et grands seront sevrés plus précocement que les enfants estimés petits et faibles.

L'étude des comportements maternels, associée aux résultats des analyses longitudinales suggèrent que la malnutrition est la cause de l'allaitement maternel prolongé et non la conséquence de carences énergétiques liées à celui-ci. Un essai randomisé et contrôlé serait nécessaire pour établir définitivement ce lien de causalité. Cependant, les auteurs concluent tous qu'il serait dangereux en terme de santé publique de conseiller de raccourcir la durée de l'allaitement maternel compte tenu des effets bénéfiques prouvés à la fois nutritionnels, anti-infectieux et contraceptifs de cette pratique.

## 2) IMPACT DES RÉGIMES ALIMENTAIRES SUR LA CROISSANCE STATURO-PONDÉRALE

Selon Allen LH (71), un régime alimentaire adéquate est celui qui contient une densité et une diversité en nutriments suffisante, qui est acceptable du point de vue culturel comme du point de vue du goût, qui est abordable financièrement, qui est disponible tout au long de l'année et surtout qui est le support d'une croissance staturo-pondérale et d'un développement psychomoteur répondant aux normes.

Ces conditions sont très difficiles à réunir dans les pays en développement où l'insécurité alimentaire est la règle.

A Ina, comme dans de nombreuses régions rurales d'Afrique, l'alimentation habituelle est essentiellement basée sur la consommation de céréales, le maïs principalement, sous forme d'une pâte cuite, trempée dans une sauce aux légumes : gombos ou feuilles vertes. Ce plat est consommé matin, midi et soir. Des produits d'origine animale comme les œufs et du fromage cuit sont plus rarement consommés ; quant à la viande de poulet, bœuf ou cabri, beaucoup plus chère, elle n'est servie que très occasionnellement. A la saison des pluies, la diversité alimentaire augmente grâce aux récoltes de tomates, maïs frais et igname, avec lequel les femmes préparent l'igname pilé qui remplace alors la pâte de maïs dans l'alimentation habituelle. C'est pendant la saison sèche cependant que l'on trouve le plus de fruits comme les mangues, les ananas et les oranges. Pourtant situé le long d'un des axes les plus fréquentés et utilisés pour le commerce, le village n'est pas approvisionné en denrées alimentaires ; seuls les biens produits sur place sont consommés par les habitants qui ne profitent donc pas de la diversité que l'on peut trouver à Parakou (70Km) où se tient le deuxième plus grand marché du pays après celui de Cotonou.

De nombreuses études ont analysé la composition des régimes alimentaires en relation avec la malnutrition infantile dans le but de comprendre si ce sont les apports quantitatifs en terme d'énergie, de protéines, de micronutriments (fer, zinc, folates, vitamines A, vitamines B12...) ou bien la diversité des régimes ou bien encore la biodisponibilité des nutriments qui étaient en cause dans la genèse de la malnutrition.

Ces études se heurtent à des difficultés de méthode. En effet, les habitudes socioculturelles perturbent l'évaluation précise de la quantité des aliments consommés. En Afrique de manière générale, toute la famille mange directement dans le plat commun lorsque le repas est pris au domicile et de nombreux encas (beignets, fruits, bols de bouillie...) sont

consommés à l'extérieur et en dehors des repas principaux. Différentes méthodes sont alors rapportées ; la plus fréquemment utilisée est celle du questionnaire, rempli sur la base de l'interrogatoire de la mère, sur la fréquence avec laquelle chaque aliment a été consommé dans le mois, la semaine ou parfois les 24 dernières heures. Cela donne un reflet de la diversité alimentaire mais il faut admettre arbitrairement que la quantité consommée de chaque aliment est la même par tous pour pouvoir évaluer la relation entre la qualité du régime en terme de densité en nutriments et le statut nutritionnel. La méthodologie la plus rigoureuse consiste à observer la préparation de chaque plat par les mères, en pesant les aliments non préparés puis le plat une fois cuit, à peser la ration prise par l'enfant ou compter le nombre de bouchées prises, et ce pour chaque repas et encas de la journée. Cependant, les comportements alimentaires peuvent être influencés par la présence continue d'un observateur.

Enfin, la composition du régime habituel varie selon les saisons, la productivité des récoltes et les difficultés d'approvisionnement, ce qui rend son évaluation d'autant plus difficile.

Pour évaluer la densité en nutriments d'un aliment, on peut se servir de tables de composition déjà existantes ou bien analyser au laboratoire chaque aliment utilisé. Cette dernière méthode permet également de mesurer la biodisponibilité de certains nutriments comme le fer et le zinc.

Cependant, de nombreuses informations ont pu être tirées de ces études.

La première notion à retenir lorsque l'on veut étudier les besoins nutritionnels des enfants d'âge préscolaire (1 à 5 ans) est que nombre de nourrissons sont déjà dénutris lorsqu'ils atteignent cet âge (71).

Kumar et al (56), rapportent en Inde et parmi des enfants de 0 à 12 mois, des taux de retard de croissance staturale ( $T/A < -2$  DS) de 47,5%, d'insuffisance pondérale ( $P/A < -2$  DS) de 34,7% et d'émaciation ( $P/T < -2$  DS) de 11%. Les enfants nés prématurés ou avec un petit poids de naissance ont de faibles réserves en nutriments comme le fer. De même les carences observées chez les mères pendant la grossesse et l'allaitement, aboutissent à un apport insuffisant en fer et en vitamine B12 in utéro mais aussi à un lait maternel trop pauvre en vitamine A, vitamines B, iode et sélénium ; ces faibles apports augmentant le risque pour l'enfant de carences en micronutriments. Ainsi, au Guatemala (71), 49% des mères allaitantes et 68% de leurs nourrissons de 12 mois présentent des concentrations plasmatiques insuffisantes de vitamine B12. Au Kenya (72), une corrélation significative a été retrouvée entre la consommation maternelle de vitamine B12 pendant la grossesse et l'allaitement et la

vitesse de croissance des nourrissons entre 0 et 12 mois. Ces constatations ne contre-indiquent pas l'allaitement maternel mais soulignent la nécessité d'améliorer le statut nutritionnel des femmes enceintes et allaitantes et d'introduire dès 6 mois un régime de sevrage suffisamment riche en micronutriments. De même, l'alimentation des enfants de 1 à 5 ans doit prendre en compte ces carences pré existantes pour les compenser au mieux.

### **Qualité des régimes en terme de protéines et énergie**

L'étude menée au Niger par Tarini (73), montre que les céréales consommés couvrent 89 à 98% des Apports Nutritionnels Recommandés (ANR) en énergie et 76 à 84 % des ANR en protéines, selon la saison sèche ou la saison des pluies. Les besoins en énergie sont relativement bien couverts lors de la saison sèche mais pendant les pluies, 85% des enfants montrent une carence énergétique. L'apport en énergie est fortement corrélé aux apports en protéines, fer et zinc.

Les données issues d'études au Guatemala, Bengladesh et Malawi (71) retrouvent des résultats semblables : les apports protéiques et caloriques sont le plus souvent adéquates lorsqu'ils sont exprimés respectivement en grammes et kilocalorie par kilo de poids de l'enfant. Cependant, dans ces régions à haute prévalence de malnutrition aiguë et chronique, cela signifie que ces apports sont en fait adaptés à un état de carence chronique.

Par ailleurs, les carences énergétiques apparaissent fréquemment lors de la période du sevrage. A partir de 6 mois, il est nécessaire de débiter un régime mixte associant des repas solides ou semi liquides à l'allaitement maternel. Plus l'enfant avance en âge, plus la part de l'alimentation diversifiée doit augmenter ; on estime qu'entre 9 et 11 mois, l'alimentation diversifiée doit fournir 50 à 90% des apports en énergie, protéines et en micronutriments. Pour se faire, il importe d'adapter le nombre de repas à la densité alimentaire. Si deux repas seulement sont donnés, chaque repas doit avoir une densité calorique élevée, de l'ordre de 1,5 kcal/g ; si l'on donne 3 repas, chacun doit fournir 1kcal/g et pour 4 repas par jour, la densité énergétique doit être de 0,64 kcal/g. Ainsi, si une alimentation suffisamment riche n'est pas disponible, une compensation doit être apportée en augmentant le nombre de repas donnés quotidiennement.

Or, l'analyse des pratiques alimentaires dans cette dernière étude (71) montre que les familles ont la possibilité de préparer des repas de densité énergétique suffisante, comme de donner un nombre de repas adapté mais en pratique, un tiers des enfants pendant la période de sevrage

reçoit des repas de densité insuffisante compte tenu du nombre de repas quotidien. De plus, la quantité totale de ces repas est bien inférieure à la capacité de leur estomac.

L'auteur conclue que l'inadéquation des régimes de sevrage aux besoins réels des nourrissons explique en partie le risque de malnutrition que représente cette période de sevrage et la prévalence élevée de malnutrition observée entre 6 et 24 mois.

Dans les régions ou les périodes où l'approvisionnement alimentaire vient à faire défaut, les ménages s'adaptent le plus souvent en diminuant le nombre de repas quotidien. Dans ces situations, il a été montré que les apports énergétiques sont fortement corrélés aux valeurs anthropométriques, surtout celles du P/T (71). Plus le taux de couverture des ANR diminue, plus l'indice du P/T a des valeurs basses et la prévalence de la malnutrition aiguë augmente (73). Les valeurs de taille pour l'âge sont également significativement, mais moins fortement, liées aux apports caloriques et protidiques ; cette corrélation augmente lorsque sont considérés les apports alimentaires de l'année précédente, reflétant ainsi le délai d'adaptation de la croissance à des apports nutritionnels insuffisants.

Une autre façon d'évaluer le rôle de la carence énergétique est de réaliser des essais randomisés de suppléments énergétiques. Cependant, ces études sont toujours complexes à interpréter car la qualité des régimes est modifiée de manière différente selon que les suppléments sont faits sous forme de glucides, lipides ou encore protides. De même, divers micronutriments seront apportés, introduisant un biais supplémentaire.

Krahenbuhl et al (74), en Gambie ont mesuré l'effet d'une supplémentation de 400 kcal/jour pendant 12 mois, sous forme d'un biscuit riche en hydrate de carbone ou bien d'un biscuit riche en graisse par rapport à un troisième groupe contrôle ne recevant pas de supplément. Il n'a pas constaté de différence significative des valeurs du poids et de la taille entre les 3 groupes. La masse grasse sous cutanée a faiblement augmenté dans le groupe « biscuit riche en graisse ». L'information la plus intéressante est que le gain de poids a été fortement accru (3 à 10 fois supérieur) pendant les mois de récoltes agricoles et ce dans tous les groupes, montrant là l'importance de l'intrication entre les besoins caloriques et les besoins en micro et macronutriments. Lorsque les apports recommandés en calories et protides sont couverts, les carences en vitamines et minéraux deviennent les facteurs limitant la croissance staturo-pondérale. La carence énergétique ou protidique n'est donc pas seule responsable de la malnutrition ; de cette constatation émerge la notion de diversité alimentaire.

## Rôle de la diversité alimentaire

La plupart des régimes habituels dans les pays en développement, particulièrement dans les zones rurales, sont extrêmement monotones et basés quasi-exclusivement sur la consommation de céréales : maïs, mil, sorgho. Non seulement la consommation de denrées d'origine animale, de légumes autres que les feuilles vertes, de fruits et de matière grasse n'est pas fréquente mais les quantités consommées sont très faibles.

Des scores de diversité alimentaire ont été créés pour évaluer l'influence de la diversité alimentaire sur les valeurs anthropométriques. Tarini (73) utilise un score basé sur la présence (cotée 1) ou l'absence (cotée 0) de consommation dans les 3 jours précédents de 11 catégories d'aliments. Le score moyen, parmi une population d'enfants nigériens âgés de 6 mois à 5 ans à haute prévalence de malnutrition aiguë (18,3%) et chronique (50%) était alors de 4,8 à 5,3 sur 11. Ce score est significativement corrélé à la couverture des ANR : plus le score de diversité augmente, plus les apports observés atteignent les apports de sécurité recommandés en terme d'énergie, protéines, fer et zinc entre autres. Dans cette étude, le score de diversité n'est pas significativement lié aux indices anthropométriques. Cependant, pour mettre en évidence un tel lien, il est préférable de le tester dans une population où il existe des différences plus importantes d'un enfant à l'autre en terme de diversité alimentaire.

Arimond et Ruel (75), en reprenant les données de 11 pays (Demographic and Health Survey), ont retrouvé une corrélation significative entre la faible diversité alimentaire et la prévalence du retard statural, parmi des enfants âgés de 6 à 23 mois.

Certains (76) ont tenté de mettre en évidence un lien entre la diversité alimentaire et le risque de Kwashiorkor. Initialement, l'apparition des oedèmes dans ce syndrome a été interprétée comme le reflet d'une hypo albuminémie et donc d'une carence d'apport protidique. Or, il a ensuite été bien montré que ces enfants ne consommaient pas moins de protéines que les enfants atteints de marasme et que les oedèmes disparaissaient bien avant que les taux d'albumine ne redeviennent normaux, rendant cette dernière hypothèse peu probable. L'étiologie alimentaire a donc été testée. Une première étude rétrospective au Malawi a observé une consommation moins importante d'œufs et de tomates parmi les enfants atteints de Kwashiorkor. Lin et al (76) ont alors conduit une enquête prospective dans une population du Malawi dans laquelle la prévalence de Kwashiorkor est élevée puisqu'elle atteint 2% des enfants de moins de 3 ans. Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative



d'alimentation tant au niveau de la conduite de l'allaitement maternel et du sevrage, qu'au niveau de la diversité alimentaire et des apports protidiques et caloriques. Aucun aliment n'a été lié significativement avec le risque de développer un syndrome de Kwashiorkor.

De ces diverses études, on peut conclure que la diversité alimentaire est nécessaire à la couverture des ANR en vitamines et minéraux. Il serait nécessaire pour étudier au mieux ses effets sur l'anthropométrie et les prévalences de malnutrition de le faire dans des populations où il existe des différences plus importantes de régimes entre les enfants.

### **Alimentation, carence en zinc et croissance**

Le zinc est considéré comme l'un des micronutriments les plus importants depuis que sont connues ses implications sur la santé humaine notamment sa participation à l'intégrité du système immunitaire et son rôle dans la croissance staturo-pondérale. Or, la carence en zinc est difficile à mettre en évidence car elle ne s'exprime pas cliniquement de façon spécifique. D'autre part, la distribution du zinc est essentiellement intra-tissulaire rendant les dosages sanguins impropres à mesurer le contenu corporel réel en zinc. Le moyen le plus fiable est alors d'interpréter les apports alimentaires en zinc comme le reflet d'une éventuelle carence. De la même manière, assurer des apports nutritionnels adéquates est le seul garant de la prévention de la carence en zinc.

Or, ces apports semblent être largement insuffisants dans les régimes traditionnels des pays en développement, ce d'autant que des affections augmentant les besoins en zinc y sont fréquentes : la diarrhée, les parasites intestinaux, la drépanocytose, la pica.

L'étude de Tarini menée dans une zone rurale du Niger (73) retrouve un faible taux de couverture des apports recommandés en zinc : seuls 41 à 55% des apports de sécurité sont couverts par le régime habituel. Ainsi, 85 à 99% de ces enfants ont un apport insuffisant et un risque de carence élevé. Cette enquête montre également que l'apport en zinc est fortement corrélé à l'apport en protéines, calories et en fer et que les besoins sont mieux couverts à mesure que la qualité globale du régime et le score de diversité alimentaire augmentent. L'auteur retrouve également une corrélation forte et positive entre les valeurs anthropométriques et la couverture des ANR en zinc. Les valeurs moyennes de la taille pour l'âge mais surtout celles du poids pour la taille sont d'autant plus élevées que la couverture des besoins en zinc augmente.

Cette notion est confirmée dans un essai mené en Inde sur la supplémentation en zinc des

enfants sévèrement dénutris (77). Tous les enfants émaciés ont des concentrations plasmatiques et intraleucocytaires en zinc significativement inférieures à celles des enfants sains appariés. La concentration plasmatique se normalise après un traitement diététique adapté, y compris dans le groupe ne recevant pas de supplémentation en zinc. Ces deux études prouvent ainsi l'origine nutritionnelle de la carence en zinc et son implication dans la malnutrition.

Non seulement les aliments consommés habituellement sont pauvres en zinc, mais la biodisponibilité de celui-ci est faible. L'absorption du zinc est diminuée par certains nutriments comme le calcium, les fibres végétales et les phytates. Or, les régimes traditionnels sont quasi-exclusivement végétariens et basés sur la consommation de céréales et les céréales les plus riches en zinc sont aussi les plus riches en phytates.

Une étude (78) comparant les apports alimentaires en zinc et ses effets sur la croissance dans 2 pays d'Afrique, le Ghana et le Malawi, a démontré l'influence du régime sur l'absorption du zinc. Au Ghana, le régime est basé sur des féculents peu riches en zinc et à teneur faible en phytates comme les bananes plantain, l'igname et le manioc et sur la consommation de céréales fermentés, technique qui diminue la concentration en phytates. Les ratios alimentaires de concentrations phytates/zinc et phytates-calcium/zinc sont donc moins élevés qu'au Malawi où seuls les céréales riches en phytates sont consommés. La concentration en zinc des cheveux est alors significativement plus basse au Malawi qu'au Ghana : 94% au Malawi versus 39% au Ghana des enfants ont une concentration inférieure à  $1,68 \mu\text{mol/g}$  ; cette concentration diminue quand les ratios phytates/zinc et phytates-calcium/zinc sont plus élevés.

L'OMS (79) a classé le zinc parmi les nutriments « problématiques » considérant que les besoins en zinc ne peuvent être assurés sans fortification alimentaire ou supplémentation et ce, particulièrement pendant la période du sevrage de l'allaitement. Cette constatation de l'OMS vient de l'étude nutritionnelle de 5 pays (4 pays en développement et les Etats-Unis) dans lesquels aucun des régimes mixtes lors de la période de sevrage ne satisfaisait les recommandations en terme de zinc. En effet, le lait maternel est initialement riche en zinc et assure des apports adéquates jusqu'à 4 à 6 mois. Puis la concentration du lait en zinc diminue et à 7 mois, il n'apporte plus que 0,5 à 0,6 mg par jour alors que les besoins à cet âge sont estimés à 2,5-3 mg/j. Augmenter les apports nutritionnels de zinc et/ou sa biodisponibilité devient alors un problème de santé publique.

Certaines pratiques traditionnelles contribuent à diminuer la teneur en phytates des céréales comme le trempage, la germination ou la fermentation des céréales et augmentent

ainsi la part absorbable du zinc. Il convient également de ne pas consommer de lait pendant les repas puisque le calcium inhibe l'absorption du zinc. Mais c'est en favorisant la consommation de viande que l'on améliore le plus la couverture des apports recommandés en zinc, la viande étant riche en zinc absorbable. En effet, 28 g de viande fournissent 1,6 mg de zinc et 80 kcal ; si l'on y associe les 0,5 à 0,6 mg fournis par l'allaitement maternel, il ne reste plus que 0,9 mg de zinc à apporter pour couvrir les ANR, que les céréales et légumineux peuvent aisément fournir, sans dépasser les apports énergétiques recommandés ni les capacités de digestion des nourrissons. Le graphique (Figure 20) suivant montre que seule l'adjonction de viande permet d'atteindre les seuils recommandés en zinc absorbé.

Figure 20 : Atteinte des besoins physiologiques en zinc (ligne pleine) par l'apport alimentaire et selon la part absorbable du zinc (79)



Les régimes traditionnels des pays en développement ne sont donc pas appropriés pour fournir les apports nécessaires en zinc.

Ce micronutriment a alors été incriminé dans la genèse du retard staturo-pondéral des enfants. Son rôle dans la croissance (79) est plausible du fait que le zinc entre dans la composition de très nombreuses protéines et participe à leur fonction ; ainsi des enzymes, des facteurs de transcription et des récepteurs hormonaux ont un motif zinc-dépendant. Il joue également un rôle dans le métabolisme des acides nucléiques, la transduction de signal, l'expression des gènes, la prolifération, la différenciation et la croissance cellulaire.

Plusieurs études ont tenté de mettre ce lien en évidence mais la relation des apports en zinc avec la croissance staturale est inconstante dans la littérature. L'enquête cas-témoin conduite

en Thaïlande (80) parmi des enfants d'âge scolaire a montré que les enfants présentant un retard statural avaient des apports alimentaires en zinc, des taux circulants en zinc et une masse musculaire significativement inférieurs à ceux enfants témoins. La seule différence biologique observée entre les deux groupes portant sur la concentration plasmatique de zinc, les auteurs suggèrent que ce micronutriment joue un rôle prépondérant dans la croissance staturale et dans la composition corporelle et que la carence en zinc est un facteur limitant de la croissance.

Une étude communautaire comparative menée au Malawi et au Ghana (78) retrouve une prévalence du retard statural beaucoup plus élevée (57%) dans la population du Malawi où le régime est pauvre en zinc que dans celle du Ghana (28%), où le zinc absorbable consommé est plus important ; cependant, aucune corrélation statistiquement significative n'a été retrouvée entre la croissance staturale et les ratios phytates/zinc et phytates-calcium/zinc ni avec le statut nutritionnel en zinc estimé par la concentration en zinc des cheveux. Dans cette enquête également, une relation significative a été établie entre la masse musculaire des enfants et la concentration des cheveux en zinc, soulignant le rôle du zinc dans la synthèse tissulaire, en particulier du muscle. Si cette étude ne prouve pas de lien entre la consommation de zinc et la croissance, c'est peut-être du fait de la grande prévalence dans ces deux pays de la carence en zinc, y compris au Ghana et de possibles carences nutritionnelles associées et non mesurées dans l'enquête.

L'étude prospective conduite au Kenya (72) démontre une corrélation significative positive entre la consommation de zinc par les mères pendant la grossesse et l'allaitement et la taille de naissance ainsi que la croissance staturale des nourrissons jusqu'à 6 mois. Dans cette enquête alimentaire, le ratio phytate/zinc est corrélé et inversement proportionnel à la taille des enfants à 24 mois, 30 mois et 7 et 9 ans. Aux vues de ces travaux, le micronutriment semble bien impliqué dans la croissance.

Pour tenter de prouver le rôle étiologique de la carence d'apport en zinc dans la constitution du retard staturalo-pondéral, des essais randomisés de supplémentation ont été menés dans les pays en développement, avec des résultats inconstants.

Certains de ces travaux ont démontré un effet positif sur la croissance ; c'est le cas de celui de Umeta et al (81) mené en Ethiopie. Des enfants de 6 à 12 mois atteints de retard de croissance ont été appariés avec des enfants au statut nutritionnel normal ; puis ils ont été randomisés pour recevoir, en double aveugle, soit un placebo, soit 10mg de zinc 6 fois par semaine pendant 6 mois. Les 4 groupes obtenus ont été suivis pendant 1 an sur le plan

anthropométrique. Parmi les nourrissons dénutris, le gain de taille est 2,5 fois plus important dans le groupe supplémenté que dans le groupe placebo (de 7 cm contre 2,8 cm) ; les enfants non dénutris et supplémentés ont eux aussi augmenté leur taille de façon significative (de 20%), mais dans une moindre mesure. L'effet stimulant sur la croissance est plus marqué parmi les enfants dénutris que parmi les enfants au statut nutritionnel normal initialement ( $p < 0,0001$ ). La supplémentation en zinc permet une augmentation du poids de 80% dans le groupe dénutri et de 20% dans le groupe contrôle. Parmi les enfants dénutris non supplémentés, la détérioration du statut nutritionnel se poursuit durant l'essai et le poids pour la taille moyen diminue.

Ainsi, non seulement le processus de la malnutrition semble être stoppé par l'apport de zinc aux enfants dénutris mais le gain de poids et de taille observé permet un rattrapage staturo-pondérale et réduit ainsi l'écart de statut nutritionnel entre les deux groupes (en moyenne de 1kg et de 5 cm initialement). De plus, l'impact positif du zinc est observé pendant la phase de supplémentation mais se prolonge au delà, avec une vitesse de croissance restant stable. Les dosages plasmatiques et capillaires effectués à la fin de la période d'intervention dans les 4 groupes montrent des taux significativement plus élevés dans les deux groupes supplémentés ainsi qu'une corrélation significative entre ces taux et l'accroissement de poids et de taille ( $p < 0,0001$ ). Le suivi de la morbidité a mis en évidence une diminution nette (50%,  $p < 0,0001$ ) du nombre d'épisode de toux, de diarrhée, de fièvre, de vomissements et d'anorexie dans les groupes ayant reçu du zinc.

La réduction de la morbidité et l'amélioration de l'appétit expliqueraient au moins en partie l'accroissement staturo-pondéral des enfants supplémentés en zinc. Cette étude est celle montrant l'effet le plus marqué de l'apport de zinc sur la croissance staturo-pondérale. D'autres essais retrouvent un impact positif du micronutriment tandis que d'autres ne parviennent pas à mettre en évidence de relation significative.

C'est les cas des travaux menés au Burkina Faso (82) et au Pérou notamment (83). Dans ce dernier article, aucun effet sur la croissance n'a été observé en utilisant cependant la même dose de zinc (10 mg par jour) et malgré une amélioration des taux circulants de zinc et une diminution de la morbidité par diarrhée, toux, infection bronchopulmonaire et épisodes fébriles.

La récente méta-analyse publiée par Brown et al (84) a repris les données de 33 essais de supplémentation en zinc. Les résultats de ces essais en terme d'amplitude de gain de taille moyen en DS et leur intervalle de confiance sont résumés sur la figure 21 ; en gras, sont représentées les études ayant un effet positif et dont l'intervalle de confiance ne comporte pas

la valeur 0. Le résultat global démontre que la supplémentation en zinc produit une réponse positive en terme d'augmentation de poids et de taille (effet respectif de 0,309 et 0,35), tandis qu'aucun impact n'est observé en terme de poids pour la taille. Cette méta-analyse explique également l'inconstance des résultats de la littérature puisque l'effet du zinc est plus marqué parmi les enfants dénutris (P/A<-2 DS) et parmi les enfants de plus de 6 mois ayant un retard statural.

Figure 21 : Résultats des essais de supplémentation en zinc sur l'amplitude du gain de taille moyen en ET et leur intervalle de confiance.

QuickTime™ et un  
décompresseur PDF (non compris)  
sont requis pour visionner cette image.

Toutes ces études permettent de conclure que le zinc est un micronutriment essentiel à la croissance staturo-pondérale. Sa carence d'apport est fréquente dans les pays en développement du fait de régimes alimentaires inadaptés et elle représente alors un facteur étiologique de la malnutrition des enfants. Améliorer la qualité des régimes traditionnels par des méthodes simples de trempage, germination et fermentation ou l'introduction de féculents plus riches en zinc semblent être des pistes prometteuses.

### **Alimentation, carence en fer et croissance**

La carence en fer représente un problème majeur de santé publique, notamment pour les pays en développement. Elle touche 2,15 milliards d'individus dans le monde, principalement les femmes en âge de procréer, les nourrissons et les jeunes enfants. Les besoins en fer de l'organisme correspondent aux quantités nécessaires pour compenser les pertes quotidiennes,

essentiellement fécales et par desquamation cutanée, et sont de l'ordre de 1 mg de fer élément par jour. Ces pertes de fer sont augmentées dans de nombreuses pathologies fréquentes dans les pays en développement comme les parasitoses digestives (bilharziose, ankylostomiase, trichocéphalose), la bilharziose urinaire et le paludisme. Cependant, la majorité du fer libéré par l'hémolyse due aux plasmodium est réabsorbée et réutilisée pour la synthèse de nouvelles molécules d'hémoglobine. Les nourrissons nés à terme et allaités ne développent pas de carence martiale avant l'âge de 6 mois, puisque leurs réserves et l'allaitement maternel suffisent à couvrir leurs besoins.

Toutefois, des études montrent que les enfants nés de mères carencées en fer ont à l'âge de 3 mois des réserves en fer inférieures à celles des nourrissons nés de mères supplémentées en fer pendant la grossesse ; plusieurs enquêtes indiquent également des prévalences élevées de carences martiales et d'anémie parmi les nourrissons de moins de 6 mois.

Le fer nécessaire pour couvrir les besoins provient de l'alimentation. L'absorption intestinale du fer dépend du contenu en fer du régime, de sa biodisponibilité et du statut en fer des individus. Dans l'étude nutritionnelle de Tarini menée au Niger (73), comme dans la plupart des pays défavorisés, la quantité de fer ingérée par les enfants dépasse les recommandations usuelles (de 1,8 à 2,3 fois supérieure) notamment grâce à certaines céréales comme le mil qui en sont très riches. Cependant, ces données contredisent nombre d'études nutritionnelles qui relèvent une prévalence élevée de carence martiale et d'anémie dans les pays en développement. Cette contradiction s'explique essentiellement par la très faible biodisponibilité du fer dans ces régimes traditionnels.

Ainsi Tatala et al (85) ont analysé dans une population d'enfants de moins de 5 ans de Tanzanie les causes de la carence martiale et son rôle dans la malnutrition. La prévalence de la carence martiale, estimée par la mesure des taux sériques de ferritine et de protoporphyrines érythrocytaires, est de 50% chez les enfants non anémiques et atteint jusqu'à 71,1 % parmi les enfants souffrant d'anémie. L'anémie est présente chez 60% des enfants dont 15,3% ont une anémie sévère (taux d'hémoglobine < 7g/dl). La prévalence la plus forte est observée entre 0 et 24 mois ; dans cette population, 50% des nourrissons de moins de 12 mois ont une anémie sévère.

Les causes d'anémie et de carence martiale autres que l'insuffisance d'apport ont été mesurées dans cette étude : la part du paludisme, de la bilharziose urinaire (5%) et intestinale, des ankylostomes (3,8%) et autres helminthiases digestives a été évaluée comme négligeable par rapport à celles de la carence nutritionnelle, alors considérée comme la cause principale de carence martiale parmi les moins de 5 ans. De façon concordante, l'analyse biochimique

des aliments consommés par ces enfants retrouve une très faible biodisponibilité du fer : de 1,7% pour les céréales à 15% pour les légumineux.

Le régime habituel de cette population fournit 80 à 90 mg de fer par jour soit 1,6 mg de fer élément/jour, ce qui est bien supérieur aux ANR (30 à 50 mg/jour). Cependant, le fer absorbable, c'est à dire soluble n'atteint plus que 0,64 mg/j de fer élément, soit une valeur bien inférieure à celle recommandée de 1 mg de fer absorbable par jour ; ces enfants ayant une réserve en fer déjà déplétée ont des besoins supérieurs aux apports minimum recommandés.

Ces données montrent que les régimes traditionnels sont inadéquats pour fournir des apports suffisants en fer. Consommer davantage de produits d'origine animale et en particulier la viande serait une solution : la teneur en fer y est élevée et la part du fer absorbable plus importante (86). L'absorption du fer déjà intégré à l'hème, présent dans la viande, est de 20 à 30%, contre une absorption de moins de 10% du fer non héminique de contamination et des végétaux (87). L'absorption du fer non héminique est fortement influencée par les composants du repas. L'activateur de l'absorption le plus puissant est l'acide ascorbique mais les acides succinique, citrique et lactique ont aussi un effet positif. Les inhibiteurs de l'absorption sont les tanins, contenus dans le thé et les phytates, composants important des végétaux (1 à 2 % dans les céréales).

La biodisponibilité du fer apparaît donc comme l'une des clefs de la carence martiale dans les pays en développement. Dans l'étude de Tarini et al (73), l'auteur montre qu'il existe une forte corrélation entre le taux de couverture des apports recommandés en fer et les valeurs anthropométriques notamment du poids pour la taille.

Des stratégies visant à favoriser la consommation de fer et à en améliorer la biodisponibilité deviennent alors indispensables ; modifier les comportements alimentaires, enrichir les denrées consommées ou encore supplémenter en fer les groupes à risque sont les principales réponses mises en œuvre dans ces pays.

Dans les populations trop défavorisées pour accéder à la viande, il existe des techniques traditionnelles (87) pour améliorer la biodisponibilité du fer comme le décorticage, le trempage et la germination des céréales qui activent les phytases endogènes ainsi que la fermentation qui favorise un pH optimal à l'activité enzymatique des phytases. L'adjonction de facteurs favorisant l'absorption du fer comme l'acide ascorbique contenu dans les agrumes, tomates, choux, papaye... est facilement réalisable et permet d'accroître



l'absorption du fer d'au moins 400% dans les régimes à base de maïs, de 200 à 300% pour le riz et de 220 à 350% pour le blé . Ces méthodes sont particulièrement intéressantes pour les nourrissons en augmentant également la biodisponibilité du zinc et en favorisant la sécurité microbiologique des aliments. Par ailleurs, il est préférable de ne pas consommer de thé, chélateur du fer, pendant les repas.

Stocker et préparer les aliments dans des récipients en fer augmentent le contenu en fer de contamination des denrées, surtout si celles-ci ont un pH acide. Grâce à ces modifications du comportement alimentaire, la carence d'apport en fer peut être nettement diminuée ; cependant encore faut-il que ces mesures soient acceptables et acceptées par les populations concernées.

La recherche agronomique a aussi un rôle à jouer en sélectionnant des variétés de plantes contenant des quantités supérieures de micronutriments et de promoteurs de l'absorption du fer et/ou des quantités inférieures de chélateurs du fer comme les phytates.

L'enrichissement ou fortification en fer (87) des aliments consiste à ajouter du fer dans les aliments largement consommés par l'ensemble de la population ou par les groupes à risque. Le plus souvent, il s'agit des céréales, notamment les farines de blé et de maïs, enrichies avec du fer-élément car ces farines sont sensibles à l'oxydation des lipides au cours du stockage et les autres composés ferriques disponibles altèrent la conservation des farines. Toutefois, le fer-élément a une faible biodisponibilité, que les phytates présents dans les farines diminuent encore.

Par ailleurs, l'intérêt de l'enrichissement des farines de façon industrielle suppose que son approvisionnement soit diffusé aux régions rurales et leur utilisation large ; or, ces produits sont onéreux et les populations rurales produisent leurs propres farines. L'enrichissement du riz en est encore au stade expérimental.

Les condiments traditionnellement utilisés par les ménages comme la sauce de poisson, la poudre de curry, le sel, le sucre et les concentrés de bouillons offrent de nouvelles possibilités. L'enrichissement du sucre, de la poudre de curry et de la sauce de poissons ont déjà montré leur effet bénéfique sur le statut en fer de populations du Vietnam et du Guatemala entre autres (87). Toutefois, des modifications de la couleur et du goût des produits peuvent survenir lors de la fortification en fer, ainsi que des perturbations de la conservation des denrées.

Ces effets organoleptiques indésirables limitent l'enrichissement alimentaire en fer et

l'acceptabilité de ces méthodes par les populations.

Trois principaux composés sont utilisés pour la fortification alimentaire, représentant un compromis entre la biodisponibilité et les effets organoleptiques indésirables. L'éthylène diamine tétra-acétate de fer et de sodium (NaFeEDTA), est organoleptiquement stable et favorise l'absorption du fer qu'il contient mais aussi du fer non héminique et du zinc du régime ; son absorption en présence de chélateurs du fer dans le reste du repas, reste de 7 à 10%, soit 2 à 3 fois supérieure à celle du sulfate de fer. Le bisglycinate de fer a pour avantage de ne pas provoquer le rancissement des céréales et du lait, mais son absorption est diminuée par les phytates et son efficacité reste à étudier avant de le recommander pour une utilisation large. Enfin, le concentré d'hémoglobine de bovin dont l'absorption est de 15 à 20% n'est pas influencée par les composants du régime. Il a été utilisé avec succès au Chili comme fortifiant de biscuits de blé et de farine de riz. Cependant, sa faible teneur en fer (0,3%) sa couleur rouge-brun intense et sa perception culturelle en limitent l'utilisation.

La supplémentation en fer consiste à apporter du fer sous forme médicamenteuse. Cette approche est intéressante lorsque le déficit en fer est important et doit être corrigé rapidement ou lorsque l'on cherche à atteindre un groupe à risque comme les femmes enceintes ou les nourrissons dont le régime ne suffit pas à couvrir les besoins accrus.

Les recommandations actuelles visent à la supplémentation quotidienne des femmes enceintes durant la grossesse et jusqu'à deux mois post-partum. En fait, seule la supplémentation anténatale est largement suivie dans les pays en développement, avec une couverture insuffisante due au manque de support financier, au déficit d'approvisionnement et de distribution des produits et aux pratiques culturelles des femmes.

Des essais de supplémentation hebdomadaire ou bi-hebdomadaire ont donc été menés chez des femmes enceintes, allaitantes et chez des jeunes enfants. Malgré une efficacité moindre en terme de statut hématologique final, cette approche s'est révélée bénéfique et comparable à la supplémentation quotidienne sur le statut en fer et sur la réduction de la prévalence de l'anémie ; par ailleurs, elle a pour avantages une meilleure observance du traitement, une diminution des effets secondaires et un rapport coût/efficacité optimisé (87,88). Ainsi, pour les nourrissons et les jeunes enfants, la supplémentation hebdomadaire ou bi-hebdomadaire peut s'envisager comme une alternative à l'enrichissement alimentaire lorsque ces produits ne sont pas disponibles.

Les régimes traditionnels ne sont pas suffisamment riches en fer absorbable. En dépit de l'état actuel des connaissances sur la carence en fer et malgré la gamme des interventions disponibles, peu de progrès ont été réalisés ; la carence martiale et l'anémie restent un problème majeur de santé publique. Améliorer l'efficacité de la prévention et du contrôle de la carence en fer pour tous les groupes d'une population dont les besoins sont différents implique d'associer les différentes formes d'intervention décrites.

S'il est maintenant établi que les régimes alimentaires ne parviennent pas à couvrir les besoins en fer des enfants et que la carence d'apport est la principale cause d'anémie dans les pays en développement, en revanche, le rôle de cette carence sur la croissance staturo-pondérale est moins clair.

De nombreux essais contrôlés et randomisés de supplémentation martiale ont alors été menés, tant chez des enfants au statut martial normal que chez des enfants souffrants de carence en fer, associée ou non à une anémie. La tendance générale des résultats a été examinée par une méta-analyse (89) regroupant 21 essais randomisés et contrôlés ; il semble qu'aucun effet significatif sur la croissance n'ait pu être mis en évidence. L'effet global sur le gain de taille s'élève à 0,09 et à 0,13 sur le gain de poids correspondant à une différence de 0,007 cm et 0,012kg entre les groupes supplémentés et les groupes placebo. Aucun impact significatif n'apparaît quand les analyses sont stratifiées sur le statut hématologique et martial initial.

De même, l'analyse combinée (90) par l'IRIS (The International Research on Infant Supplementation) des données issues de la supplémentation en fer de nourrissons d'Indonésie, Pérou, Vietnam et Afrique du sud, âgés de 6 à 12 mois, rapporte un effet positif sur les concentrations plasmatiques de ferritine. Malgré cette répercussion hématologique, aucune amélioration du statut nutritionnel n'est mis en évidence. Cependant, les résultats de ces essais ne sont pas homogènes et ne permettent pas de conclure définitivement à l'absence d'effet du fer sur la croissance.

Une revue de la littérature récente (91) a sélectionné 10 essais dont la méthodologie rigoureuse permet une comparaison des résultats. Sur ces 10 essais, 2 rapportent un impact positif de l'apport de fer sur l'état nutritionnel. Ainsi, en Indonésie (92), des enfants dénutris ( $P/A < -2$  ET) ont reçus 30 mg de sulfate de fer ou un placebo pendant 2 mois. La croissance pondérale ainsi que la valeur du P/A moyen sont plus élevées dans le groupe traité que dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Cette amélioration est attribuée par les auteurs à une nette diminution de la morbidité concomitante dans ce groupe : le nombre d'épisode de diarrhée, infections bronchopulmonaires et de fièvre ayant été inférieur. De même, en Inde (93), apporter

6mg/kg/j de fer par voie orale augmente le gain mensuel de poids et de taille des enfants initialement carencés en fer ( $p < 0,001$ ) par rapport au groupe placebo. Dans ces deux études, il semble que la carence martiale et l'anémie à l'inclusion soient corrélées à l'impact positif de l'apport de fer sur la croissance.

Sur les 10 essais, 3 (93,94,95) rapportent en revanche une réduction du gain de poids dans les groupes supplémentés et 2 d'entre eux une réduction du gain statural. Cet effet négatif ne s'observe que parmi les enfants n'ayant pas d'anémie et/ou de carence martiale initiale, comparativement aux sujets carencés. Les nourrissons de 4 à 6 mois de Suède et d'Honduras (94) ayant un taux d'hémoglobine initial supérieur à 11g/dl expérimentent davantage d'épisodes de diarrhées lorsqu'ils sont supplémentés que les enfants carencés et le déficit de gain de poids et de taille peut être attribué à cet effet indésirable du fer en l'absence de carence.

Enfin, les 6 derniers essais ne retrouvent ni effet négatif ni effet positif de la supplémentation.

Les données récentes de la littérature montrent donc un effet limité ou absent de la supplémentation en fer des enfants atteints de carence martiale et/ou d'anémie tandis qu'un apport de fer à des enfants n'en ayant pas besoin pourrait limiter leur potentiel de croissance staturo-pondérale.

Bien que les mécanismes physiologiques à la base de ces observations ne soient pas connus, il convient d'apporter du fer avec précaution chez l'enfant. Cependant, dans les pays en développement, la prévalence élevée de la carence martiale et de l'anémie associée à des régimes alimentaires insuffisants en fer et à des pathologies infectieuses responsables de la perte de fer (paludisme, bilharziose et parasites intestinaux) rendent les bénéfices de la supplémentation ou de la fortification alimentaire supérieurs aux risques encourus.

### **Importance des denrées d'origine animale**

Toutes les études font la même constatation : les produits d'origine animale sont trop peu consommés dans les pays en développement. En Afrique sub-saharienne, ils représentent moins de 5% de la ration énergétique totale, en Asie entre 5 et 10% ; alors qu'en Europe et aux Etats-Unis, ils comptent pour plus de 20% des apports caloriques quotidiens (71). Ainsi au Kenya (96), les enfants de moins de 5 ans consomment seulement 6 kilocalories (kcal) par jour en œuf et viande et 66 kcal par jour en produits laitiers.

Les produits d'origine animale sont particulièrement riches en énergie, protéines mais aussi

en riboflavine, calcium, et en fer et zinc absorbables et la vitamine B12 n'est présente que dans ces aliments.

L'importance de la consommation de ces denrées d'origine animale a été testée à de nombreuses reprises en évaluant tant ses effets physiologiques que cognitifs.

Dans 12 essais sur 15, rapportés par Allen LH (71), il a été prouvé que donner des suppléments à base de lait en poudre écrémé améliorait significativement la croissance des enfants.

Comme nous l'avons vu plus haut, seule l'adjonction de viande aux régimes traditionnels quasi-exclusivement végétariens permet d'atteindre les seuils recommandés en zinc absorbé, notamment lors de la période de régime mixte, entre 6 et 24 mois.

Au Kenya (72), la consommation de produits d'origine animale est corrélée aux apports de vitamine B12 et est un facteur prédictif de la taille atteinte à l'âge préscolaire et scolaire (à 30 mois et entre 7 et 9 ans).

Un essai randomisé a été mené au Kenya (71) en apportant chaque jour pendant 2 ans, un encas équivalent à 250 kcal à des enfants âgés de 7 à 12 ans sous la forme de viande (60 à 80g) ou de lait (1 tasse) ; un groupe contrôle ne recevait pas de supplément. Au début de l'étude, 69% des individus avaient une concentration plasmatique de vitamine B12 basse ou déficitaire. Cette concentration est corrélée aux apports habituels de viande, œuf et lait. Les enfants consommant le moins de produits animaux ont un risque 6,3 fois supérieur de carence en vitamine B12. La supplémentation en lait et en viande a significativement augmenté les taux plasmatiques de vitamine B12, respectivement de 125 et 200 pg/ml en moyenne. Il n'a pas été observé d'effet sur le poids des enfants et seule la supplémentation en lait améliore la croissance staturale des enfants initialement les plus petits. Dans le groupe « viande », les observateurs ont noté des différences significatives au niveau de la masse musculaire qui est augmentée ainsi que le niveau d'activités physiques. Par ailleurs, les compétences cognitives, évaluées selon l'échelle Raven et des tests arithmétiques, sont significativement améliorées par l'apport de viande ; un changement des comportements a également été observé dans le groupe « viande » avec une prise d'initiative plus fréquente.

D'autres études confirment ces observations (71) : au Pérou, même une très faible consommation usuelle de produits animaux est responsable d'une différence significative et positive des fonctions motrices et cognitives. Au Kenya, la consommation habituelle de denrées d'origine animale par des enfants entre l'âge de 18 et 30 mois est le facteur prédictif principal des performances cognitives observées à 5 ans.

Ces essais montrent l'importance des produits d'origine animale dans la genèse des carences en vitamine B12 et zinc, de leur rôle sur la croissance grâce aux teneurs élevées en calcium et de leur influence sur le développement psychomoteur. Consommer ces denrées contribue à améliorer la couverture des ANR en micronutriments ; si cette consommation reste très rare, il est nécessaire de la compenser en augmentant la diversité alimentaire chez les plus jeunes enfants. Augmenter la consommation de ces produits dans les ménages les plus pauvres est possible en privilégiant les produits laitiers, les poissons séchés et les viandes les moins chères comme le foie.

Deux essais (71) ont montré que l'acceptabilité de la viande (de bœuf aux Etats-Unis et de foie au Guatemala) par les enfants était excellente, et ce dès l'âge de 5 mois.

Cependant certaines barrières à la consommation de viande restent présentes. Des raisons religieuses ou culturelles s'opposent parfois à la consommation de viande ou d'abats. Au Bénin par exemple, dans l'ethnie des Batumbu, il n'est pas conseillé de donner à manger de la viande ou des œufs aux jeunes enfants sous peine d'en faire des voleurs. Par ailleurs, l'élevage des bovins est l'apanage des peuls mais ces derniers ne consomment jamais ni la viande de bœuf ni le lait qu'ils produisent.

Les mères sont par ailleurs rarement conscientes de la nécessité de donner de la viande aux plus jeunes, notamment lors de la période de sevrage, alors que cette denrée chère est le plus souvent réservée aux hommes adultes de la famille.

Enfin, si des programmes sont menés pour favoriser la consommation de viande, les agents de santé devront également expliquer les conditions d'hygiène nécessaires à la préparation et la conservation de la viande, de manière à éviter la propagation des diarrhées et parasitoses digestives, d'autant plus conséquentes chez les nourrissons pendant la période de sevrage.

### **Alimentation, carence en vitamine A et croissance**

La vitamine A proprement dite ne se trouve que dans les produits d'origine animale comme le beurre, les œufs, le lait, la viande et certains poissons. Le lait maternel est riche en vitamine A et suffit à couvrir les besoins des nourrissons jusqu'à l'âge de 4 à 6 mois, si les mères ne sont pas elles-mêmes carencées en vitamine A.

Etant donnée la très faible consommation des denrées animales dans les pays en développement, la principale source de vitamine A est alors le bêta-carotène, précurseur du rétinol, présent dans les fruits, les légumes et l'huile de palme. Cependant, cette source végétale est peu efficace puisqu'il faut 6 molécules de bêta-carotène pour produire 1 molécule

de rétinol. La conversion du bêta-carotène en rétinol se fait dans la paroi intestinale ; ainsi les pathologies intestinales comme la diarrhée ou l'infestation parasitaire réduisent l'absorption intestinale et la conversion du micronutriment.

Le rétinol est ensuite stocké dans le foie puis distribué aux tissus par des protéines liées au rétinol (retinol binding protein) ; une carence protéique, en altérant la synthèse de ces transporteurs, peut compromettre le métabolisme de la vitamine A.

Les apports alimentaires sont insuffisants selon les données de Tarini (73) au Niger ; 90% des besoins sont couverts pendant la saison sèche et 55% seulement pendant la saison des pluies. Ce qui implique que 30 à 57,2% des enfants ont des apports insuffisants en vitamine A. Cette disponibilité saisonnière de la vitamine A est retrouvée dans la plupart des pays en développement ; elle peut être compensée cependant par les grandes capacités de stockage hépatique : une consommation importante de fruits comme les mangues pendant leur courte période de production, peut permettre de traverser sans carence les saisons pendant lesquelles il est impossible de s'approvisionner en fruits et légumes.

Malheureusement, du fait de la diversité alimentaire médiocre des régimes traditionnels et de la fréquence des pathologies intestinales, les apports en vitamine A sont insuffisants pour couvrir les besoins, estimés par l'OMS à 300 µg de rétinol par jour soit 1800 µg de bêta-carotène chez l'enfant et 750 µg de rétinol chez l'adulte ; la carence en rétinol est alors fréquente dans les pays en développement. Dans le monde, 250 millions d'enfants sont à risque de carence en vitamine A et 140 millions d'entre eux en ont les manifestations cliniques, essentiellement ophtalmologiques.

En 2004, la convention de Copenhague a identifié la supplémentation systématique en vitamine A des populations à risque comme l'une des stratégies les plus efficaces et les moins coûteuses de lutte contre la morbidité infantile. Cette supplémentation est recommandée pour tous les enfants de 6 à 60 mois et pour les femmes en post partum, dans les 60 jours suivant l'accouchement du fait de l'effet tératogène d'un apport massif de vitamine A.

Différentes méthodes sont utilisées de part le monde pour tenter d'atteindre ces objectifs. Les suppléments de rétinol sont le plus souvent distribués par les centres de santé primaires, soit lors des vaccinations, soit lors de campagnes régulières, de 2 à 4 fois par an. Plusieurs essais ont montré l'absence d'interaction entre la supplémentation en vitamine A et la qualité de la réponse immune à la vaccination, notamment contre la rougeole et la poliomyélite, lorsque ces deux interventions sont réalisées de façon concomitante. Cependant ce type de schéma n'a pas montré d'efficacité à long terme dans un essai randomisé et contrôlé mené à la fois en Inde, au Pérou et au Ghana (97). Dans ces populations à haute prévalence de carence en

vitamine A, la supplémentation maternelle de 200 000UI en post partum et chez les enfants de 25 000 UI de vitamine A données en même temps que les vaccinations c'est à dire à 1, 2 et 3 mois, puis à 9 mois a été testée par rapport à un groupe recevant un placebo à 1, 2 et 3 mois puis une dose de 100 000 UI à 9 mois. Seules les données biologiques recueillies à six mois sont significativement améliorées dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo ; la prévalence du taux de rétinol circulant inférieur à 0,70  $\mu\text{mol/L}$  est de 29,9% dans le groupe vitamine A contre 37,1% dans le groupe placebo et les réserves hépatiques (mesurées par le ratio didéhydrorétinol/rétinol) sont significativement moins basses dans le groupe supplémenté. Mais à 9 et 12 mois, il n'existe pas de différence entre les deux groupes, tant en terme de statut vitaminique, qu'en terme de morbidité infectieuse et de croissance staturo-pondérale. D'après ces résultats, il semble nécessaire de donner de la vitamine A de façon périodique, afin de maintenir un statut vitaminique suffisant. Ceci est confirmé par un autre essai (97), dans lequel les taux de rétinol dans le lait maternel après supplémentation de 200000 UI de vitamine A en post-partum sont initialement significativement augmentés, mais cet effet ne dure pas au delà de 6 mois.

En Indonésie (98), la distribution de capsules de vitamine A de 200 000 UI est assurée gratuitement tous les 6 mois lors des visites aux centres de santé primaires. Cependant, une analyse de l'efficacité de cette méthode retrouve que seuls 72% des enfants ont reçu une dose de vitamine A dans les 6 derniers mois. Les auteurs ont cherché à définir les caractéristiques socio-économiques, sanitaires et de l'état de santé globale des enfants n'ayant pas été atteints par la supplémentation systématique. Ils ont montré que les enfants les plus jeunes (42,7% ont moins de 24 mois), dont le niveau d'instruction des pères et des mères est le plus faible, habitant le plus loin du centre de santé et ayant plus de 5 frères et sœurs sont les plus à risque de ne pas recevoir de vitamine A. Ils ont également retrouvé une corrélation significative négative avec les prévalences de retard statural, pondéral et d'émaciation, d'anémie et de la morbidité par diarrhée. Ces enfants sont également ceux ayant la moins bonne couverture vaccinale et la mortalité infantile parmi leur fratrie la plus élevée.

Sans pouvoir établir de lien de causalité, il semble alors que le programme de distribution de la vitamine A ne parvient à atteindre les enfants vivant dans les conditions d'hygiène et socio-économiques les moins favorisées et étant alors les plus à risque de malnutrition aiguë et chronique, de carence en vitamine A et de morbidité infectieuse. On estime que 75% des enfants de moins de 5 ans en Afrique sub-saharienne et 46% seulement en Asie du sud reçoivent au moins une fois par an de la vitamine A.



L'objectif des stratégies de supplémentation vitaminique est une couverture de 80% des enfants mais cela suffira-t-il à diminuer significativement la malnutrition, la morbidité et la mortalité si les 20% non couverts sont les plus exposés à ces pathologies ? Dans cette étude, les parents des enfants ayant manqué la distribution vitaminique ont été interrogés : les raisons le plus souvent avancées sont que le centre de santé est trop éloigné et qu'il est trop souvent fermé, mais également que leur enfant étant trop âgé et ses vaccinations complètes, il n'a plus besoin de se rendre au dispensaire. Ces réponses montrent que l'information des familles et l'éducation jouent un rôle primordial dans les politiques de prévention et de santé publique.

Une autre méthode de distribution vitaminique a alors été testée au Népal (99) : des capsules de 200 000 UI de vitamine A ont été distribuées au porte à porte par le personnel de santé, tous les 4 mois pendant 16 mois. Les effets en ont été mesurés sur la mortalité parmi les groupes à risque. Au Népal (99) et dans l'étude préliminaire de cet essai, les taux de mortalité sont plus élevés chez les filles ( $27^{0}/_{00}$  contre  $19^{0}/_{00}$  chez les garçons), les castes hindous les plus basses ( $25^{0}/_{00}$  contre  $11^{0}/_{00}$  parmi les castes favorisées) et les ménages aux revenus et éducation les plus faibles ( $33^{0}/_{00}$  contre  $20^{0}/_{00}$  parmi les plus riches).

La supplémentation en vitamine A montre alors une très nette diminution de la mortalité de ces groupes à risque, sans effet significatif parmi les groupes les plus favorisés (les garçons, les deux castes les plus élevées et les ménages aux revenus et niveau d'éducation les plus hauts). Ainsi, la mortalité des filles diminue jusqu'à  $18^{0}/_{00}$  dans le groupe supplémenté tandis que celles des garçons reste à  $17^{0}/_{00}$ . Les taux de mortalité des groupes à risque rejoignent alors ceux des populations favorisées.

Figure 22 : Taux de mortalité des groupes à risque et des populations favorisées selon l'apport ou non en vitamine A (99)

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

Ce mode de distribution de la vitamine A permet d'atténuer les inégalités sociales et sanitaires et d'améliorer significativement la survie des groupes les plus défavorisés sans avoir à attendre les effets du changement des pratiques traditionnelles (favoriser l'alimentation, l'éducation et les soins apportés aux fils) ni du niveau d'éducation des familles ; ces modifications culturelles sont indispensables mais prendront beaucoup de temps et nécessiteront plusieurs générations pour être instaurées.

De toutes ces études il ressort que les régimes traditionnels ne sont pas aptes à fournir suffisamment de vitamine A tout au long de l'année pour couvrir les besoins des enfants. Il est admis que la distribution de capsules de vitamine A pour tous les enfants et les femmes en post-partum est l'une des stratégies les plus efficaces et les moins coûteuses pour améliorer l'état de santé dans les pays en développement. Cependant, seule une distribution au porte à porte systématique périodique permettrait d'atteindre suffisamment d'enfants et surtout les enfants bénéficiant le plus de cette supplémentation, atténuant les inégalités sociales et sanitaires.

Or, la carence en vitamine A est impliquée dans le retard staturo-pondéral comme le rapportent de nombreuses données tant chez l'animal que chez l'homme.

Cependant, les essais de supplémentation vitaminique existant ont des résultats variables et contradictoires ne permettant pas de conclure à une relation de cause à effet.

L'inconstance de ces résultats s'explique en partie du fait de facteurs confondants comme des régimes alimentaires et la conduite du sevrage de l'allaitement maternel différents, les carences en micronutriments associées, l'exposition aux infections... Par exemple, une étude menée en Indonésie (100) ne montre un effet bénéfique de l'apport de vitamine A que parmi les enfants de plus de 2 ans, les enfants sevrés et les sujets dont le taux de rétinol sérique est inférieur à 0,35  $\mu\text{mol/L}$ . En Inde (101), un gain rapide de poids est observé après supplémentation vitaminique uniquement l'été, quand la carence en rétinol est la plus fréquente du fait des changements alimentaires. Enfin, en Tanzanie (102), la croissance staturo-pondérale des enfants est uniquement favorisée lorsque du fer est donnée en association avec la vitamine A, suggérant un rôle prépondérant de la vitamine A parmi les enfants souffrant de carence martiale.

Villamor et al (103) ont alors étudié les effets de la supplémentation en vitamine A sur la croissance d'enfants infectés par le VIH ou le paludisme ou bien encore issus de milieux socio-économiques défavorisés. Les enfants inclus puis randomisés ont reçu soit un placebo soit une dose de 200 000 UI de rétinol par voie orale à 4 reprises et ont été suivis de manière prospective pendant 1 an en terme de morbidité infectieuse (diarrhée chronique ou aiguë, paludisme, VIH) et de statut anthropométrique (une mesure de taille, poids et MUAC mensuelle). Aucun effet significatif n'a été mis en évidence sur la croissance staturo-pondérale de l'échantillon considéré dans sa globalité. En revanche, lorsque les enfants à risque sont étudiés séparément, on observe un effet bénéfique net de la vitamine A sur la croissance et sur les prévalences de retard statural et d'émaciation. En effet, les individus n'ayant pas accès à l'eau potable ont un gain statural supplémentaire de 0,8 cm/an par rapport à ceux ayant de l'eau saine au domicile ; les enfants de mères illettrées ont un gain statural supplémentaire de 1,3 cm par rapport aux enfants de mères sachant lire et écrire. La croissance staturale des enfants VIH+ supplémentés en vitamine A gagne 2,8 cm de plus que celle du groupe placebo ; ce rattrapage est effectué en 4 mois seulement après la première dose de vitamine, puis l'on observe une stabilisation de la vitesse de croissance. Un gain pondéral significatif est observé parmi les enfants ayant initialement un MUAC inférieur au 25<sup>ème</sup> percentile : gain de 458g supplémentaire dans le groupe supplémenté par rapport au

groupe placebo, alors qu'aucune différence n'apparaît parmi les enfants ayant un MUAC supérieur au 25<sup>ème</sup> percentile. De même, les enfants impaludés gagnent 747g lorsqu'ils reçoivent de la vitamine A alors que la vitamine n'a pas d'effet significatif sur le poids des enfants non impaludés. Par ailleurs, le risque de retard statural (T/A<-2DS) est diminué significativement par l'apport en vitamine A dans les groupes ne bénéficiant pas d'eau saine et parmi les enfants ayant eu un ou plusieurs épisodes de diarrhée chronique. Le risque d'émaciation (P/T <-2DS) lié aux épisodes de diarrhée invasive (risque relatif 3) est annulé par la supplémentation en vitamine A, puisque aucun cas d'émaciation n'est observé dans le groupe supplémenté après un ou plusieurs épisodes de diarrhée invasive.

Les auteurs concluent que la vitamine A améliore sensiblement la croissance staturo-pondérale des enfants infectés par le paludisme et le VIH et atténue les risques de malnutrition aiguë et chronique lié aux diarrhées chroniques ou invasives, toutes ces pathologies infectieuses étant endémiques dans les pays en développement. Par ailleurs, la vitamine A favorise également la croissance des enfants vivants dans les conditions socio-économiques et sanitaires les plus précaires et étant alors les plus exposés au risque infectieux et à la malnutrition. La supplémentation systématique des enfants en rétinol prend alors toute son importance même si aucun effet significatif global sur la croissance n'a pu être mis en évidence dans cette étude.

En conclusion, l'étude de la relation entre les comportements alimentaires et la croissance somatique est très complexe. Les carences d'apport étant rarement isolées mais le plus souvent associées entre elles, il est difficile d'identifier les répercussions indépendantes du manque de chaque macro ou micronutriment. Cependant, on peut conclure de ces études que les régimes traditionnels ne sont pas appropriés pour fournir des rations énergétiques et des quantités suffisantes de micronutriments : certains aliments comme les denrées d'origine animale, les légumes et fruits frais et les matières grasses ne sont pas suffisamment disponibles ; le régime mixte de la période de sevrage est trop pauvre en calories, vitamines et minéraux ; la diversité alimentaire n'est pas assurée. La qualité globale de l'alimentation est alors médiocre et représente un facteur limitant à la fois la croissance staturo-pondérale et le développement psycho-moteur. Les carences en micronutriments indispensables au bon fonctionnement du système immunitaire, comme le zinc, le fer et la vitamine A, contribuent à la potentialisation de la morbidité infectieuse observée dans la malnutrition. Ces micronutriments ont également un impact spécifique sur la croissance staturo-pondérale et leur carence d'apport contribue à la constitution de la malnutrition aiguë et chronique.

### 3) ROLE DU PETIT POIDS DE NAISSANCE ET DU RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN DANS LA MALNUTRITION INFANTO-JUVENILE

Le retard de croissance est un processus cumulatif qui commence in utero et l'on dispose d'arguments solides pour estimer que la croissance intra-utérine est un bon indicateur prédictif de la croissance postnatale. Les enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin ont un risque élevé de retard statural ultérieur, y compris dans les pays industrialisés, dans lesquels l'environnement post-natal est favorable. Ce risque de retard statural est donc encore plus élevé dans les pays en développement où les enfants ne bénéficient que rarement d'apports nutritionnels adaptés et sont exposés à une morbidité accrue.

C'est ce que montre l'étude réalisée par Cohen et al (62). Les enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin ont, dans la première année de vie, une vitesse de croissance staturo-pondérale identique aux autres enfants et ne rattrapent donc pas la différence de poids et de taille initiale.

De même, l'analyse de la croissance d'une cohorte d'enfants du Malawi (58), a montré que les enfants nés avec un petit poids de naissance restaient significativement plus petits et plus légers que les enfants pesant plus de 2500 g à la naissance.

Certaines études rapportent que les enfants nés à moins de 2500g manifestent une croissance rapide dans les premiers mois de vie, leur permettant d'atteindre des valeurs anthropométriques normales ensuite ; dans ces études cependant il s'agit de nouveaux-nés prématurés dont le poids de naissance est faible en valeur absolue mais cependant normal pour leur terme, et non de nourrissons atteints de retard de croissance intra-utérin. Les deux premières analyses citées montrent qu'une partie du retard staturo-pondéral observé dans les pays en développement est due à une croissance fœtale insuffisante qui ne sera pas rattrapée par la suite.

Or, la prévalence de retard de croissance intra-utérin et de petit poids de naissance est très élevée dans ces pays. L'OMS a étudié l'ampleur de ce phénomène et sa répartition géographique (104). Chaque année, 20,5 millions soit 16,5% des nouveaux-nés naissent avec un petit poids de naissance, c'est à dire un poids inférieur à 2500 g. Ces « petits » nourrissons peuvent représenter des enfants sains faisant partie des valeurs les plus basses de la distribution de la croissance foetale. Cependant, dans les pays en développement, ces petits poids de naissance correspondent essentiellement à des enfants nés à terme avec un retard de croissance intra-utérin. Au contraire, dans les pays industrialisés, ce sont les nouveaux-nés prématurés qui composent ces petits poids de naissance.

Ainsi, le taux de petits poids de naissance à terme concerne 11% des nouveaux-nés dans les pays pauvres ; une prévalence 6 fois supérieure à celle observée dans les riches pays industrialisés.

Afin de distinguer les nourrissons nés avec un petit poids normal pour leur terme de ceux dont la croissance a été limitée par des facteurs pathologiques, il est alors préférable d'utiliser la notion de retard de croissance intra-utérin (RCIU). Celui-ci est défini selon l'OMS comme un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile des courbes de référence du poids selon l'âge gestationnel et le sexe. Son incidence atteint 23,8% des nouveaux-nés chaque année, ce qui représente environ 30 millions d'enfants dans le monde. La répartition géographique du RCIU dans les pays en développement est très inégale puisque 75% d'entre eux viennent d'Asie, essentiellement d'Asie du sud et centrale, 20% d'Afrique et 5% d'Amérique latine.

L'étude de prévalence de RCIU menée au Malawi par Verhoeff et al (105), retrouve des résultats concordant avec les données de l'OMS. Parmi 1423 nouveaux-nés étudiés, 14,9% ont un petit poids de naissance et 20,3% ont un RCIU. Par ailleurs, le poids de naissance moyen de cette cohorte est bien inférieur à celui observé dans les pays industrialisés : il est de 2818 g dans cette étude contre 3240 g en Angleterre par exemple. Ainsi, les courbes du poids selon l'âge gestationnel obtenues (Figure 23) à partir de cet échantillon diffèrent-elles des courbes de référence, particulièrement à partir du terme de 34 semaines d'aménorrhée (SA). Au terme de 42 SA, le 90<sup>ème</sup> percentile des courbes du Malawi rejoint le 50<sup>ème</sup> percentile de référence et le 50<sup>ème</sup> percentile des courbes du Malawi rejoint le 10<sup>ème</sup> percentile de référence.

Figure 23 : Comparaison des courbes du poids selon l'âge gestationnel d'une population du Malawi (courbes pleines) aux courbes de références de Williams (courbes pointillées). Les 10<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup> et 90<sup>ème</sup> percentiles sont représentés. (105)

Les valeurs de référence utilisées dans cette étude sont issues d'une population américaine multi-ethnique et certains auteurs se sont interrogés sur la nécessité d'utiliser des courbes nationales, tenant alors compte des facteurs génétiques. Cependant, il a été montré dans une étude que les valeurs du poids de naissance des nouveaux-nés issus des milieux favorisés dans les pays en développement suivaient les courbes de croissance intra-utérine utilisées ici. Ceci suggère que les facteurs génétiques n'interviennent pas dans le potentiel de la croissance foetale mais que la qualité des facteurs maternels et environnementaux des pays défavorisés expliquent à la fois l'écart des valeurs moyennes du poids de naissance et la prévalence élevée du RCIU.

Afin d'identifier les facteurs de risque du RCIU, Verhoeff a mené (105) une analyse statistique multivariée des données obtenues au Malawi. Ainsi, dans cette région d'endémie palustre, le risque de RCIU est fortement corrélé à la parasitémie à plasmodium ainsi qu'à la présence en début de grossesse d'une anémie maternelle modérée à sévère (hémoglobémie inférieure ou égale à 8g/dl). Malgré une prévalence élevée du VIH parmi les femmes étudiées (25,7%), le statut VIH des mères ne semble pas influencer le poids de naissance des enfants. En revanche, l'âge maternel inférieur à 20 ans est associé à un risque relatif du RCIU s'élevant à 1,8. La prévalence du RCIU est également plus élevée parmi les femmes primipares (31,3%) que parmi les mères ayant 2 à 4 enfants (17,4%) ou les grandes multipares (12,9%). Enfin, la valeur de la taille maternelle est significativement corrélée au risque de RCIU : les mères ayant une taille inférieure à 150 cm, ont un risque relatif 1,6 fois supérieur d'avoir un enfant atteint de RCIU que les mères mesurant plus de 150 cm.

Cette notion, confirmée dans d'autres études, suggère que les femmes ayant elles-même un retard statural auront des enfants avec un retard de croissance intra-utérin, qui deviendront ensuite des adultes avec un retard statural... Ce cercle vicieux entretient les mécanismes de la malnutrition chronique. Ceci sous-entend que la lutte contre la malnutrition ne pourra se faire qu'en améliorant simultanément les facteurs nutritionnels des enfants mais également des femmes enceintes et de leurs nouveaux-nés.

Une étude menée au Bangladesh a également étudié les facteurs de risque maternels et socio-économiques du petit poids de naissance (106). Dans cette zone urbaine du Bangladesh, 21% des nouveaux-nés ont un poids de naissance < 2500g et plus de 80% de ceux-ci sont liés à un RCIU. L'âge maternel inférieur à 20 ans mais aussi supérieur à 30 ans est associé à un risque de petit poids de naissance (la prévalence des petits poids de naissance est de 35,9% parmi les mères de moins de 20 ans et de 31,8% parmi les mères de plus de 30 ans contre 15 à 17 %

entre 20 et 30 ans). Les facteurs anthropométriques maternels prédictifs les plus fiables du petit poids de naissance sont un poids maternel inférieur à 50 kg (OD 4,6) avec une sensibilité de 69% et une spécificité de 68%, un périmètre brachial inférieur à 23 cm (OR 5) et un BMI inférieur à 20,5 (OR 6,5). L'analyse statistique par régression a montré que c'est le poids de la mère à la fin de la grossesse qui a la meilleure valeur prédictive du petit poids de naissance, plutôt que le poids avant ou pendant la grossesse. La relation entre le poids maternel et le poids de naissance est ici linéaire : une prise de poids par les mères de 1kg augmente le poids de naissance de 37g. Cette notion permet d'expliquer l'association relevée au Malawi entre la primiparité et le risque de RCIU : le poids maternel croissant progressivement avec les grossesses successives, les femmes multipares ont moins de risque d'avoir un enfant atteint de RCIU que les primipares.

L'étude prospective menée au Kenya par Neumann et al (72) souligne l'importance des facteurs nutritionnels maternels pendant la grossesse. Les femmes étudiées ici ont des apports énergétiques qui diminuent pendant la grossesse, de 1800kcal/j ils passent à 1400 kcal/j au troisième trimestre. Ainsi, le gain de poids moyen pendant la grossesse est de 6,2 kg soit moitié moins que les femmes des pays industrialisés. 4% de ces femmes ne prennent pas de poids du tout et 3% en perdent même. Or, cette enquête a montré une corrélation significative entre la prise de poids pendant la grossesse et la valeur du poids de naissance mais également avec la vitesse de croissance des nourrissons de 0 à 6 mois ; un faible gain de poids et des apports énergétiques insuffisants pendant la grossesse, une masse grasse maternelle basse diminuent la vitesse de croissance staturale des nourrissons. De même, la consommation de zinc pendant la grossesse est corrélée de manière significative et positive à la taille de naissance des enfants.

Les facteurs socio-économiques significativement corrélés au poids de naissance sont le niveau d'instruction des mères et le niveau des revenus du ménage. Le poids de naissance est en moyenne plus petit de 290 g chez les femmes illettrées et de 260 g parmi les revenus les plus bas. La prévalence des petits poids de naissance atteint 30,8% chez les mères n'ayant jamais fréquenté l'école contre 6,1% parmi celles ayant été à l'école plus de 10 ans. Cette prévalence est de 31,3% dans les foyers les plus pauvres contre 7,8% chez les plus riches.

Un autre moyen d'évaluer l'influence des facteurs maternels sur la croissance fœtale est de mener des essais de supplémentation chez les femmes enceintes et d'en observer les conséquences sur le poids de naissance des enfants.

L'essai randomisé et contrôlé mené par Cogswell et al (107) a mesuré l'effet de l'apport de fer contre placebo chez des femmes enceintes entre 20 et 28 SA. Dans le groupe supplémenté,



la grossesse a duré 0,6 semaines supplémentaire, le poids de naissance moyen est augmenté de 206 g et la prévalence du RCIU a été diminuée de plus de 50% par rapport au groupe placebo.

Rasmussen (108) rapporte qu'une étude conduite au Népal a mis en évidence une diminution de 14 à 16% du taux de petit poids de naissance (<2500g) parmi les mères supplémentées en fer, acide folique, zinc et vitamine A. Enfin, l'essai (109) réalisé en Inde, randomisé, en double aveugle, et contre placebo a évalué l'effet de la supplémentation de 29 vitamines et sels minéraux chez des femmes enceintes dénutries (BMI<18,5 kg/m<sup>2</sup>) et/ou anémiques (hémoglobine entre 7 et 9 g/dl). Les nouveaux-nés du groupe supplémenté sont plus lourds de 98 g en moyenne et mesurent 0,8 cm de plus. L'incidence de poids de naissance <2500g est diminuée de 70% dans le groupe ayant reçu les micronutriments. De plus, la morbidité néonatale a diminué de 58% dans ce groupe.

Les essais visant à améliorer le statut nutritionnel des femmes enceintes observent une diminution de la prévalence de petit poids de naissance ou de RCIU. Ceci montre que les facteurs nutritionnels maternels jouent un rôle prépondérant dans la croissance fœtale et que la malnutrition maternelle est en partie responsable du RCIU.

Ainsi, la plupart des pays pauvres dépassent les quotas, recommandés par les instances internationales, de RCIU (20% maximum) et de petits poids de naissance (maximum 15%) au delà desquels des mesures de santé publique doivent être envisagées de manière urgente. Afin de faire régresser le retard de croissance intra-utérin, les stratégies à mettre en œuvre doivent alors à la fois viser les conditions nutritionnelles des femmes enceintes et en âge de procréer mais également leurs situations socio-économiques et le niveau d'éducation.

#### 4) ROLE DES CONDITIONS SOCIO-ECONOMIQUES A L'ECHELLE INDIVIDUELLE ET NATIONALE DANS LA MALNUTRITION INFANTO-JUVENILE

L'influence des facteurs sociaux, démographiques et économiques des ménages a été soulignée à de nombreuses reprises jusqu'ici : la conduite de l'allaitement maternel (diversification alimentaire et sevrage), la qualité et la diversité des régimes alimentaires, la prévalence du retard de croissance intra-utérin, la morbidité infectieuse...sont différentes selon le niveau des revenus et le niveau d'instruction reçue par les familles.

En comparant une population de 125 enfants indiens sévèrement dénutris avec 125 témoins

non dénutris, Islam et al (110) ont mis en évidence différents éléments maternels et socio-économiques associés à la malnutrition infantile. L'illettrisme des mères est associé à un risque relatif des enfants multiplié par 4, la malnutrition maternelle à un risque 2,5 fois supérieur et les femmes ayant un emploi rémunéré ont 5 fois plus de risque d'avoir un enfant sévèrement dénutri. Les ménages aux revenus les plus faibles, n'ayant pas accès à l'eau potable ou encore ne possédant pas de latrines sont également exposés à la malnutrition infantile.

Des résultats concordants sont retrouvés lorsque Cornu A et Delpeuch F (111,112) ont étudié l'impact d'une crise économique sur les conditions socio-économiques des ménages et le statut nutritionnel des enfants et des mères. A Brazzaville, capitale du Congo, deux études nutritionnelles ont été conduites sur le même échantillon en 1986 et 1991, c'est à dire juste avant une crise économique et la mise en place de politiques de restructuration et cinq ans plus tard. Le pays a subi pendant cette période un effondrement de sa production et de son économie se manifestant par une augmentation du chômage, une hausse des prix et des difficultés d'approvisionnement des denrées alimentaires, une diminution des budgets destinés à l'éducation et à la santé... Une nette évolution du statut nutritionnel des enfants de moins de 6 ans et de leur mère a été observée entre les deux études (111). La prévalence de l'émaciation infantile a augmenté, passant de 2,9% à 4,2% ; cet effet est encore plus marqué parmi les enfants de moins de 1 an, parmi lesquels cette prévalence croît de 2,1 jusqu'à 5,7%. De même, le poids pour la taille moyen diminue significativement dans la classe d'âge des moins de 2 ans. La prévalence des petits poids de naissance a également nettement augmenté (de 10,7 à 18,7%) entre 1986 et 1991.

Il est intéressant de noter que les variations de prévalence du petit poids de naissance suivent celle du PNB du pays : entre 1980 et 1985, période de forte croissance économique au Congo, cette prévalence a chuté de 18,4% à 10,7% puis elle a de nouveau subi une augmentation pendant la crise économique. Le statut nutritionnel maternel subit de manière parallèle une dégradation entre les deux enquêtes : le pourcentage de femmes ayant un BMI normal (entre 18,5 et 25 kg/m<sup>2</sup>) a diminué, passant de 67,3% à 60,8% tandis que la prévalence de la malnutrition chronique (BMI < 18,5 kg/m<sup>2</sup>) est passée de 7,9 à 10,5%, les femmes de moins de 30 ans, étant les plus à risque de malnutrition. Le statut nutritionnel des femmes et des enfants s'est globalement détérioré sous l'impact de la crise économique. Cependant, la prévalence du retard de croissance staturale (T/A < -2 DS) a diminuée au cours de cette période, passant de

13,9 à 11,3% et la T/A moyenne s'est accrue de -0,8 DS à -0,56 DS. Ce phénomène est mal expliqué par les auteurs qui suggèrent que le retard statural étant le reflet d'une inadéquation des soins et de l'alimentation au long court, il mettra plus longtemps à se manifester ; une enquête nutritionnelle ultérieure serait nécessaire afin de vérifier cette hypothèse.

Ces résultats montrent que toutes les valeurs anthropométriques ne sont pas touchées de la même façon par la crise économique ; cela suggère que différents facteurs influent sur le poids et la taille des enfants et de leur mères. Les valeurs du P/T sont corrélées au nombre d'enfants de moins de 6 ans qui composent la fratrie et à la profession du père. En revanche, il existe une forte corrélation entre les prévalences de l'émaciation, du petit poids de naissance et de la malnutrition maternelle, particulièrement parmi les mères jeunes. Or, le BMI maternel est fortement associé au niveau économique des ménages : plus ce dernier est faible, plus le BMI moyen baisse et la prévalence de la malnutrition maternelle augmente. Cette association suggère que, lorsque les conditions économiques sont défavorables, les mères sont les premières à en subir les conséquences : elles prennent un emploi rémunéré, dépensent d'avantage d'énergie et maigrissent, y compris pendant la grossesse expliquant que le poids de naissance soit fortement corrélé au BMI maternel et au statut économique des ménages. Les mères ont alors moins de temps pour s'occuper de leurs enfants et participer aux campagnes de prévention des centres de soins et moins d'argent pour leur fournir une alimentation adaptée ; ce qui explique la forte prévalence d'émaciation parmi les enfants des mères travaillant à l'extérieur du domicile, ayant un BMI faible et issus des ménages les plus pauvres. Ainsi, entre 1986 et 1991, parmi les mères de moins de 30 ans ayant des enfants de moins de 2 ans, l'émaciation a été multipliée par 5, la malnutrition maternelle par 2 et le risque de petit poids de naissance par 3.

La taille pour l'âge des enfants est associée de façon positive à 3 facteurs indépendants les uns des autres : le niveau d'instruction de la mère, le niveau économique des ménages et la qualité de l'environnement familial. L'environnement a été évalué dans cette étude par l'adresse de la famille et la distance par rapport au centre-ville. En effet, certains quartiers de la périphérie de Brazzaville ont subi une dégradation très importante pendant la crise économique : voies impraticables, absence de ramassage des ordures, impossibilité d'accès à l'eau potable et à l'électricité des foyers...Or, ce facteur est fortement corrélé à la croissance staturale des enfants, sans modifier le BMI maternel ; cela suggère que la croissance des enfants est particulièrement sensible à l'environnement familial : améliorer les infrastructures, l'accès à

l'eau potable, à l'électricité... peut être un moyen de lutte efficace contre la malnutrition.

Il est également intéressant de remarquer que le niveau d'éducation des mères a une influence sur la croissance staturale, indépendamment du statut économique des ménages : une mère ayant fréquenté l'école saura mieux prendre soin de son enfant, même avec de pauvres ressources financières. Les études analysant les facteurs socio-économique impliqués dans la malnutrition infantile permettent de dégager des cibles pour les stratégies de lutte contre la malnutrition. Ainsi, les moyens à mettre en place et identifiés ici sont l'amélioration de l'environnement et des infrastructures locales, le soutien de la scolarisation des filles et de l'alphabétisation des femmes, l'augmentation de l'accès aux soins des enfants et des femmes enceintes.

Le rôle de l'instruction des femmes a été étudié en Inde (113) parmi des enfants sévèrement dénutris et leurs cas appariés. Les mères ont été interrogées et évaluées sur leur niveau de connaissance de la nutrition et des soins à apporter aux enfants. Le risque de malnutrition des enfants est 2,62 fois plus élevé parmi les femmes ayant très peu de connaissances nutritionnelles. De plus, ces mères d'enfants dénutris n'ont pas confiance dans la médecine et ne croient pas que les soins médicaux dispensés dans les centres de santé soient une réponse appropriée à la maladie de leur enfant. Parmi ces enfants atteints de malnutrition sévères, les filles sont 3,44 fois plus nombreuses ; ce qui souligne que les mères, s'appuyant sur les pratiques traditionnelles, favorisent leurs fils lors de la distribution alimentaire et des soins. Or, dans le groupe des enfants dénutris comme dans les groupe des enfants sains, le niveau d'accessibilité et de recours aux soins est identique : ce ne sont pas les facteurs économiques ou l'environnement familial qui expliquent la différence de prise en charge nutritionnelle des enfants mais le niveau d'instruction des femmes.

L'importance du très faible niveau de connaissances des mères est rapporté dans une étude de prévalence de la malnutrition menée par Sinnaeve et al (6), au Bénin. Parmi les mères d'enfants atteints de malnutrition, 35% d'entre elles ne sont pas conscientes de l'existence du problème nutritionnel de leur enfant. Parmi les mères ayant remarqué l'insuffisance de poids et de taille, seules 10,3% font le lien avec une cause alimentaire tandis que 39,7% rattache le problème à une maladie ou à une cause dentaire ; 13,2% incriminent la fatalité et 36,8% n'ont pas d'idée sur l'origine de la malnutrition. Dans cette enquête, peu de mères avaient été informées par le personnel de santé de l'état nutritionnel de leur enfant. Après cette

information, 33% d'entre elles n'ont entrepris aucune action pour améliorer l'état de santé de l'enfant, 19% ont donné des médicaments et 28% ont modifié l'alimentation mais seules 6,7% d'entre elles ont donné des repas spécifiques aux enfants malades ; enfin, 6,5% se sont tournées vers la médecine traditionnelle. Après le diagnostic de malnutrition, moins de la moitié des enfants (43,5%) a ensuite été suivie au centre de soins.

Cette enquête montre le rôle primordial des mères et de leurs connaissances dans le diagnostic, la prise en charge et le suivi de la malnutrition infantile.

Un essai prospectif randomisé a alors été conduit au Bangladesh (114) afin de tester l'efficacité d'une instruction intensive dispensée aux mères de 282 enfants modérément dénutris (P/A entre 60 et 75% de la moyenne des références NCHS) âgés de 6 à 24 mois. Trois groupes d'intervention ont été comparés : le premier groupe a reçu une formation diététique intensive deux fois par semaine pendant 3 mois ; les mères du deuxième groupe ont reçu la même formation tandis que leurs enfants ont perçu des compléments alimentaires ; enfin le troisième groupe a bénéficié des conseils nutritionnels habituels, donnés par les agents de santé locaux deux fois par mois pendant trois mois. Tous les enfants ont été suivis sur le plan anthropométrique pendant 6 mois. Après les trois mois d'intervention, une proportion significative des enfants des deux premiers groupes a présenté une amélioration du statut nutritionnel, passant de la malnutrition modérée à une malnutrition minime ou un statut anthropométrique normal : respectivement 37 et 47 % contre 18 % dans le troisième groupe ( $p < 0,001$ ). A la fin des six mois d'observation, les effets de l'instruction sont encore visibles et la part des enfants ayant corrigé leur statut nutritionnelle a augmenté dans les deux premiers groupes jusqu'à 59 et 86 %, contre seulement 30 % dans le troisième groupe ( $p < 0,0001$ ). Cet effet s'explique par la modification des pratiques alimentaires conformément aux notions enseignées : la fréquence des têtées et des repas solides apportés aux enfants a augmenté ainsi que la consommation de certains aliments diététiquement intéressants et jusque là délaissés (œufs, pommes de terre) et l'utilisation de plats séparés pour l'enfant. Dans les deux groupes ayant reçu une formation intensive, la capacité des mères à reconnaître la malnutrition atteint un taux de 99 % alors que ce taux n'était que de 15 % initialement et tandis que le groupe contrôle ne manifeste aucun progrès en ce domaine.

Les auteurs concluent qu'un enseignement adapté et intensif, même en l'absence de supplémentation alimentaires, permet d'améliorer significativement le statut nutritionnel des enfants et la reconnaissance par leur mères de la malnutrition ; la formation des femmes parvient également à modifier les comportements alimentaires inappropriés, ce qui sera bénéfique pour leur enfant dénutri mais aussi pour prévenir la malnutrition des enfants de la

fratrie.

A l'échelle nationale et internationale, les facteurs sociaux, démographiques et économiques des pays jouent également un rôle important dans la malnutrition infantile. Ces facteurs représentent les causes fondamentales et sous-jacentes décrites dans le modèle conceptuel de l'UNICEF et illustré par la figure 19.

Frongillo et al (52), ont étudié les données démographiques et socio-économiques disponibles pour 70 pays en développement et cherché à mettre en évidence les facteurs corrélés à la prévalence du retard statural et de la malnutrition aiguë. Pour cela, l'auteur a analysé, par pays et régions du globe (Afrique, Amérique latine et Asie), chacun des items contenus dans le modèle proposé par l'UNICEF en regard des statuts nutritionnels rapportés dans chaque pays.

Les résultats montrent que la prévalence de la malnutrition aiguë ( $P/T < -2$  DS) est plus élevée en Asie qu'en Afrique où elle est elle-même plus élevée qu'en Amérique latine. L'ordre de la prévalence du retard statural est différent puisque l'Asie reste la plus touchée, suivie de l'Amérique latine et enfin de l'Afrique. Cela suppose que les facteurs responsables de ces deux types de malnutrition sont différents à l'échelle nationale et internationale comme ils le sont à l'échelle individuelle.

Les raisons pour lesquelles l'Asie est la région la plus touchée par la malnutrition ne sont pas clairement élucidées. Il semble que les conditions d'hygiène y soient les plus défavorisées et que les pratiques de l'allaitement maternel les moins développées. Par ailleurs, la préférence des fils et la carence de soins et d'instruction apportés aux petites filles et aux femmes jouent probablement un rôle important dans la différence de prévalence de la malnutrition.

L'analyse multivariée des données montre alors que le retard statural est corrélé à la valeur du produit national brut (PNB), à l'insuffisance d'approvisionnement alimentaire, au taux d'alphabétisation des femmes (la prévalence du retard de croissance diminue quand le taux d'alphabétisation est élevé mais un taux bas n'a pas d'effet significatif sur la croissance) et enfin aux dépenses de santé des pays. En Afrique et en Asie, la prévalence du retard statural diminue quand les dépenses de santé augmentent mais paradoxalement, en Amérique latine, le retard de croissance augmente quand le budget attribué à la santé augmente.

L'hypothèse avancée par les auteurs pour expliquer cette contradiction est que le rapport coût/efficacité des mesures de santé entreprises est faible avec une distribution des ressources inadaptée : privilégier les services ou les régions où la situation est la pire et où peu d'amélioration sera réalisée malgré une dépense importante, au détriment des autres domaines

de santé qui se trouvent alors délaissés et dont le bilan se dégrade alors. L'autre hypothèse est qu'une évaluation plus adéquate des dépenses de santé est nécessaire, prenant en compte par exemple, les dépenses liées à l'organisation des services, à la logistique des soins apportés, à la formation des personnels, construction des centres de soins...

La malnutrition aiguë est significativement associée à la couverture vaccinale des enfants de moins de 1 an. L'émaciation est également corrélée à l'illettrisme des femmes mais dans ce cas, un faible taux d'alphabétisation augmente la prévalence de malnutrition aiguë tandis qu'un taux plus élevé n'a pas d'effet sur le statut nutritionnel. Enfin, l'approvisionnement alimentaire n'est un facteur de risque d'émaciation qu'en Asie.

D'après cette analyse statistique, les taux de malnutrition aiguë et chroniques sont différents d'une région du globe à une autre et d'un pays à l'autre au sein de ces régions ; cela sous-entend que des facteurs différents sont impliqués dans la genèse de la malnutrition. Ainsi, les politiques de santé publique à mettre en place doivent-elles être différentes selon les pays et surtout adaptées au type de malnutrition visée et aux facteurs socio-économiques spécifiquement identifiés au préalable comme responsables.

Par ailleurs, cette étude souligne que le rôle des facteurs nationaux et internationaux à l'origine de la malnutrition est au moins aussi important que les facteurs individuels et familiaux. Les interventions nutritionnelles locales pour lutter contre la malnutrition restent indispensables mais elles auront peu d'effet si aucune amélioration n'est réalisée à l'échelle nationale à propos de la disponibilité alimentaire, la scolarisation des filles, de la couverture vaccinale, de la croissance économique...

## 5) RÔLE DES INFECTIONS DANS LA CONSTITUTION DE LA MALNUTRITION

### **Physiopathologie de l'interaction infection-malnutrition**

Dans notre expérience au Bénin, tous les parents des enfants hospitalisés pour malnutrition aiguë sévère rapportaient un épisode infectieux, le plus souvent un épisode de diarrhée ou de fièvre, « déclencheur » de la malnutrition. C'est également ce qu'a observé Nevin S. Scrimshaw (115) dans les années 1950 avant de mener les premières études analysant l'effet des infections sur la croissance staturo-pondérale des enfants. Dans ces articles historiques, il montre que n'importe quelle pathologie infectieuse a un impact sur la croissance. La figure 24 illustre la perte de poids observée chez un même enfant après chaque épisode infectieux.

Figure 24 : Impact sur la croissance d'épisodes infectieux successifs chez un enfant du Guatemala (116)

QualiTree™ et al.  
Microorganisme 223 (non classé)  
est requis pour accéder cette image

Par ailleurs, d'autres études ont montré que des infections latentes ou infra-cliniques pouvaient également avoir un retentissement sur la croissance. Mata et al (117) ont réalisé chaque semaine un écouvillonnage rectal d'enfants à la recherche d'adénovirus et d'entérovirus. Les enfants ayant la fréquence la plus élevée de prélèvements positifs, le plus souvent en l'absence de manifestation clinique, ont une croissance pondérale significativement altérée (Figure 25).

Figure 25 : Effet sur la croissance de l'infection infra-clinique à entérovirus chez des enfants d'une zone rurale du Guatemala. Chaque courbe représente une fréquence de prélèvement positifs. A : fréquence la plus faible, C : fréquence la plus élevée (117).

QualiTree™ et al.  
Microorganisme 223 (non classé)  
est requis pour accéder cette image



De ces études, les auteurs ont conclu que la malnutrition infantile dans les pays en développement résultait d'un régime alimentaire insuffisant associé à des infections répétées, à un intervalle ne permettant pas de récupérer le déficit de gain de poids et de taille occasionné par l'épisode infectieux. En effet, le temps nécessaire pour cette récupération est en moyenne de 9 à 12 semaines (117), mais parfois beaucoup plus long comme l'illustre la figure suivante (Figure 26) : après un épisode de coqueluche, l'enfant met 39 semaines pour atteindre à nouveau son poids initial.

Figure 26 : Effet sur le poids d'une infection à *Bordetella pertussis*. La courbe supérieure en pointillés représente la courbe de croissance de la population étudiée (117).

Copyright © 2017, Elsevier Inc. Tous droits réservés.

Les mécanismes à travers lesquels l'infection altère le statut nutritionnel sont maintenant bien connus (118). Un catabolisme protéique intense a été mis en évidence par un déséquilibre azoté lors des accès fébriles. Cette balance azotée négative est due à une réduction des apports énergétiques mais surtout à une fuite urinaire causée par l'infection elle-même. Ce déséquilibre apparaît lorsque la fièvre débute mais il dure plusieurs jours ou semaines après la phase fébrile. Ce catabolisme est nettement corrélé à la perte de poids (118). Ce catabolisme protéique est associée à un anabolisme intense dirigé vers la synthèse des protéines de l'inflammation. Des besoins énergétiques supplémentaires sont également nécessaires au fonctionnement du système immunitaire. Or, les épisodes infectieux, y compris asymptomatiques ou après réalisation d'une vaccination à l'aide d'un microorganisme vivant

atténué, s'accompagnent tous d'une perte d'appétit et d'une diminution des apports énergétiques et protéiques. Les germes affectant le tube digestif causent de surcroît une malabsorption des macro et micronutriments. Les micronutriments comme le zinc ou le fer sont de plus détournés de leur utilisation dans la croissance cellulaire, au profit de la réponse immunitaire ou bien séquestrés dans le foie ou encore utilisés pour le métabolisme des germes eux-même.

Il semblerait d'après une étude physiologique (119) que les cytokines pro-inflammatoires synthétisées lors de la phase aiguë de l'infection aient un retentissement direct sur le remodelage osseux nécessaire lors de la croissance staturale.

Tous ces mécanismes suggèrent que seul un régime alimentaire adapté, compensant les pertes énergétiques et en macro et micronutriments, peut atténuer les effets de l'infection sur la croissance et permettre une récupération staturo-pondérale rapide après l'épisode infectieux. Or, cette condition est rarement remplie dans les pays en développement ; de plus la fréquence des infections y est élevée, ce qui explique l'impact majeur des infections sur le statut nutritionnel des enfants de ces régions, bien supérieur à celui observé dans les riches pays industrialisés.

Les perturbations métaboliques entraînées par l'infection sont résumées par la figure suivante. Ce schéma montre qu'en retour la malnutrition favorise la morbidité infectieuse, donnant lieu à un cercle vicieux.

Figure 27 : Relation entre l'infection et la malnutrition (120)

Qualité™ et/ou  
décompressé PDF (non autorisé)  
est requis pour visionner cette image.

Des études cliniques ont également évalué, à l'échelle d'une population, le retentissement des infections sur la croissance. Rowland et al (121) ont suivi de manière prospective pendant 2 ans une cohorte d'enfants d'une ville de Gambie et mesuré simultanément leur croissance

statur pondérale après chaque épisode infectieux et la morbidité infectieuse globale. L'analyse statistique multivariée a permis de mettre en évidence que les infections respiratoires basses et la diarrhée infléchissent significativement le gain de poids des enfants. Les infections bronchopulmonaires diminuent la croissance pondérale de 14,7g par jour, soit un effet 4 fois plus important que celui de la diarrhée. La croissance staturale n'est pas affectée par la morbidité infectieuse dans cette étude. La courbe de croissance du P/A de cette cohorte diffère significativement de la courbe de référence NCHS, notamment à partir de l'âge de 9 mois ; le P/A moyen se situe en dessous du 50<sup>ème</sup> percentile dès l'âge de 6 mois puis s'infléchit et enfin se stabilise entre le 10<sup>ème</sup> et le 20<sup>ème</sup> percentile. L'auteur estime alors, en tenant compte de la prévalence des infections dans la population et du déficit de gain de poids causé par ces infections, que les infections sont responsables d'environ 75% de l'écart observé entre la courbe de la cohorte étudiée et la courbe de références NCHS ; la diarrhée comptant pour la moitié du déficit pondéral et les infections bronchopulmonaires pour un quart.

Ainsi toutes les pathologies infectieuses sont capables d'entraîner un déficit de gain pondéral pendant la phase aiguë voire une perte de poids ; si elles se répètent à un intervalle trop rapproché pour permettre une récupération du statut nutritionnel antérieure, un retard statur pondéral peut apparaître.

Nous n'aborderont pas ici toutes les pathologies infectieuses pouvant retentir sur la croissance mais seulement celles particulières par leur prévalence élevée dans les pays en développement ou dont l'impact nutritionnel est débattu ou encore uniquement observé dans certaines régions.

La tuberculose a une incidence fréquente dans la plupart des pays en développement du fait de la présence de ses facteurs de risque comme la promiscuité et le niveau socio-économique défavorisé. De plus, son association au VIH en fait une pathologie particulièrement associée à la malnutrition infantile. Malheureusement le diagnostic mycobactériologique de certitude de la tuberculose nécessite le recours à des examens complémentaires rarement disponibles dans les pays du sud. Par ailleurs, une analyse (122) immunologique d'enfants hospitalisés pour malnutrition aiguë sévère a montré que sur les 28 enfants vaccinés antérieurement par le BCG, 21 présentaient une absence de réaction à la tuberculine et les 7 autres une induration inférieure à 4 millimètres de diamètre. L'intradermoréaction à la tuberculine est donc très peu sensible et est un piètre moyen diagnostique chez les enfants dénutris. Ainsi, la prévalence de la tuberculose parmi les enfants dénutris est-elle rarement étudiée.

L'un des rares articles sur le sujet (123), retrouve grâce à des prélèvements transbronchiques

que la tuberculose est responsable de 3% des pneumopathies chez des enfants hospitalisés pour malnutrition. Elle serait également plus fréquente parmi les enfants atteints de Kwashiorkor. Cependant, cette étude ne peut analyser le lien de causalité et déterminer si l'infection a causé la malnutrition observée chez les patients, ou si au contraire la malnutrition et le déficit immunitaire qui en résultent les a prédisposés à la maladie tuberculeuse. Les études de cohorte prospectives ont elles-même du mal à mettre en évidence un lien de causalité puisque la tuberculose est une maladie longtemps inapparente qui entraîne une détérioration de l'état nutritionnel avant que ses signes cliniques ne s'expriment.

En conséquence, si l'implication de cette pathologie dans la survenue de la malnutrition à l'échelle individuelle est difficile à évaluer, son rôle causal dans la prévalence de la malnutrition à l'échelle d'une population est encore moins bien connu.

### **Diarrhée et malnutrition**

La diarrhée provoque une perte pondérale rapide du fait de la perte de liquide associée aux matières fécales mais également du fait de l'hypercatabolisme de l'infection et de la malabsorption des macro et micronutriments alimentaires. De plus, les vomissements et l'anorexie provoqués par la diarrhée entraînent une diminution des apports énergétiques, protéiques, en sels minéraux et en vitamines.

Il a été montré (60) qu'en cas de diarrhée, les enfants diminuaient spontanément leurs apports alimentaires de 30% tandis que les apports en lait maternels ne changent pas ; ce qui explique en partie le rôle protecteur de l'allaitement maternel vis à vis de la dénutrition due à la diarrhée. De plus, dans de nombreuses régions, comme au Bénin, les mères cessent d'alimenter leurs enfants lors des épisodes de diarrhée, appliquant ainsi les croyances traditionnelles. Ces pratiques aggravent bien entendu l'impact négatif de la diarrhée sur le statut nutritionnel. Si les pertes de macro- et micronutriments dans les selles, associées à la diminution des apports alimentaires pendant l'épisode de diarrhée expliquent la perte pondérale observée chez les individus atteints, il n'est pas certain que cela suffissent à expliquer le retentissement au long court de la diarrhée sur le statut nutritionnel à l'échelle individuelle ni à l'échelle d'une population.

André Briend (124) a comparé la croissance d'enfants âgés de 6 à 35 mois au cours d'intervalles de 3 mois sans épisode de diarrhée et d'intervalles avec épisodes de diarrhée. Comme dans les autres études, le gain de poids et de taille est significativement réduit

pendant les périodes où un ou plusieurs épisodes de diarrhée ont eu lieu, comparativement aux intervalles sans diarrhée. Cependant, quand l'épisode de diarrhée survient au début de l'intervalle de 3 mois les auteurs ont observé un rattrapage pondéral au décours de l'épisode infectieux ; de ce fait, le déficit de poids et de taille n'est plus significatif quelques semaines plus tard. Ceci suggère, selon Briend, que l'impact négatif de la diarrhée sur la croissance n'est que transitoire et n'explique pas les prévalences élevées de malnutrition chronique des pays en développement.

Dans une revue de la littérature, Briend (125) montre que le lien de causalité entre la diarrhée et la malnutrition est loin d'être clairement établi et que les effets observés dans nombre d'études pourraient être interprétés comme une augmentation de la susceptibilité aux épisodes de diarrhée due à la malnutrition plutôt que le contraire. En effet, la plupart des articles mesurent la croissance au moment de l'infection diarrhéique, ce qui ne permet pas de déterminer si le statut nutritionnel était altéré préalablement ou bien si le déficit de croissance accompagne ou suit le début de la diarrhée. De plus, les études dont le suivi est trop court ne permettent pas de mettre en évidence la récupération nutritionnelle potentielle qui nécessite plusieurs semaines. Ces biais ont conduit à surestimer l'impact négatif de la diarrhée et à lui attribuer un effet sur la croissance au long terme. D'autre part, les résultats de ces études ne sont pas constants : les enquêtes utilisant un intervalle de temps plus long retrouvent un impact sur la croissance inférieur à celles utilisant des intervalles courts ; si le gain de poids est toujours affecté, un effet sur la croissance staturale n'est pas non plus constaté par toutes les analyses. Enfin, l'effet le plus marqué est observé sur le gain de poids, qui est en fait le facteur le plus sensible aux changements nutritionnels rapides mais peu d'études parviennent à mettre en évidence un déficit de poids ou de taille exprimé en poids pour l'âge, taille pour l'âge ou encore poids pour la taille. Pour l'auteur, les critères nécessaires pour prouver un lien de causalité ne sont pas remplis : il existe des ambiguïtés temporelles entre les événements diarrhée et déficit statural-pondéral, les résultats ne sont pas constants à travers les études, la force de l'association entre la diarrhée et le statut nutritionnel est faible puisque seuls les marqueurs les plus sensibles aux variations sont altérés (gain de poids et de taille) ; enfin, les effets observés sont biologiquement plausibles mais le rattrapage nutritionnel l'est aussi et n'est pas étudié.

L'auteur conclue de cette revue que le déficit pondéral observé est en majeure partie dû aux mouvements d'eau et que tant que la diarrhée n'aura pas été définitivement identifiée comme

un facteur causal d'un déficit de la croissance staturo-pondéral, alors les stratégies de lutte contre la malnutrition devraient avant tout améliorer les apports alimentaires des enfants plutôt que tenter de diminuer l'incidence de la diarrhée. Il rapporte enfin que les programmes de contrôle de la diarrhée (126) déjà mis en place ont eu pour effet de diminuer la mortalité infantile des zones concernées mais se sont montrées inefficaces pour réduire la prévalence de la malnutrition.

Malgré ce débat, différentes approches thérapeutiques de la diarrhée ont été tentées. Ainsi, Hoare S (127) a montré que des apports diététiques hypercaloriques (150 kcal/kg/j) et hyperprotidiques (4 g/kg/j) débutés après quelques heures seulement de réhydratation orale permettaient une récupération du poids initial 3,5 fois plus rapide qu'un apport énergétique à distance de l'épisode de diarrhée (14 jours). Dans le groupe précocement supplémenté, l'auteur a observé la persistance de selles liquides et de vomissements pendant une durée plus longue que dans le groupe supplémenté, ce qui explique probablement que le gain de poids moyen est plus élevé dans le groupe tardivement supplémenté (6,5g/kg/j contre 4,6 g/kg/j). Cet essai a obtenu des résultats satisfaisants sur la croissance grâce à des apports diététiques bien supérieurs à ceux des régimes habituels (100% de protéines supplémentaires et 50% d'énergie en plus) et aux apports de base recommandés.

L'importance des régimes alimentaires est également soulignée par Lutter et al (128) parmi des enfants colombiens participant à un essai de supplémentation diététique depuis la naissance et jusqu'à 3 ans. Les deux groupes ont expérimenté le même nombre d'épisodes de diarrhée et une durée de la maladie similaire. Pourtant, les individus « contrôles » ont un déficit statural à l'âge de 3 ans, alors que les enfants ayant bénéficié de la distribution de compléments alimentaires n'ont pas subi l'effet négatif de la diarrhée. Lorsqu'il compare les enfants des deux groupes qui ont eu le moins d'épisodes de diarrhée en 3 ans, leur taille finale est identique, soulignant ainsi le rôle prépondérant de la diarrhée dans le retard statural. Par ailleurs, la morbidité de la diarrhée ayant été identique dans les deux groupes, l'auteur conclue que la malnutrition est bien une conséquence de la diarrhée et non qu'un statut nutritionnel médiocre prédispose aux épisodes de diarrhée.

### **Rougeole et malnutrition**

Les études montrant l'impact négatif de la rougeole sur le statut nutritionnel des enfants datent des années 1970-1980. L'étude communautaire menée par Smedman et al (129) en

Guinée était initialement une enquête nutritionnelle qui étudiait la prévalence de la malnutrition d'une zone rurale lorsqu'une épidémie de rougeole est survenue. L'analyse des données anthropométriques obtenues avant et plusieurs mois après le début de l'épidémie a permis à l'auteur de montrer que la vitesse de croissance des enfants ayant contracté la rougeole était inférieure à celles des enfants non infectés par le virus. Par ailleurs, il a également constaté que la morbidité et la mortalité virale a été plus élevée parmi les enfants préalablement malnutris.

La relation entre la rougeole et la malnutrition dessine donc également un cercle vicieux : la rougeole a un impact négatif sur la croissance et favorise la malnutrition infantile, qui à son tour potentialise la morbidité et la mortalité infectieuse.

Bhaskaram et al (130), font les mêmes constatations lors du suivi d'enfants hospitalisés pour rougeole : leur gain pondéral est significativement diminué au cours des 6 mois qui suivent l'hospitalisation. L'auteur fait le lien entre ce déficit pondéral et le risque accru, manifesté par 23% des enfants, d'infections respiratoires et intestinales à répétition durant la même période. La rougeole, en augmentant la susceptibilité aux pathologies infectieuses, provoquerait la malnutrition.

Dans une revue de la littérature plus récente, Bhaskaram P (131), rapporte que l'impact négatif de la rougeole sur le statut nutritionnel a été observé chez des enfants préalablement dénutris mais également chez des enfants sains. Cependant, la malnutrition aiguë sévère de type marasme ou Kwashiorkor n'a été observé au décours de l'infection virale que parmi les individus atteints initialement de malnutrition modérée. Ainsi, la prévalence de la malnutrition aiguë sévère de type marasme ou Kwashiorkor post-rougeole s'élève à 3 à 4%. Par ailleurs, les données répertoriées montrent que la vaccination anti-rougeole est efficace et sans effet secondaire chez les enfants malnutris. La malnutrition ne contre-indique pas la vaccination qui reste le meilleur moyen de prévenir l'infection par rougeole et ses complications infectieuses et nutritionnelles.

Or, Chowdhury F et al (132), rapportent que les enfants ne bénéficiant pas de la vaccination contre la rougeole, pourtant gratuitement distribuée au Bangladesh, sont les enfants ayant un statut nutritionnel déficitaire, vivant dans les conditions socio-économiques les plus défavorisées et de mères illettrées, c'est à dire les enfants déjà les plus à risque de malnutrition.

## **VIH et malnutrition**

La croissance staturo-pondérale des enfants infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est affectée à la fois par l'infection elle-même et par le retentissement des infections secondaires : diarrhées chroniques, infections respiratoires, tuberculose, infections opportunistes... De plus, les ingestats alimentaires de ces malades sont souvent réduits, participant au déficit staturo-pondéral observé.

La croissance des enfants nés de mères infectées par le VIH (VIH +) a été étudiée en Europe (133) depuis plus de 10 ans, permettant d'en identifier les principales caractéristiques dans les pays industrialisés, indépendamment des problèmes de sécurité alimentaire. L'étude du collectif européen montre ainsi que les enfants nés de mère VIH + mais eux-même non infectés par le virus ont une croissance identique à celle de la population générale. L'exposition in utero au virus maternel puis le traitement prophylactique anti-rétroviral ne semblent pas avoir d'impact négatif sur la croissance.

Les enfants VIH + ont au contraire une vitesse de croissance staturo-pondérale inférieure à celle des enfants séronégatifs (VIH -) et de la population générale. Ainsi, le poids de naissance est identique dans les deux groupes puis la différence de statut nutritionnel apparaît et augmente progressivement avec l'âge ; elle devient significative à partir de 2 ans pour la taille et de 4 ans pour le poids. A l'âge de 10 ans, les sujets VIH + pèsent en moyenne 7 kg de moins et mesurent 7,5 cm de moins que les enfants VIH -, soit une différence de 22% et 5,6% respectivement. La sévérité clinique de la maladie a également un impact sur la croissance ; si la taille des enfants asymptomatique est similaire à celles des enfants modérément symptomatiques (stade A et B), leur croissance pondérale est en revanche inférieure. Les valeurs anthropométriques et la vitesse de croissance des enfants sévèrement atteints (stade C) sont significativement diminuées par rapport à celles des enfants peu ou pas symptomatiques. Ceci montre que l'impact du VIH affecte la croissance proportionnellement au degré de sévérité clinique de la maladie.

Le traitement anti-rétroviral semble améliorer la croissance des enfants puisque les enfants nés avant l'utilisation de ces traitements (1988) ont un risque bien plus élevé d'avoir une taille inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile que les enfants nés après 1994 et l'utilisation des thérapies combinées. De plus, après instauration d'une bi ou tri-thérapie,



on observe une accélération de la vitesses de croissance et un rattrapage staturo-pondéral d'environ 1 DS dans les deux ans suivants, et ce indépendamment du statut immunologique et de la sévérité clinique de la maladie. Il semble donc que le virus lui-même ait un impact négatif sur la croissance puisque diminuer sa répllication entraîne une amélioration du statut nutritionnel.

Plusieurs équipes (134, 135) se sont alors interrogées sur l'impact du VIH sur la malnutrition infantile dans les pays en développement, où l'incidence du virus est en constante augmentation. Le statut VIH a été recherché chez tous les enfants hospitalisés pour malnutrition aiguë sévère d'un hôpital du Burkina Faso (135). Les enfants de moins de 12 mois, chez lesquels on peut encore trouver des anticorps anti-VIH d'origine maternelle, ont été exclus de l'étude pour ne pas surestimer la prévalence du VIH. Ainsi, la prévalence virale est évaluée à 13,8% des enfants de 1 à 4 ans atteints de malnutrition sévère. Il s'agit dans 95,8% du VIH-1 et aucun individu co-infecté par le VIH-1 et le VIH-2 n'a été identifié. La prévalence est plus élevée parmi les enfants habitant une zone urbaine (16,6%) que parmi les patients venant de la campagne environnante (7,9%). Le type de malnutrition associée au VIH est préférentiellement la forme marasmique, dans 79% des cas contre 12,5% de Kwashiorkor ; les sujets séronégatifs ont un marasme dans 53% des cas et un Kwashiorkor dans 15%. Les valeurs anthropométriques sont significativement plus basses dans cette étude parmi les enfants VIH + qui ont un P/A inférieur à 60% de la médiane NCHS dans 85% des cas, contre 45% chez les sujets séronégatifs, alors plus souvent hospitalisés devant la présence d'oedèmes.

La présentation clinique de ces enfants ne diffère que très peu de celle du reste de la cohorte. Les enfants VIH + présentent à l'admission autant d'infections respiratoires, de diarrhées, de fièvre prolongée, d'anémie et d'hépto-splénomégalie que les autres enfants sévèrement malnutris. Cependant, ils présentent d'avantage de candidose buccale, de polyadénopathie et de lésions cutanées. Quand ces 3 symptômes sont réunis chez un même patient, la valeur prédictive positive du VIH atteint 82%. L'analyse multivariée retrouve que les signes cliniques indépendants devant faire évoquer le VIH chez un enfant sont la candidose buccale, le marasme et la polyadénopathie. D'autres enquêtes similaires réalisées en Afrique subsaharienne retrouvent également les bactériémies sévères et la tuberculose comme étant plus fréquemment associées au VIH. Enfin, le VIH est associé à un taux de mortalité et d'échec du traitement diététique bien supérieur à celui des enfants séronégatifs. La mortalité des patients

séropositifs durant le séjour à l'hôpital d'un mois environ est de 38,4% contre 32% chez les séronégatifs ( $p < 0,001$ ) et le taux d'échec de 43,8% contre 4,5% respectivement. Si l'on considère que les enfants n'ayant pas répondu au traitement de la malnutrition vont mourir à la sortie de l'hôpital, alors le taux de décès chez les enfants VIH + sévèrement dénutris s'élève à 92%.

La malnutrition correspondrait donc à un stade tardif de l'évolution de la maladie virale. C'est ce que montre également l'étude de Walker et al (136). Dans cette enquête de surveillance d'une cohorte d'enfants infectés par le VIH en Zambie montre que la malnutrition clinique est un facteur prédictif de mortalité à court terme, indépendant du degré d'immunosuppression due au virus lui-même (taux de  $CD_4$ ). Une étude immunologique (51) a été menée sur une cohorte d'enfants hospitalisés pour malnutrition aiguë sévère en Uganda, parmi lesquels 40% ont été diagnostiqués séropositifs pour le VIH. Comme attendu, les enfants VIH + ont des taux significativement plus bas de leucocytes, lymphocytes et du ratio  $CD_4/CD_8$ . Mais il est intéressant de noter que les enfants dénutris séronégatifs ont également un certain degré d'immunodéficience due à une réduction de leurs fonctions hématopoïétiques : 31% d'entre eux ont des taux de lymphocytes  $CD_4$  inférieurs à 25% et 11% des taux inférieurs à 15%, ce qui correspond à un déficit sévère. D'autre part, les enfants séropositifs et séronégatifs atteints de marasme présentent des taux de polynucléaires neutrophiles, monocytes, lymphocytes totaux et lymphocytes  $CD_4$  significativement plus bas que les patients souffrant d'une forme oedémateuse de malnutrition ; ce qui suggère que l'apparition des oedèmes lors de la malnutrition nécessite un certain degré d'immunocompétence.

Il est intéressant pour les médecins des pays en développement de noter que lorsque la prévalence globale du VIH dans la population est de l'ordre de 1%, plus de 10% des enfants atteints de malnutrition sévère le sont du fait d'une infection par le VIH. Cependant, les signes cliniques et biologiques hématologiques manquent de spécificité et ne permettent pas de dépister les enfants à risque. Certaines équipes (51) recommandent alors de réaliser une sérologie VIH à tous les enfants hospitalisés pour malnutrition aiguë. En effet, la prise en charge de ces enfants diffère du fait du risque majeur d'échec thérapeutique et de décès ; les parents devront en être informés rapidement, les traitements de la malnutrition, et ceux du VIH lorsqu'ils sont disponibles, étant très coûteux afin de leur éviter des dépenses « inutiles ». D'autre part, il est nécessaire de rechercher une infection à VIH chez les mères des enfants VIH + afin de les orienter médicalement et les conseiller quant aux grossesses

futures.

L'enquête de Prazuck au Burkina Faso (135) retrouve une transmission virale verticale (mère-enfant) dans 77% des cas seulement ; dans 12,5% des cas une transfusion sanguine est incriminée et dans 10,4% des cas seuls des antécédents d'injections répétées sont retrouvés comme pouvant expliquer l'infection VIH. Environ 30% des contaminations virales seraient alors « facilement » évitables par une amélioration des règles d'hygiène et de transfusion et l'utilisation de matériel correctement stérilisé.

### **Paludisme et malnutrition**

Le paludisme et la malnutrition sont à eux deux les principaux responsables de la morbidité et de la mortalité infantiles observées dans les pays tropicaux ; cependant la relation entre ces deux pathologies n'est pas clairement élucidée.

Il a été établi que, comme tout épisode infectieux, un accès palustre pouvait entraîner une perte rapide de poids ; mais son rôle dans le retard staturo-pondéral au long cours reste incertain. D'autre part, le sens de la relation de cause à effet est là encore ambigu : le paludisme est-il responsable de la malnutrition ou bien la malnutrition expose-t-elle au risque d'accès palustre et aux formes sévères de paludisme ? Plus probablement ces deux assertions sont également vraies et ces deux pathologies sont impliquées dans un cercle vicieux créant un auto-entretien de la malnutrition infantile.

Les études transversales comme celle que Friedman et al ont menée au Kenya (137) montrent bien que le paludisme est significativement associé à la malnutrition : les enfants ayant un retard statural ( $T/A < -2DS$ ) expérimentent davantage d'accès palustres (OR 1,77), ont une parasitémie plus élevée ( $p < 0,0001$ ) et sont plus souvent atteints d'anémie sévère d'origine parasitaire ( $p < 0,0001$ ). Mais ces analyses transversales ne permettent pas d'établir un lien de causalité. En revanche, les études prospectives qui peuvent établir un tel lien ont des résultats rapportés dans la littérature inconstants.

L'étude conduite au Kenya par Nyakeriga et al (138) a suivi pendant deux ans une cohorte d'enfants de moins de 8 ans : chaque semaine, des visites à domicile ont permis de relever chaque épisode infectieux et de réaliser un frottis sanguin et une goutte épaisse à la recherche du Plasmodium lors de chaque épisode fébrile. Parallèlement, un suivi anthropométrique a été réalisé tous les 6 mois. Les auteurs ont cherché à déterminer si l'incidence du plasmodium pendant un intervalle de 6 mois était corrélée au statut nutritionnel à la fin de cet intervalle.

Les résultats globaux ne retrouvent pas de corrélation entre l'incidence du paludisme en terme de nombre d'accès palustres ni de densité de parasitémie et les valeurs anthropométriques subséquentes. Cependant, l'analyse par classe d'âge permet de mettre en évidence parmi les enfants de moins de 2 ans, un risque significatif d'insuffisance pondérale ( $P/A < -2DS$ ) et staturale ( $T/A < -2DS$ ) lorsque l'incidence du plasmodium a été élevée dans les 6 mois précédents. L'analyse multivariée montre que l'âge est un facteur indépendant de la morbidité palustre : l'effet observé n'est pas le reflet d'une faible morbidité du plasmodium chez les enfants les plus âgés mais bien d'un impact nutritionnel du paludisme supérieur chez les enfants de moins de 2 ans.

Ainsi, le paludisme semble être un facteur étiologique de la malnutrition, uniquement chez les enfants les plus jeunes. Les auteurs expliquent le rôle de la classe d'âge sur l'impact nutritionnel du paludisme par le développement progressif d'une immunité acquise envers les plasmodium dans les premières années de la vie : l'impact diminue au fur et à mesure que les enfants acquièrent une immunité anti-palustre.

De plus, certains ont avancé (139) que le déficit pondéral associé au paludisme était en partie dû à l'hypercatabolisme lié à la réaction inflammatoire et à la synthèse de cytokines comme le tumor necrosis factor (TNF). Nyakeriga (138) fait alors l'hypothèse que les mécanismes de défense immunitaires évoluent avec l'âge et qu'il est possible que l'immunité des plus jeunes stimule préférentiellement l'utilisation du TNF.

L'âge des sujets étudiés est donc un facteur confondant de ces études ; cela pourrait en partie expliquer les résultats inconstants des études prospectives de la littérature. Un autre facteur confondant analysé ici est la proportion dans la cohorte d'individus porteurs d'une hémoglobinopathie protectrice vis à vis de l'infection palustre, comme l' $\alpha$ -thalassmie ou le trait drépanocytaire à l'état hétérozygote (statut A/S). Par ailleurs, l'auteur émet également l'hypothèse que la surveillance rapprochée des enfants a conduit à un traitement plus rapide de chaque accès palustre et les conseils nutritionnels donnés à une modification des pratiques alimentaires, réduisant alors la capacité de l'étude à détecter l'impact nutritionnel du paludisme. Enfin, une étude du même type au Soudan (140) a pu mettre en évidence le rôle du *Plasmodium vivax* dans la constitution d'une insuffisance pondérale mais pas celui de *P falciparum*.

Les essais randomisés de contrôle du paludisme ont essentiellement étudié l'effet sur la mortalité des mesures chimioprophylactiques ou mécaniques comme la mise en place de moustiquaires imprégnées d'insecticide autour du lit et des fenêtres. Un tel essai mené en Gambie (141) a ainsi montré une diminution de 33% de la mortalité globale des moins de 5

ans en associant ces deux mesures ; or la réduction concomittante de l'incidence palustre ne suffit pas à expliquer un tel effet sur la mortalité. D'autres essais ont alors analysé l'effet de la diminution de l'incidence de la transmission parasitaire sur le statut nutritionnel des enfants. Plusieurs d'entre eux parviennent à montrer un impact positif de ces mesures comme celui de Ter Kuile et al au Kenya (142). L'utilisation de moustiquaires imprégnées a montré une diminution d'au moins 15% de l'incidence des accès palustres, une augmentation de 0,5 g/dl du taux d'hémoglobine, une réduction des accès sévères et de la parasitémie. Quant au statut nutritionnel, l'impact positif concerne le poids pour l'âge moyen qui est de -0,96 DS dans le groupe « moustiquaires » contre -1,12 DS dans le groupe contrôle ( $p < 0,05$ ) et le MUAC pour l'âge moyen qui est alors respectivement de -1,05 DS contre -1,25 DS ( $p = 0,008$ ). Aucune différence significative de taille pour l'âge ou de poids pour la taille n'a été observée. D'autres essais du même types n'ont cependant pas réussi à mettre en évidence d'impact positif de la diminution de la transmission palustre sur le statut anthropométrique des enfants. Ces résultats inconstants peuvent-être expliqués par des facteurs confondants comme l'âge des sujets étudiés, le niveau de transmission palustre des régions étudiées qui intervient également dans la rapidité de l'acquisition de l'immunité contre les Plasmodium, la saison durant laquelle se déroule l'étude et l'observance et l'efficacité des mesures de prévention prescrites.

Ainsi, si certains essais ne parviennent pas à mettre en évidence d'amélioration du statut nutritionnel en tentant de diminuer la transmission palustre, c'est que nombre d'essais n'obtiennent pas d'effet protecteur vis à vis du paludisme par la mise en place de moustiquaires. Le large essai randomisé mené par l'OMS (143) dans une région de haute transmission palustre n'a retrouvé un effet protecteur en terme d'incidence palustre que parmi les enfants de moins de 12 mois ; aucune différence de mortalité n'a été observée entre les deux groupes.

En conclusion, des essais ultérieurs sont encore nécessaires pour prouver que le paludisme est l'un des facteurs étiologiques de la malnutrition. Si un tel lien était prouvé, il deviendrait indispensable de renforcer encore l'efficacité des stratégies de lutte contre le paludisme, par exemple en distribuant de manière plus large les traitements à base d'artémisinine dont la disponibilité est encore insuffisante.

## Malnutrition et parasitose digestive

Le poids global représenté par les principales nématodoses intestinales : ankylostomiase (due à *Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus*), ascarirose (due à *Ascaris lumbricoides*) et trichcéphalose (due à *Trichuris trichiura*), est estimé à 39 millions « d'années de vie ajustées sur l'incapacité (DALY) ». Cette unité de mesure, élaborée conjointement par l'OMS, la Banque mondiale et l'Université de Harvard, évalue la charge globale d'une maladie en rapprochant, d'une part, les années de *vie potentielle* perdues par suite d'un décès prématuré dû à la maladie et, d'autre part, les années de *vie productive* perdues du fait de l'incapacité résultant de la maladie. Pour comparaison, le paludisme a un impact estimé à 35,7 millions de DALY. Si ce fardeau est si important, c'est que ces parasites sont impliqués par de nombreux auteurs (144) depuis les années 1970 dans la genèse de la malnutrition des enfants et des adultes, la prévalence élevée de l'anémie, la réduction des activités physiques, la diminution des performances scolaires et la faible productivité professionnelle des adultes.

L'anorexie et la réduction subséquente des apports énergétiques, protéiques, sels minéraux et vitamines est l'un des principaux mécanismes physiologiques par lesquels ces parasites intestinaux induisent une malnutrition aiguë et chronique. De plus, les atteintes digestives entraînent diarrhée, syndrome dysentérique, vomissements, malabsorption voire des complications chirurgicales. Par ailleurs, les nématodes hématophages (ankylostomes) et les hémorragies liées aux lésions pariétales intestinales provoquent une anémie et une carence martiale. Il a été montré (145) que l'infection parasitaire des femmes enceintes par ces nématodoses et les bilharzioses était responsable de naissances prématurées, de petits poids de naissance et de retard de croissance intra-utérin ; ces facteurs contribuant pour une large part de la malnutrition infantile.

Les enquêtes de prévalence montrent effectivement que la prévalence de ces infections est élevée parmi les enfants d'âge scolaire et préscolaire. L'étude de Ulukanligil et al (146) a été conduite en Turquie parmi des enfants issus soit d'un milieu socio-économique urbain favorisé soit d'un bidonville. A la fois la prévalence et l'intensité de l'infection à *Ascaris* et *Trichuris* sont significativement plus élevées parmi les enfants issus des bidonvilles ; ainsi 62% d'entre eux sont porteurs de parasites contre 39% des enfants issus de milieux favorisés. La prévalence des *Ascaris* est de 45,8% et celle de *Trichuris* de 21,8% parmi les sujets pauvres. L'infection est significativement plus fréquente et plus intense chez les enfants atteints de malnutrition chronique ( $p < 0,005$ ) quelles que soient leurs conditions de vie.

Des résultats similaires, établissant une corrélation entre la malnutrition et la prévalence élevée de parasitose digestive, sont également retrouvés par une étude transversale conduite au Nicaragua (147) parmi 961 enfants âgés de 0 à 10 ans. La prévalence des nématodoses est alors la plus élevée chez les enfants de moins de deux ans ayant un retard statural ( $T/A < -2$  DS) et chez les enfants plus âgés présentant un retard pondéral ( $P/A < -2$  DS). La fréquence de l'infection parasitaire est également corrélée au retard psycho-moteur évalué selon des test de performance Denver II ( $p=0003$ ).

Du fait de la conception de ces études transversales, le lien de causalité ne peut être établi ; c'est pourquoi de nombreux essais randomisés, contrôlés et en double aveugle, de traitement anti-parasitaires ont été conduits dans les pays en développement. L'un de ces essais (148) a mesuré l'efficacité parasitologique d'une dose unique d'albendazole (600mg) mais également l'impact du déparasitage sur la croissance staturo-pondérale, l'appétit et les capacités physiques des enfants d'âge scolaire (5 à 10 ans), évalués 4 mois après la prise du traitement. L'échantillon est restreint à 53 sujets mais tous ont des parasitologies des selles initiales positives à *Ascaris lombricoides* et/ou *Ankylostomes* et/ou *Trichuris trichiura*. Le traitement par albendazole a été efficace en terme de réduction de la charge parasitaire puisque cette diminution atteint 81% pour les œufs d'*Ankylostomes*, 99% pour les œufs d'*Ascaris*, mais seulement 39% pour les œufs de *Trichuris*. La plupart des enfants traités gardent ou ont à nouveau des prélèvements fécaux positifs (44% à *Ankylostomes*, 18% à *Ascaris* et 85% à *Trichuris*) mais la densité parasitaire est bien moindre. Aucun effet parasitologique n'a été observé dans le groupe placebo. Les sujets ayant été traités ont grossi de 1kg de plus que dans le groupe placebo (167% de gain supplémentaire,  $p=0,0002$ ) et ont grandi de 0,6 cm de plus (43% de gain supplémentaire,  $p=0,0002$ ) ; le MUAC a augmenté de 0,3 cm supplémentaire et la mesure des plis cutanés a également été significativement améliorée dans le groupe traité. D'autre part, la capacité à l'effort et l'appétit ont été favorisés par le traitement. En revanche la prévalence de l'anémie n'a que très peu diminué sous l'influence du traitement. L'analyse multivariée montre que la prise de poids est la plus élevée parmi les enfants ayant la réduction de la densité parasitaire la plus marquée, l'élévation de l'hémoglobininémie la plus forte et l'amélioration de l'appétit la plus grande. Cet essai démontre donc, sur un petit nombre d'enfants cependant, un impact positif du déparasitage sur la croissance staturo-pondérale.

Un essai plus large (149) conduit au Zanzibar sur 3000 enfants suivis pendant un an, rapporte des résultats significatifs et positifs sur le statut nutritionnel. Mais l'augmentation des valeurs anthropométrique est de faible amplitude. Cependant, l'analyse a pour avantage de démontrer

une relation dose-effet puisque les enfants déparasités trois fois par an ont un gain de taille supérieur à celui des enfants traités deux fois par an. Ainsi les sujets traités deux fois gagnent 270 g ( $p < 0,05$ ) et 0,13 cm ( $p = 0,2$ ) de plus et les enfants traités trois fois 200 g ( $p = 0,07$ ) et 0,3 cm ( $p < 0,01$ ) de plus que les enfants du groupe placebo. L'effet est plus marqué parmi les enfants ayant initialement une taille pour l'âge plus élevée tandis qu'aucun effet n'a été observé parmi les enfants âgés de plus de 10 ans. Les auteurs concluent que le déparasitage favorise la croissance des enfants les plus jeunes et les moins dénutris.

D'autres essais ne parviennent pas à mettre en évidence un impact du déparasitage sur le statut nutritionnel, malgré une efficacité biologique parasitologique, comme ceux de Rousham et al (150) et de Northrop-Clewes et al (151) tous deux menés au Bangladesh.

Hall et al (73) avancent l'hypothèse que le déparasitage seul ne peut avoir d'effet immédiat sur la croissance staturale-pondérale si les carences protéino-énergétiques et en micronutriments entraînées par les helminthiases digestives persistent. Un essai mené en Tanzanie (102) a donc évalué l'effet du déparasitage seul comparativement à trois groupes recevant respectivement de la vitamine A ou du fer ou les deux micronutriments. A trois mois du traitement, le traitement antiparasitaire seul augmente significativement le poids de 200 g et l'hémoglobine de 0,36 g/dl ; de même les groupes recevant soit du fer soit de la vitamine A présentent une amélioration significative de ces paramètres. Mais l'effet le plus marqué apparaît dans le groupe supplémenté par les deux micronutriments dans lequel l'hémoglobine augmente de 2,21g/dl en moyenne ( $p < 0,0001$ ), le gain de poids s'élève à 900 g et de taille à 0,4 cm en trois mois seulement ( $p < 0,0001$ ). Il semble alors que associer deux types d'interventions, diététique et anti-parasitaire, potentialise leurs effets respectifs. De tels résultats ne sont pourtant pas retrouvés par un essai sur 570 enfants en Afrique du Sud (152), comparant 6 groupes recevant soit une supplémentation en différents micronutriments soit de l'albendazole soit les deux. Aucun effet significatif n'a été observé sur les valeurs anthropométriques dans les 6 groupes. Les auteurs expliquent le manque de résultats par la faible prévalence initiale de parasitose digestive comme de retard statural, masquant un éventuel effet.

Pour prouver le rôle étiologique des parasites digestifs dans la constitution de la malnutrition, d'autres essais sont donc nécessaires. Si la démonstration était faite de l'efficacité de l'association du déparasitage régulier avec la supplémentation en micronutriments, des stratégies de traitements communs devraient être envisagées, notamment par la distribution à l'école des deux traitements à intervalle réguliers. L'avantage des traitements anti-parasitaires



est que leur posologie est, dans la majorité des cas, indépendante du poids et de l'âge et qu'une dose unique suffit ; leur distribution à large échelle par des professeurs ou un agent de santé à l'école est donc réalisable sans grande difficulté et permettrait d'atteindre une grande partie de la population.

On peut conclure de l'analyse des divers facteurs de risque jusque là identifiés que la constitution de la malnutrition tant aiguë que chronique est un phénomène complexe et multifactoriel encore insuffisamment connu. Le retard statural ne fait pas intervenir les mêmes mécanismes que le retard pondéral ou encore que l'émaciation. Certains facteurs ont un impact sur le développement staturo-pondéral maintenant clairement établi ; ainsi les pratiques et régimes alimentaires, les facteurs maternels et le retard de croissance intra-utérin ou encore les conditions socio-économiques défavorables ont un rôle négatif indéniable. En revanche, l'impact de la morbidité infectieuse est plus controversé.

Le retard de croissance est un processus cumulatif qui débute très tôt dans l'enfance. On peut alors se demander si un rattrapage de croissance est possible après l'exposition à des conditions défavorables ou un phénomène aigu comme une famine ; ou bien une altération de la croissance dans l'enfance est-elle irrémédiable et définitive ?

Golden (153) tente de répondre à cette question. Le suivi d'enfants après traitement de la malnutrition retrouve des résultats contradictoires : l'expérience menée en Ouganda en 1965 constate qu'à 6 ans puis 10 ans après la fin du traitement, la majorité des patients traités restent trop petits pour leur âge. D'autres études au contraire rapportent une récupération staturale non négligeable. Par ailleurs, Golden cite les exemples de récupération parfois spectaculaires observées chez des enfants adoptés ou migrants lorsqu'ils changent d'environnement. D'après les données historiques, les esclaves africains adolescents, malgré des travaux pénibles et des conditions sanitaires précaires, ont nettement grandis une fois sur le sol américain du fait de modification du régime alimentaire : ceux recevant, même rarement, de la viande ont rattrapé une taille identique à celle de leur contemporains américains. Enfin, l'observation d'un rattrapage statural survenant chez des enfants traités pour des pathologies chroniques comme la maladie coeliaque ou l'insuffisance rénale fait penser à l'auteur qu'une récupération est possible mais qu'elle n'est pas observée dans les

pays en développement le plus souvent du fait de la persistance de conditions défavorables.

Les études montrent que les enfants souffrant d'un retard statural ont également un retard globalement équivalent de maturation osseuse, évaluée radiologiquement par l'âge osseux. Ainsi, le potentiel de croissance n'est pas atteint et une récupération serait possible. D'autre part, dans certaines populations, il a été observé que les enfants prépubères avaient un retard statural plus important que les adolescents et que les jeunes adultes une fois la taille finale atteinte. Un rattrapage de croissance s'effectue donc lors de la puberté ; or, le plus souvent la puberté survient plus tardivement que dans les populations des pays industrialisés et la vitesse de croissance reste élevée plus tardivement, au delà de 17-18 ans. C'est ce qui est observé au Kenya (153) : les enfants dénutris ont avant la puberté une taille pour l'âge moyenne à -1,7 DS par rapport aux enfants sains ; après 16 ans, la taille des adolescents dénutris a rejoint la moyenne des enfants sains. Il existe donc des mécanismes d'adaptation dans les pays en développement qui, en retardant la puberté, favorisent la croissance et permettent un certain degré de rattrapage statural.

Golden conclue de toutes ces observations qu'un rattrapage statural est possible après un phénomène aigu comme après une longue période d'exposition à des conditions défavorables. Si ce rattrapage n'est pas couramment observé, c'est que les conditions nutritionnelles et environnementales nécessaires ne sont pas réunies. Cependant, il ajoute que ces conditions doivent se maintenir sur plusieurs générations d'individus avant que la croissance staturale soit identique à celle des pays en développement puisque la petite taille maternelle prédispose les enfants au retard statural, y compris lorsque leur poids et taille de naissance ne sont pas déficitaires.

Il explique ce phénomène à la fois par de pauvres échanges transplacentaires mais également par un phénomène d'empreinte génétiques. Des expériences menées sur des rats ont montré que les animaux subissant un régime pauvre en énergie et protéines avaient des enfants significativement plus petits et légers que les rats bien nourris ; si cette deuxième génération retrouve un régime alimentaire normal, leurs enfants et petits enfants restent plus petits. Il faut au moins 3 générations d'individus ayant un apport nutritionnel normal pour que la taille des animaux redevienne équivalente dans les deux groupes. Ainsi, l'exposition durant la méiose et aux stades précoces du développement à un environnement défavorable entrainerait la méthylation de certaines bases d'ADN et empêcherait ou stimulerait l'expression de gènes impliqués dans la croissance.

Améliorer les conditions nutritionnelles et sanitaires des femmes avant et pendant la grossesse agirait ainsi sur ce mécanisme d’empreinte génétique. Cependant une action transgénérationnelle est nécessaire afin d’annuler totalement le retard statural observé dans les pays en développement.

### C- LES CONSÉQUENCES DE LA MALNUTRITION INFANTO-JUVÉNILE

Il est maintenant clairement établi que la malnutrition aiguë potentialise la morbidité et la mortalité infectieuse dans les pays en développement. C’est par cet effet que la malnutrition est responsable d’une partie non négligeable de la mortalité infantile. Par ailleurs, une déprivation continue ou répétée a des conséquences à long terme à la fois sur la croissance staturale et sur les acquisitions motrices et cognitives des enfants. Ces individus, une fois parvenus à l’âge adulte, ont des performances physiques et des compétences cognitives altérées, entraînant une perte de productivité professionnelle.

La malnutrition contribue donc à pérenniser la pauvreté des populations. Causes et conséquences de la malnutrition sont alors étroitement intriquées.

#### 1) MORTALITE ET MORBIDITE INFANTO-JUVENILE

##### **Malnutrition et mortalité globale**

Chaque année, on compte environ 12 millions de décès d’enfants de moins de 5 ans. Les principales causes de la mortalité des enfants à travers le monde sont les causes infectieuses évitables ; 70% des décès des enfants de moins de 5 ans sont ainsi attribués aux infections respiratoires basses aigues, aux diarrhées, au paludisme et à la rougeole. Si la malnutrition n’est pas citée parmi les causes principales de la mortalité, c’est que la plupart des données ne répertorie que la cause directe et immédiate de la mort. Or, malgré sa prévalence élevée, la malnutrition n’est apparente que lorsqu’elle est suffisamment sévère pour entraîner des manifestations cliniques. Ainsi, la malnutrition sévère est classée sous le terme « déficit nutritionnel » et n’est incriminée comme cause principale du décès que dans 1 à 5 % des cas.

Plusieurs auteurs ont alors cherché à évaluer, de façon épidémiologique plutôt que clinique, la part sous-jacente de la malnutrition dans la mortalité des enfants de moins de 5 ans. Schroeder et al (25) ont alors combiné les résultats de 5 enquêtes communautaires prospectives menées en Asie et en Afrique qui étudiaient le risque de décès en relation avec

l'état nutritionnel d'enfants âgés de 6 mois à 5 ans. Malgré une grande hétérogénéité de méthodologie parmi ces études, un risque relatif de décès en fonction du statut anthropométrique a pu être calculé. Ainsi, un poids pour l'âge situé entre 80 et 60% de la médiane de la référence NCHS est corrélé à un risque relatif de 2,2 de mortalité et un P/A inférieur à 60% de la médiane à un risque relatif de 6,8. L'association peut être définie de causale car les critères statistiques nécessaires sont réunis : les risques relatifs sont significatifs et excluent 1 dans toutes les études ; ces RR sont élevés montrant la puissance de l'association entre malnutrition et décès ; il existe un effet dose-réponse puisque le RR est plus élevé lorsque le déficit pondéral augmente ; il n'y a pas d'ambiguïté temporelle du fait de l'utilisation d'études prospectives ; l'association est constante à travers toutes les études rapportées ; enfin, la relation entre malnutrition et mortalité est biologiquement plausible du fait des conséquences immunologiques du déficit protéino-énergétique et des carences en micronutriments.

Utilisant une méthode semblable sur un plus grand nombre d'études, Pelletier et al (24), ont obtenu une estimation plus précise du risque de décès lié au statut nutritionnel. Ce risque augmente de 5,9% pour chaque pourcent de P/A perdu en dessous du seuil de 90% de la médiane NCHS ; soit, si le poids pour l'âge est exprimé en Z-score, une élévation du risque de 5,5% pour chaque diminution de 0,1 DS en deçà de -1 DS de la moyenne. Le risque relatif de décès s'élève alors à 8,4 pour la malnutrition sévère (P/A < 60% de la médiane), à 4,6 pour la malnutrition modérée (P/A entre 60 et 69% de la médiane) et à 2,5 pour la malnutrition légère (P/A entre 70 et 79% de la médiane).

En utilisant ce risque relatif de mortalité en fonction des valeurs anthropométriques et les prévalences connues de la malnutrition, les auteurs ont alors calculé le risque attribuable à la population (PAR) de décès dus à la malnutrition. Le PAR estime le pourcentage de décès des enfants de moins de 5 ans attribuable à la malnutrition. Il sera d'autant plus précis qu'il sera stratifié en fonction du degré de sévérité de la malnutrition. La relation mathématique entre le PAR et la prévalence du déficit pondéral a permis de mettre au point des équations simples permettant de calculer le nombre de décès imputables à la malnutrition sévère et à la malnutrition modérée et légère pour toute région où la prévalence de chaque degré de malnutrition est connue.

Dans cet article, ces équations ont été appliquées à 53 pays répertoriés par l'UNICEF. Le PAR de décès par malnutrition s'échelonne de 13% au Paraguay jusqu'à 67% en Inde, avec un taux moyen de 56%. Dans les pays où la malnutrition est peu répandue et la malnutrition

sévère extrêmement rare, le risque attribuable à la malnutrition légère et modérée est alors de près de 100%, comme au Paraguay par exemple. Au contraire, dans les régions où la malnutrition est endémique et la malnutrition sévère fréquente, la part attribuable des décès à la malnutrition légère et modérée est plus basse ; elle est ainsi de 73% en Inde et au Bangladesh. Au moins trois quarts des décès dus à la malnutrition sont donc imputables aux formes légères et modérée de malnutrition et non aux formes sévères. Il ressort de cette étude que la mortalité attribuable à la malnutrition sévère est de 56% et à la malnutrition légère à modérée de 83%. Ces résultats sont très éloignés des 1 à 5 % des causes de décès répertoriés par les méthodes cliniques habituelles.

Une investigation clinique menée par la Pan American Health Organization (PAHO) dans 15 pays a étudié les causes directes et secondaires des décès d'enfants de moins de 5 ans grâce aux données des dossiers médicaux, à l'interrogatoire des familles des patients et à la réalisation d'autopsies. La malnutrition est alors impliquée dans 56% des décès, identifiée comme cause primaire du décès dans 15% des cas, qui correspondraient aux formes sévères, et comme cause secondaire dans 85% des cas. La validité de la méthode statistique et épidémiologique de Pelletier et al est donc confirmée par la similarité des résultats obtenus cliniquement, à condition que les causes secondaires des décès soient collectées.

Les auteurs (24) prouvent ainsi que la malnutrition est une cause sous-jacente d'au moins 56% des décès dans le monde mais également que la malnutrition légère à modérée tue davantage d'enfants que la malnutrition sévère. Ils donnent à penser que les stratégies visant à dépister et à traiter uniquement les cas les plus graves ne permettront pas de diminuer efficacement la mortalité des enfants de moins de 5 ans.

Si la malnutrition est responsable d'une grande partie des décès, c'est qu'elle potentialise les effets des maladies infectieuses et leur mortalité.

### **Malnutrition et mortalité par maladie infectieuse**

Une fois établi le rôle de la malnutrition dans la mortalité toute cause confondue, il convient déterminer si ce risque diffère selon les différentes maladies infectieuses. Et effet, si la malnutrition n'accroît pas dans une même mesure le risque de décès pour toutes les pathologies, les programmes visant à améliorer la survie des enfants devront être stratifiés en fonction du profil pathologique de chaque région. L'OMS a donc soutenu un projet dit CRA (comparative risk assessment) visant à chiffrer la contribution de la malnutrition à la mortalité imputable aux maladies infectieuses les plus courantes dans les pays en développement (154).

Pour ce faire (155), les travaux publiés dans la littérature à ce sujet ont été passés en revue afin de recenser les études établissant une corrélation entre la malnutrition et le risque de décès par diarrhée, paludisme, infections respiratoires basses et rougeole. Deux types d'enquête ont été retenus, les études de cohorte et les études cas-témoins, comprenant des données sur la mortalité par cause et stratifiées sur l'état nutritionnel évalué selon des paramètres anthropométriques ou des signes cliniques de Kwashiorkor ou de marasme. Toutes ces études comportent de nombreux biais et facteurs confondants. Les analyses les plus efficaces pour mettre en évidence une relation entre nutrition et mortalité infectieuse sont les études prospectives conduites en communauté dans lesquelles la succession des événements est la plus clairement établie. Cependant, il peut exister un facteur de confusion si la maladie étudiée est récurrente (comme le paludisme) ou s'il s'agit d'une pathologie chronique ou lentement évolutive, qui reste longtemps inapparente et entraîne une détérioration progressive de l'état nutritionnel (comme la tuberculose ou le VIH). D'autre part, le laps de temps écoulé entre l'évaluation nutritionnelle et la mesure de la mortalité varie selon les études ; or, l'association est retrouvée d'autant plus forte que l'intervalle est plus court.

Les études menées en milieu hospitalier posent deux problèmes : le statut nutritionnel de l'enfant avant la survenue de la maladie est inconnu et ce sont les valeurs anthropométriques à l'admission sur lesquelles se fonde l'analyse statistique. L'utilisation de paramètres évoluant lentement comme la taille pour l'âge permet de minimiser ce biais. D'autre part, la plupart de ces études ne compare pas l'état nutritionnel des enfants décédant d'une maladie à celui de la population générale mais au statut nutritionnel d'autres enfants hospitalisés pour une autre cause ou pour la même maladie mais n'y succombant pas. Il y a alors un biais de sélection de la population « témoin ».

L'absence de prise en compte de l'âge des enfants étudiés est un autre facteur gênant l'interprétation des résultats de ces études : la majorité d'entre elles calcule un risque de mortalité global et une seule analyse a évalué le risque stratifié sur l'âge. Compte tenu des différences physiologiques et immunologiques entre les nourrissons et les enfants plus âgés, il n'est pas étonnant que cette dernière étude donne des résultats très différents parmi les enfants de moins de 6 mois et de 6 à 12 mois par rapport aux plus de 12 mois.

Enfin, toutes ces études utilisent le paramètre anthropométrique du poids pour l'âge, moins précis et ne permettant pas de distinguer la malnutrition aiguë de la malnutrition chronique ni un enfant sain mais petit pour son âge d'un enfant gravement dénutri. Cette imprécision ne permet alors pas d'évaluer les facteurs sous-jacents expliquant la relation entre malnutrition et

mortalité par infection et cela compromet sensiblement l'élaboration de programmes de prévention efficaces.

Tous ces inconvénients et lacunes pris en compte ont conduit l'OMS à améliorer la méthodologie de cette analyse. Dans une publication ultérieure (156), Caufield et al expliquent comment ils ont affiné leur résultats : l'OMS a contacté les investigateurs des études les plus pertinentes et rigoureuses parmi les enquêtes précédemment répertoriées et leur a demandé une description précise de leur étude, le nombre d'enfants à l'inclusion appartenant aux catégories suivantes :  $P/A < -3$  DS,  $P/A$  entre  $-2$  et  $-3$  DS,  $P/A$  entre  $-1$  et  $-2$  DS,  $P/A$  entre  $0$  et  $-1$  DS et  $P/A > 0$  DS ainsi que le nombre d'enfants décédés durant le suivi dans chacune de ces catégories. Sur les 42 publications initialement étudiées, seules 12 ont été retenues dont les données sont rigoureusement obtenues et comparables entre elles afin de calculer un risque relatif de mortalité par maladie infectieuse selon le degré de malnutrition (Tableau 14).

**Tableau 14** : Risque relatif de mortalité infectieuse et par cause associé au déficit pondéral (et l'intervalle de confiance à 95%) (156)

CAUSE DE DECES	$P/A < -3$ DS	$-3 < P/A < -2$ DS	$-2 < P/A < -1$ DS	$P/A > -1$ DS
TOUTES CAUSES INFECTIEUSES	<b>8,7</b> (5,5-13,7)	<b>4,2</b> (3,1-5,5)	<b>2,1</b> (1,8-2,4)	<b>1</b>
DIARRHEE	<b>12,5</b> (7,2-21,7)	<b>5,4</b> (3,7-7,8)	<b>2,32</b> (1,9-2,8)	<b>1</b>
PNEUMOPATHIE	<b>8,1</b> (4,4-15)	<b>4</b> (2,7-6,1)	<b>2</b> (1,6-2,5)	<b>1</b>
PALUDISME	<b>9,5</b> (3,2-27,7)	<b>4,5</b> (2,2-9,1)	<b>2,1</b> (1,5-3)	<b>1</b>
ROUGEOLE	<b>5,2</b> (2,3-11,9)	<b>3</b> (1,7-5,2)	<b>1,7</b> (1,3-2,3)	<b>1</b>

Il est intéressant de noter qu'un déficit pondéral modéré est associé à un risque relatif de décès deux fois plus élevé que celui des enfants ayant un  $P/A > -1$  DS. Or une proportion non négligeable de la population se situe dans cette catégorie de poids, surtout dans les pays où la prévalence de la malnutrition est élevée. La part de la malnutrition modérée et légère dans la mortalité par cause infectieuse est donc à considérer attentivement.

En associant selon la méthode de Pelletier (24), ce risque relatif aux prévalences connues de malnutrition, les auteurs ont obtenu un risque attribuable à la malnutrition de mortalité par cause infectieuse. Ainsi la malnutrition est-elle sous-jacente à 53% des décès par cause infectieuse, à 52,3% des décès d'infection respiratoire basse, à 60,7% de la mortalité par diarrhée, 44,8% des décès dus à la rougeole et à 57,3% de la mortalité par paludisme. Le rôle de la malnutrition diffère donc selon le type de pathologie infectieuse.

D'après les résultats des différentes études, le risque de décès par diarrhée lié à la malnutrition est plus élevé pour la diarrhée glairo-sanglante et parmi les nourrissons de 6 à 12 mois. Le RR le plus fort a été retrouvé dans une enquête menée au Bangladesh dans une étude cas-témoin de la mortalité par syndrome dysentérique avec un risque estimé à 8,9.

L'impact de la malnutrition sur la mortalité par infection respiratoire basse et aiguë touche préférentiellement les enfants de 12 à 22 mois, d'après une étude réalisée aux Philippines.

Peu d'études dans la littérature ont cherché à établir une relation entre l'état nutritionnel et le décès par paludisme ; toutes les enquêtes disponibles ont été conduites en milieu hospitalier mais aucune observation de cohorte en communauté n'a été menée, probablement du fait de la difficulté de mesurer la prévalence d'une pathologie récurrente. D'autre part, nombre d'études ne réalisent pas de test parasitologique afin d'étayer le diagnostic d'accès palustre, celui-ci étant alors basé sur la survenue d'un épisode fébrile non expliqué par une autre étiologie. Les résultats de mortalité obtenus pour cette pathologie sont donc à prendre avec précaution.

De même, parmi plusieurs études réalisées en communauté, peu parviennent à mettre en évidence une relation significative entre le degré de malnutrition et le risque de décès par rougeole. Cette corrélation significative est issue des données hospitalières. L'analyse approfondie des données historiques dans les pays industrialisés et des données contemporaines des pays en développement a conduit Aaby (157) à conclure que des facteurs tels que le surpeuplement, l'intensité de l'exposition et les modalités de la transmission étaient des facteurs de risque de décès par rougeole plus importants que le statut nutritionnel.

Malgré ces imperfections de méthodologies, des conclusions importantes sont à tirer de ces résultats : la malnutrition même modérée est impliquée dans plus de la moitié des décès par cause infectieuse. Cette part varie selon les pathologies étudiées. Les stratégies de lutte contre la malnutrition doivent viser non seulement les enfants sévèrement dénutris mais également tous les degrés de malnutrition. Enfin, les auteurs calculent que si la malnutrition était éradiquée, chaque année seraient évités 1 000 000 décès par pneumopathie, 800 000 décès par diarrhée, 500 000 morts de paludisme et 250 000 de rougeole.

La malnutrition potentialise les effets des pathologies infectieuses en augmentant le risque de mortalité lié à chacune d'entre elle mais également en favorisant leur incidence chez les enfants de moins de 5 ans.



## **Malnutrition et morbidité infectieuse**

De nombreux travaux ont mis en évidence chez les enfants souffrant de dénutrition un dysfonctionnement du système immunitaire, véritable syndrome d'immunodéficience acquise nutritionnelle appelé SIDAN ou NAIDS (115,158,159). La malnutrition affecte à la fois l'immunité naturelle due à l'action des macrophages et des granulocytes et l'immunité acquise médiée par les lymphocytes.

Chevalier et al (122), en étudiant des enfants hospitalisés pour malnutrition aiguë sévère ont mis en évidence par échographie une atrophie thymique chez ces patients ; la superficie du lobe thymique régresse proportionnellement au degré de sévérité de la malnutrition et est réversible après récupération nutritionnelle. Ainsi, les sujets ayant un poids pour la taille inférieur à 80% de la médiane NCHS ont une superficie thymique de 250 mm<sup>2</sup> contre une superficie normale de 350 mm<sup>2</sup>. Cette atrophie thymique s'accompagne d'un déficit du nombre de lymphocytes circulants, en particuliers d'une diminution du taux de lymphocytes CD4 et du ratio CD4/CD8. Au contraire, le taux de lymphocytes immatures CD1 et de lymphocytes doubles négatifs ni CD4 ni CD8 augmente. Par ailleurs, les marqueurs des lymphocytes activés sont moins exprimés, comme le CD69. Il semble également que la malnutrition favorise la réponse immunitaire Th2 aux dépens de la réponse Th1, en diminuant la synthèse d'IL2 et d'interféron  $\gamma$  et en augmentant celle d'IL4 et IL10. La malnutrition touche dans une moindre mesure la réponse humorale ; cependant les taux d'immunoglobulines A (Ig A) dans les sécrétions muqueuses sont diminuées et la présentation antigénique au niveau des épithélium est altérée, affectant ainsi les défenses contre les diarrhées et les infections respiratoires. D'autre part, il a été décrit une réduction des taux d'IgE dirigées contre les helminthiases et favorisant ainsi ces infections. De plus, il a été observée une réponse humorale altérée vis à vis des germes encapsulés comme le pneumocoque et l'haemophilus. Enfin, la réponse à la vaccination est moins efficace parmi les enfants dénutris que parmi les enfants sains. L'immunité non spécifique est également modifiée par la malnutrition : la phagocytose par les macrophage et leur sécrétion d'enzymes bactéricides et bactériostatiques ainsi que la synthèse de certains éléments du complément sont diminuées. Enfin plus récemment, la leptine a été impliquée dans les défenses immunitaires. Cette hormone, sécrétée par les adipocytes et donc déficitaire en cas de malnutrition, aurait des récepteurs non seulement au niveau hypothalamique mais également à la surface des lymphocytes et des macrophages. Elle activerait les lymphocytes naïfs et

stimulerait la synthèse par les macrophages d'IL6, IL12 et TNF $\alpha$ . Les souris ayant des taux bas de leptine ont ainsi une sensibilité accrue à la tuberculose. Cependant, ce mécanisme d'action reste encore mal connu et nécessite de plus amples investigations.

Une nouvelle approche du rôle de la malnutrition dans le déficit immunitaire et dans la susceptibilité aux infections consiste à évaluer l'impact spécifique de la carence en divers micronutriments comme le zinc, le fer ou la vitamine A. Ces études ont encore des résultats inconstants ; la relation entre la morbidité et la mortalité infectieuse et le déficit en chacun de ces micronutriments est rapportée séparément.

Du fait de ces altérations du système immunitaire, on observe une prévalence élevée d'infections opportunistes comme la tuberculose liée à la malnutrition ; certaines infections comme le NOMA, véritable gangrène oro-faciale, sont spécifiques de la malnutrition et ne surviennent que parmi ces enfants en Afrique sub-saharienne. D'autres infections au contraire sont ubiquitaires mais ont une incidence plus élevée parmi les enfants malnutris. C'est le cas du paludisme, de la rougeole, des diarrhées et des infections respiratoires basses.

L'OMS à travers le projet CRA (154), suivant la même démarche et la même méthodologie que pour l'étude de la mortalité, a alors mesuré la part attribuable à la malnutrition de la morbidité infectieuse.

Trop peu d'études sont éligibles pour permettre une analyse de la relation entre la malnutrition et l'incidence de rougeole et leurs résultats sont contradictoires. Sur les 4 études sélectionnées par l'OMS, deux suggèrent que le statut nutritionnel prémorbide n'a pas d'influence sur l'incidence virale. Une étude menée en Inde retrouve même une plus faible incidence d'éruption cutanée morbiliforme parmi les enfants ayant un retard statural important, mais les auteurs concluent davantage à une faible réponse immunitaire plutôt qu'à une incidence virale réduite. Seule une enquête menée au Sénégal rapporte une prévalence plus élevée de rougeole parmi les enfants émaciés lors d'une hospitalisation ; la succession des événements est alors inconnue et le lien de causalité ne peut être établi.

Pour des raisons similaires, il a été impossible au projet CRA de calculer un risque relatif de morbidité palustre due à la malnutrition. Sur les 5 enquêtes tentant d'établir une corrélation entre ces deux paramètres, 4 obtiennent un risque relatif non significatif et la cinquième est une étude transversale qui observe un risque relatif significatif de 1,63 mais qui ne peut prouver le lien de causalité entre le déficit pondéral et l'incidence palustre. Le résultat donné

finalement de 1,31, non significatif, est issu des deux seules études prospectives communautaires.

L'absence de corrélation significative entre le statut nutritionnel pré morbide et l'incidence palustre peut être expliquée par l'insuffisance d'études de communauté longitudinale et ayant recours à un diagnostic parasitologique fiable. Cependant, il semble (156) que l'immunité acquise vis à vis du plasmodium fasse intervenir l'immunité humorale, moins compromise par la malnutrition que l'immunité cellulaire. Le fait de ne pas observer davantage d'accès palustres parmi les sujets infectés par le VIH corrobore cette hypothèse. Certains auteurs dans les années 1975 (160) avançaient même l'hypothèse qu'un déficit nutritionnel global ou en micronutriments rend l'hôte peu accueillant et défavorise le développement du plasmodium ; la malnutrition serait selon eux protectrice vis à vis de la morbidité palustre.

D'après ces résultats contradictoires, la morbidité palustre ne serait pas potentialisée par la malnutrition ; ceci n'est pas en contradiction avec le fait qu'un état nutritionnel altéré augmenterait le risque de décès lors des accès palustres. De plus amples investigations sont alors nécessaires pour évaluer le risque des formes graves parmi les enfants dénutris : anémie sévère, neuropaludisme et accès pernicieux.

L'analyse du risque d'infections respiratoires basses est également gênée par la diversité des définitions de cette pathologie utilisées dans les travaux publiés. La mère se rappelant le diagnostic du médecin, la fièvre associée à la toux, une tachypnée fébrile, une toux associée à une gêne respiratoire, l'auscultation de râles crépitants ou la confirmation radiologique d'un infiltrat alvéolaire... sont autant de définitions retrouvées dans ces articles. L'OMS quant à elle définit une infection respiratoire basse par la présence d'une toux ou d'une dyspnée associée à une tachypnée (>50/min pour les moins de 12 mois et >40/min pour les enfants de 1 à 4 ans) et/ou un stridor et/ou auscultation pulmonaire anormale et/ou signes de gravité comme les convulsions, les troubles de la conscience, l'intolérance alimentaire.

En excluant de la méta-analyse toutes les études ne répondant pas à ces critères, les auteurs ont pu calculer un risque relatif estimé à 1,86 d'infection respiratoire basses en cas de P/A <-2 DS. Malheureusement, un risque stratifié sur le statut nutritionnel n'a pas pu être calculé car la plupart des études réalisent une analyse dichotomique en comparant le risque de pneumopathie selon que le poids pour l'âge est inférieur ou supérieur au seuil de 70 ou 75 % de la médiane ou de -2 DS.

Les travaux étudiant le lien entre la malnutrition et la diarrhée ont permis d'établir un lien de causalité entre la malnutrition et la mortalité par diarrhée. En revanche, l'association entre un

état nutritionnel défavorable et l'augmentation de l'incidence de la diarrhée est moins claire. Nombre des enquêtes prospectives mettent en évidence une prévalence plus élevée de diarrhée parmi les enfants atteints de déficit pondéral avec un risque relatif allant de 1,1 à 2,4 tandis que d'autres ne parviennent pas à montrer un risque significatif.

Des facteurs comme l'âge, l'allaitement maternel, les conditions socio-économiques sont autant de facteurs confondants ; après ajustement à ces facteurs, les résultats de plusieurs études restent ou deviennent significatifs.

Au total, l'analyse combinée de toutes les études de cohorte suggère que les enfants présentant un déficit pondéral ont un risque 1,23 fois supérieur d'expérimenter un épisode de diarrhée. Les résultats sont sensiblement identiques si l'on considère le seuil de P/A à 70 % de la médiane ou à -2 DS. L'analyse des 10 études ayant statifié leur résultats en fonction du degré de sévérité de la malnutrition permet de calculer un risque relatif d'incidence de diarrhée à 1,17 pour les enfants atteints d'une malnutrition modérée (P/A entre -1 et -2 DS de la moyenne ou entre 70 et 80% de la médiane).

Tableau 15 : Risque relatif de l'incidence infectieuse associé au déficit pondéral (P/A < -2 DS) (154)

MORBIDITE INFECTIEUSE	Risque relatif (95% CI)
INCIDENCE DE DIARRHEES	1,23 (1,12-1,35)
INCIDENCE DE PNEUMOPATHIES	1,86 (1,06-3,28)
INCIDENCE PALUSTRE	1,31 (0,92-1,88)

## 2) RÔLE DES CARENCES EN MICRONUTRIMENTS SUR LA MORBITIDE ET MORTALITÉ

### Carence en zinc et morbi-mortalité infectieuse

Il a été établi (79) que la carence en zinc, du fait de ses conséquences sur le système immunitaire était la cause sous-jacente de 800 000 décès annuels parmi les enfants de moins de cinq ans dont 406 000 d'infection respiratoire aiguë, 176 000 de diarrhée aiguë et chronique et 207 000 de paludisme. La part attribuée à la carence en zinc sur la mortalité et la morbidité infectieuse s'appuie à la fois sur les modifications physiologiques immunologiques observées in vitro lors de déficit en zinc et sur les résultats bénéfiques constatés lors d'essais

de supplémentation en zinc menés sur des cohortes d'enfants.

Les études *in vitro* (161) ont montré que la carence en zinc diminuait la réplication, la différenciation et la croissance cellulaire, y compris des cellules immunitaires. En particulier, les lymphocytes de type Th1 sont atteints et leur synthèse d'interféron, de Tumor Necrosis Factor (TNF)  $\alpha$  et Interleukine 2 diminuée. Les lymphocytes Th2 ne sont pas affectés par le déficit en zinc, ce qui favorise les facteurs qu'ils synthétisent comme les interleukines (IL) 4, IL6 et IL10. Ces modifications sont réversibles lors des apports adéquates en zinc. De plus, le zinc est l'un des constituants de la thymuline (ou facteur thymique sérique), hormone sécrétée par le thymus et impliquée dans la différenciation lymphocytaire. Or, une atrophie thymique et une diminution des lymphocytes matures ont été observés chez les enfants sévèrement dénutris.

Certaines études (122) ont alors apporté des suppléments de zinc (2mg/kg/j) aux sujets dénutris et mesuré une augmentation du volume thymique et des taux lymphocytaires CD4 et CD8 ainsi qu'une diminution des lymphocytes immatures plus rapide qu'avec le traitement diététique habituel n'apportant que 0,46 mg/kg/j de zinc.

Enfin, les actions du zinc au niveau intestinal expliquent l'effet protecteur de celui-ci vis à vis de la diarrhée, rôle rapporté dans plusieurs études : le zinc diminue la perméabilité membranaire intestinale, favorise l'activité enzymatique entérocytaire et la réparation tissulaire intestinale et améliore l'immunité locale anti-bactérienne.

Plusieurs essais randomisés (161), en double aveugle et contre placebo ont montré un effet bénéfique de la supplémentation hebdomadaire ou quotidienne en zinc dans des populations défavorisées : tant en diminuant la fréquence des épisodes de diarrhée, qu'en favorisant la guérison des diarrhées aiguës et chroniques.

La méta-analyse réalisée par Aggarwal et al (162) a identifié 17 essais randomisés, contre placebo et en double aveugle menés chez des enfants de moins de 5 ans. Dans tous ces essais, les enfants recevant du zinc ont expérimenté moins d'épisodes de diarrhée (OR 0,86), moins de diarrhée sévère ou invasive (OR 0,85), et moins d'infections respiratoires basses (OR 0,80) que les enfants ayant reçu un placebo. De plus, la durée totale des diarrhées a été significativement réduite (OR 0,86). Malgré l'hétérogénéité des échantillons testés et la diminution limitée de la morbidité observée, l'auteur conclue de ces résultats que la supplémentation prophylactique en zinc a un effet protecteur vis à vis des épisodes de diarrhée et d'infection respiratoires basses ; un essai à grand échelle serait cependant nécessaire pour confirmer ces résultats et identifier les populations à risque et qui bénéficieraient le plus de cette supplémentation.

Ainsi, l'OMS en association avec l'UNICEF recommandent depuis 2004, en cas de diarrhée, l'utilisation thérapeutique de zinc pendant 10 à 14 jours à la dose de 20 mg par jour et à demi-dose chez les moins de 6 mois. L'efficacité à grand échelle de ce traitement est encore en cours d'évaluation ; l'effet attendu est une guérison de l'épisode plus rapide, associée à une diminution de l'incidence de la diarrhée dans les 3 mois suivant l'administration du zinc.

Les données de la littérature (156, 161) quant aux effets du zinc sur le paludisme sont plus controversées. Dans les modèles animaux, la carence en zinc provoque 40% de décès supplémentaires après inoculation de *Plasmodium yoelii*, une souche habituellement non mortelle ; d'autre part, supplémenter les souris en zinc pendant une infection à *P. berghei* diminue les marqueurs du stress oxydatif.

Parmi les essais randomisés de supplémentation en zinc contre placebo, certains auteurs concluent à une diminution des accès palustres et une sévérité moins importante de ceux-ci, tandis que d'autres n'ont observé aucune différence significative entre les groupes supplémentés ou non en zinc. Ces résultats inconstants s'expliquent en partie par des différences méthodologiques, notamment du niveau de preuve diagnostique de l'accès palustre, et par des différences d'incidence et de modes de transmission du paludisme entre les régions étudiées. Ainsi, en Gambie (163), donner 70 mg de zinc deux fois par semaine pendant 15 mois aurait permis d'éviter 32% des accès palustres. Cependant cet essai dispose d'un faible échantillon (110 enfants), la méthode diagnostique de l'infection palustre n'est pas décrite et la différence observée est faiblement significative ( $p=0,09$ ).

En Papouasie Nouvelle Guinée (164), le groupe recevant 10 mg de zinc 6 jours sur 7 a présenté 38% d'accès palustres en moins parmi 274 enfants. Enfin, au Burkina Faso (165) un essai randomisé en double aveugle sur un échantillon de 709 enfants et avec un diagnostic parasitologique de chaque épisode fébrile, n'a pas observé de différence significative, tant en terme de nombre et de durée d'accès palustre qu'en terme de parasitémie. En revanche, le nombre et la durée des épisodes de diarrhée ont été significativement plus faible dans le groupe supplémenté en zinc.

Les auteurs attribuent l'absence d'effet du zinc sur la morbidité du paludisme par l'implication du zinc essentiellement dans l'intégrité de l'immunité cellulaire ; or selon eux, la défense contre les plasmodium fait intervenir l'immunité humorale plutôt que cellulaire.

L'OMS (166), en combinant les données de ces trois essais a estimé à 36% la diminution du nombre d'accès palustres grâce à l'apport de zinc et a défini le risque relatif d'infection palustre due à la carence en zinc à 1,56. En se basant sur ce risque relatif et sur la prévalence de la carence en zinc (de 9 à 73% selon les régions, 50% en moyenne en Afrique) dans les

pays en développement, l'OMS évalue que le déficit en zinc est responsable de 20% des décès par paludisme chaque année.

Certains essais de supplémentation en zinc, rapportés par Sazawal (161) ont observé alors une réduction de la mortalité infantile. En Inde, une diminution de 68% de la mortalité a été mise en évidence en supplémentant en zinc des nouveaux-nés à terme mais de petits poids de naissance ; au Bangladesh, en apportant du zinc dans le traitement de la diarrhée, on observe une amélioration de la survie de 50%. Au Brésil, 50% de la mortalité est évitée en donnant du zinc à des nouveaux-nés prématurés ou hypotrophes. Enfin, au Burkina Faso (165) la supplémentation en zinc, même si elle n'influence pas la morbidité du paludisme, semble diminuer la mortalité de façon non significative statistiquement (de 12 à 5 cas soit une diminution de 42%) observée chez les moins de 5 ans.

Tous ces essais ayant une faible puissance, une étude à grand échelle a été menée au Zanzibar (161) pour tester la validité de ces observations et évaluer le rôle du zinc sur la mortalité, dans une région de haute transmission palustre. En suivant de façon prospective 56 507 enfants par an, pendant une durée moyenne de 487 jours, et en apportant à l'un des groupes 10 mg de zinc par jour et un placebo à l'autre groupe, cet essai n'a pas mis en évidence de différence significative de la mortalité en générale ni de la mortalité par cause spécifique (diarrhée, paludisme, pneumopathie) entre les deux groupes. Seule une diminution de 18% de la mortalité a été observée chez les enfants âgés de plus de 12 mois, diminution à peine significative statistiquement ( $p=0,045$ ).

L'effet prépondérant du zinc parmi les enfants les plus âgés a été rapporté dans plusieurs travaux. Les auteurs expliquent cette tendance par des différences de fonctionnement du système immunitaire selon l'âge. Les nourrissons de la naissance et jusqu'à 2 ans ont une immunité principalement basée sur les lymphocytes Th2 plutôt que sur les Th1. Or, l'effet du zinc *in vitro* s'exprime en stimulant l'action des Th1 ; cet effet serait alors restreint chez les nourrissons du fait de leur faible capacité intrinsèque à produire de l'interféron et les autres cytokines Th1-dépendantes.

Par ailleurs, Sazawal et al (161), ont constaté au Zanzibar, que l'effet du zinc semblait plus marqué chez les garçons que chez les filles avec une réduction de 19% versus 5% du risque relatif de décès ( $p=0,063$ ). Ces résultats en faveur des garçons sont rapportés de façon constante (167) dans les divers essais d'apports en zinc, à la fois sur la croissance ainsi que sur la morbidité de la diarrhée et des infections respiratoires. L'une des raisons évoquée serait

des besoins en zinc supérieurs chez les garçons que chez les filles entraînant une supplémentation alors plus efficace. Cependant, aucune différence significative de concentrations plasmatiques de zinc n'a été relevée entre les deux sexes. Des expériences menées sur des modèles animaux suggèrent que les souris femelles ont une prédominance de lymphocytes Th2 contrairement aux mâles. De plus, après inoculation du virus respiratoire syncytial (VRS), du virus influenza et de *Plasmodium falciparum* à ces souris, il semble que l'immunité médiée par les cellules Th1 protégerait davantage contre les affections sévères, tandis que les lymphocytes Th2 augmenterait la vulnérabilité à ces infections. L'effet positif du zinc sur les cellules Th1 ainsi que la prédominance des cellules Th2 chez femelles pourraient expliquer le manque d'effet du zinc sur les femelles.

D'autres investigations sont donc nécessaires pour établir si le zinc, outre ses effets bénéfiques sur la morbidité infectieuse, a également un rôle protecteur vis à vis de la mortalité infantile, notamment dans les pays d'endémie palustre.

### **Carence martiale et morbi-mortalité infectieuse**

Bien que sujet de nombreuses études et ce depuis 1920, la corrélation existant entre le statut en fer, la supplémentation en fer et la susceptibilité aux infections est loin d'être élucidée. Les résultats des différents essais tant cliniques que biologiques étant contradictoires, l'OMS à travers le projet CRA (149) n'a pas pu conclure en faveur d'un risque ou d'un bénéfice de la carence martiale pour les individus, comme elle l'a fait pour la carence en zinc, la malnutrition, le paludisme...

Oppenheimer et al (168), en reprenant les données de la littérature tente non d'apporter une réponse définitive mais du moins de résumer les connaissances apportées jusqu'à présent par les nombreux essais traitant du sujet.

#### *Etudes in vitro*

Les études in vitro (168) montrent toutes un impact négatif de la carence martiale sur le fonctionnement du système immunitaire. Les effets observés concernent avant tout l'immunité cellulaire : réduction du nombre de lymphocytes T et atrophie thymique ; diminution de la réponse lymphoproliférative induite par les lymphocytes ; altération de l'activité des cellules Natural Killer, diminution de la production lymphocytaire d'IL2,



altération des réactions d'hypersensibilité retardée, notamment à la tuberculine. L'immunité non spécifique est elle aussi perturbée : diminution de la fonction enzymatique des polynucléaires neutrophiles par altération des myéloperoxydases et de l'activité bactéricide intra-cellulaire, moindre production du facteur inhibiteur de migration des macrophages. Tous ces effets sont réversibles lors de l'apport de fer en quantité suffisante. Ces anomalies apparaissent même pour des carences en fer modérées mais l'on ignore encore si ces effets sont proportionnels au degré de sévérité de la carence martiale.

Si l'immunité humorale ne semble pas affectée par le déficit en fer, un autre mécanisme de défense antibactérienne est impliqué : celui des protéines liant le fer, comme la transferrine et la lactoferrine. En liant le fer et en le retirant de la circulation sous sa forme libre donc disponible pour les microorganismes, ces protéines auraient une action bactériostatique. C'est cette hypothèse qui sous-tend la théorie immunoprotectrice de la carence martiale. Un apport de fer va saturer ces protéines et perturber leur action bactériostatique.

Cependant, il a été observé *in vitro* (169) que des microorganismes virulents avaient une forte avidité pour le fer et étaient capable de le défixer de la transferrine pour l'utiliser. D'autres expériences (169) ont montré qu'en dépit de degrés de saturation différents de la lactoferrine et parmi des statuts en fer variables, des souches d'E. coli se développaient de la même façon. Donc des individus carencés en fer ne seraient pas forcément mieux protégés contre les infections que les sujets ayant un statut martial normal.

Cependant, les plasmodium s'avèrent incapables d'extraire le fer lié à la transferrine plasmatique ; seul l'infime quantité de fer libre intracellulaire leur est accessible et utilisable dans leur cycle. Chez les individus atteints de carence martiale, cette quantité de fer intracellulaire est diminuée ; cela pourrait expliquer le rôle protecteur du déficit en fer vis à vis du paludisme, rapporté par certains auteurs mais encore non établi avec certitude.

Tous les auteurs s'accordent à dire que, si des modifications du système immunitaire induites par la carence en fer existent, elles sont cependant bien moindres que celles observées dans les syndromes d'immunodéficience déjà décrits.

#### *Observation des effets de la carence martiale*

Les études chez l'animal (168) concluent à des résultats contradictoires. Dans une étude chez les souris la morbidité d'une pyélonéphrite aiguë à *Proteus mirabilis*, est moindre chez les

sujets ayant un déficit en fer modéré tandis que les souris ayant un déficit sévère sont plus gravement atteintes. Au contraire, une carence en fer sévère semble améliorer les défenses de souris contre une souche de salmonelle invasive, alors qu'une carence modérée les diminue. Un essai retrouve une augmentation de la mortalité après infection par le pneumocoque en cas de déficit sévère en fer. Enfin, les rats carencés en fer ont une parasitémie et une mortalité réduites dues au plasmodium par rapport à leurs comparses ayant un statut en fer normal. Si l'on supplémente ensuite ces rats carencés, la parasitémie s'accroît rapidement et le taux de mortalité augmente. De ces travaux, il ressort que les effets observés de la carence martiale sont différents selon les microorganismes concernés : le déficit en fer semble défavoriser les germes dont une partie du cycle est intracellulaire comme les salmonelles et les plasmodium.

Des conclusions sont difficiles à tirer de telles études chez l'homme. D'une part parce que la carence en fer n'est quasiment jamais isolée mais elle résulte le plus souvent de conditions de vie défavorables et d'un régime diététique inapproprié ; les déficits en énergie, protéines et divers micronutriments s'associent et participent à l'état de malnutrition globale. Déterminer quelle part des effets constatés revient à la carence martiale est difficile. D'autre part, il est éthiquement controversé de laisser une partie de la population souffrir de carence martiale afin d'en observer les effets, alors qu'un traitement simple et accessible est disponible.

Certaines études (168) plaident en faveur d'un rôle protecteur du fer. Parmi celles-ci, la constatation (170) que nombre d'enfants hospitalisés pour une infection souffraient également d'anémie. Cependant, cette observation ne prouve pas le lien de causalité ; d'autre part, il existe de nombreuses autres causes d'anémie que la carence martiale. Enfin, l'anémie peut être une réponse à l'infection et à la situation inflammatoire plutôt que la cause de l'infection.

Parmi une cohorte (171) de patients souffrant de candidose cutanéomuqueuse chronique, une grande prévalence de carence en fer a été observée (23 sur 31 patients) et la guérison clinique ainsi qu'une immunité biologique ont pu être obtenues pour 9 des 11 malades traités uniquement par supplémentation en fer orale et parentérale. Cette étude cependant ne comportait pas de groupe contrôle. Parmi 16 patients (172) atteints de furonculose staphylococcique, tous avaient également une carence martiale sans anémie ; la guérison cutanée sans récurrence a été observée chez tous sauf un des malades, après 4 semaines de traitement par fer sans antibiothérapie associée. Dans une étude prospective (173) comportant un plus grand échantillon, des complications infectieuses post-opératoires ont été significativement plus fréquentes parmi les patients ayant un taux de ferritine pré-opératoires

bas (228 patients) par rapport au groupe contrôle (220 patients).

D'autres études au contraire suggèrent un rôle protecteur de la carence en fer vis à vis des infections. En Somalie, lors de l'inclusion de nomades dans un essai (174) clinique de supplémentation en fer, les individus ayant un statut en fer normal (64 sujets) étaient d'avantage infectés (19/64) alors qu'aucune infection n'a été diagnostiquée dans le groupe porteur d'une carence martiale (0/26 sujets). En Papouasie Nouvelle Guinée (175), les nouveaux-nés ayant un taux d'hémoglobine bas ont moins de risque d'accès palustres et d'hospitalisation pendant la première année de vie que les enfants ayant un taux d'hémoglobine normal à la naissance.

Cette étude est la seule à retrouver de tels résultats et l'on peut se demander s'il n'existe pas un facteur confondant. En effet, dans une autre étude prospective (176) menée en Gambie, la valeur du taux d'hémoglobine et le statut martial au début de la saison de transmission palustre chez des enfants de 1 à 9 ans ne sont pas prédictifs du risque d'accès palustre pendant la saison d'endémie palustre. L'un des facteurs confondants relevés parmi ces études est la prévalence élevée dans les populations des pays en développement d'hémoglobinopathies génétiques. L' $\alpha$ -thalassémie induit une anémie et semble protectrice vis à vis des infections. Une enquête (177) a montré qu'en Nouvelle Guinée, les patients atteints d' $\alpha$ -thalassémie étaient moins susceptibles de développer un accès palustre sévère (OR 0,40) et d'être hospitalisés pour des infections autres que le paludisme (OR 0,36). Or, dans l'étude d'Oppenheimer et al (175) citée précédemment, conduite parmi les nouveaux-nés de Nouvelle Guinée, il est intéressant de noter que plus de 50% des enfants étaient atteints d' $\alpha$ -thalassémie.

Un autre des facteurs confondants est l'âge de la population étudiée. Les enfants les plus jeunes n'ayant pas d'immunité acquise contre les infections semblent plus avantagés par la carence martiale que les enfants plus âgés ayant une immunité, bien qu'encore incomplète, contre les infections testées. D'autre part, la prévalence des diverses infections et les microorganismes impliqués sont différents selon la classe d'âge et sont donc différemment influencés par la carence martiale. Les résultats des travaux publiés sont donc influencés par la distribution des classes d'âge dans les cohortes étudiées.

### *Essais de supplémentation en fer*

Une autre approche pour comprendre le rôle du fer dans l'immunité consiste à réaliser des essais randomisés et contrôlés d'apport en fer et d'en observer les conséquences. De tels essais sont nombreux mais il est très difficile de comparer leurs résultats car ils utilisent des méthodes très différentes, responsables de nombreux biais et facteurs confondants. En effet, la plupart ne stratifient pas leurs résultats selon la classe d'âge. Le statut nutritionnel global des individus est rarement précisé, de même que la proportion de sujets atteints d'hémoglobinopathie génétique. Les doses et les voies d'administration du fer varient également avec des effets différents selon que la charge en fer est massive et par voie parentérale ou qu'il s'agisse d'une faible dose infra-thérapeutique donnée en plusieurs prises orales.

De ces essais, semblent émerger deux tendances très différentes selon que l'étude se déroule dans une région d'endémie palustre ou dans un pays exempt de paludisme. Il convient donc de résumer les résultats obtenus séparément selon ce critère.

#### Dans les régions sans paludisme

Deux essais (178,179) menés en Nouvelle Zélande chez des nouveaux-né retrouvent un effet néfaste immédiat de l'administration néonatale de fer par voie parentérale. En effet, une augmentation significative de méningites à *E. coli* dans une étude et de sepsis sévère à *E. coli* dans l'autre (2% des nourrissons) a été observée dans la première semaine suivant les injections intra-musculaires. Les auteurs expliquent ces effets par la saturation intense et prolongée de la transferrine plasmatique suite à l'injection de fer, qui entrave ainsi son action bactériostatique et une grande quantité de fer circulant est disponible pour la croissance bactérienne. Lorsque cette pratique a pris fin, le taux de sepsis sévère à *E. coli* a reculé jusqu'à 0,2% des enfants. En retardant ce même traitement à l'âge de 1 mois de vie, il n'a pas été observé d'effet morbide semblable.

Paradoxalement, le suivi à long terme de ces nourrissons a retrouvé une diminution significative de la morbidité par infections en général et par infections respiratoires basses et gastro-intestinales, dans le groupe ayant reçu du fer en période néo-natale. De plus, l'effet délétère immédiat d'une charge parentérale en fer concerne un nombre bien moindre d'enfants que l'effet bénéfique à long terme.

La supplémentation orale par enrichissement alimentaire, essentiellement des formules infantiles fortifiées, a été testée dans 6 essais. Les deux plus anciens (180,181) retrouvent un effet bénéfique de l'apport en fer, en réduisant significativement le risque d'infections respiratoires et de diarrhées. Cependant, ces essais menés sur des populations défavorisées (orphelinats) n'ont pas été menés en double aveugle. Les 4 essais plus récents (1990 à 2000) ne mettent pas en évidence de différence significative de morbidité entre les groupes supplémentés et non supplémentés en fer. Cependant, la population contrôle n'est pas atteinte de carence martiale ni d'anémie, ce qui induit une faible différence entre les groupes ; il est alors difficile de conclure de façon certaine à l'absence d'effet de la supplémentation en fer. L'observation la plus intéressante faite dans l'un de ces essais, est que la morbidité infectieuse la plus basse est observée dans le groupe allaitement maternel (arrêt spontané des formules infantiles par 15% des mères suivies dans l'étude) sans supplémentation en fer suggérant que l'effet protecteur de l'allaitement vis à vis des infections est supérieur à celui du fer.

Parmi trois essais de supplémentation médicamenteuse un seul (182) retrouve un effet bénéfique du fer en terme de réduction des infections, d'amélioration du statut martial mais aussi en favorisant le croissance des enfants. Toutefois, ces effets sont observés parmi les sujets les plus petits et les plus morbides à l'inclusion dans l'essai, suggérant un rôle prépondérant du fer parmi les populations les plus à risque initialement.

Enfin, un essai de supplémentation orale (125 mg de gluconate de fer quotidien pendant 15 mois) mené au bangladesh (183) ne met pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes ; en revanche, les enfants de moins de 12 mois du groupe « fer » présentent davantage d'épisodes infectieux et en particuliers de diarrhée invasive, et ce de manière statistiquement significative. Bien que conduit sur un faible échantillon (78 enfants), cet essai est le seul à retrouver un effet délétère de l'apport de fer en terme de morbidité infectieuse dans les pays sans paludisme.

En conclusion de ces études dans les régions sans paludisme, il ressort qu'un effet protecteur du fer soit prédominant même s'il n'est pas retrouvé par tous, mais que cet effet est inférieur à celui apporté par l'allaitement maternel. Aucun essai n'a encore analysé l'impact de la supplémentation martiale parmi des enfants allaités. Les risques majeurs de l'administration parentérale de fer en période néonatale justifient la contre-indication de cette voie d'administration et le report du traitement par fer à un délai de plusieurs semaines après la naissance. Par ailleurs, dans les pays industrialisés, la plupart des préparations infantiles (lait et céréales) sont enrichies en fer sans qu'une morbidité infectieuse surajoutée n'ait été rapportée. En terme de santé publique, ce sont les autres effets bénéfiques du fer, sur la croissance, le statut hématologique et le développement psycho-moteur, qui justifient la fortification alimentaire réalisée de façon courante par l'industrie agro-alimentaire.

#### Dans les régions d'endémie palustre

L'analyse des effets du traitement parentéral a été réalisée dans un large essai randomisé, en double aveugle et contre placebo, par Oppenheimer en Papouasie Nouvelle Guinée en 1986 (184). Après une injection intra-musculaire de 150 mg de fer ou d'un placebo chez des nourrissons âgés de deux mois, les enfants ont été suivis pendant 10 mois. Il n'a pas été observé de recrudescence des infections néonatales dans les semaines suivant l'injection de fer, comme cela a été rapporté en Nouvelle Zélande. Dans le groupe ayant reçu du fer, la prévalence des accès palustres, des infections respiratoires et des otites moyennes aiguës a été significativement accrue ; de plus, une nette augmentation du nombre et de la durée des hospitalisations a été mesurée pour ces infections et pour rougeole. Ainsi 25% des nourrissons du groupe supplémenté ont été hospitalisés pour un accès palustre sévère au cours du suivi, contre 17% dans le groupe placebo. La première cause d'hospitalisation parmi ces enfants est l'infection respiratoire basse (63% des cas) alors que le paludisme ne représente que 16% des cas.

Ces résultats sont très différents de ceux observés dans les pays sans paludisme ; selon l'auteur, ils suggèrent que le paludisme potentialise la morbidité des autres infections. En effet, 89% des enfants hospitalisés pour infections ont dans cette étude une parasitémie positive. Un autre essai (141) corrobore cette hypothèse : la mise en place de moustiquaires imprégnées d'insecticide non seulement diminue l'incidence d'accès palustre dans la population étudiée mais diminue également la morbidité infectieuse en générale. Cette hypothèse permettrait d'expliquer le rôle néfaste de la supplémentation martiale dans les

régions d'endémie palustre : l'apport de fer favoriserait le développement du plasmodium qui à son tour potentialiserait la morbidité des autres infections ; la carence en fer, au contraire serait alors protectrice vis à vis du paludisme et de la morbidité infectieuse en générale.

De très nombreux essais ont étudié les conséquences de la supplémentation orale de fer avec des résultats contradictoires. Ces incohérences s'expliquent là encore par les différentes méthodes utilisées et les échantillons sélectionnés. Apporter du fer à une communauté entière dans laquelle existent divers statuts hématologiques et martiaux ou au contraire à une cohorte de patients anémique et/ou carencée en fer aura des conséquences différentes. De même la morbidité du paludisme elle-même est différente chez des enfants déjà immunisés contre le Plasmodium, c'est à dire après l'âge de 5 ans, que chez des enfants plus jeunes. Au contraire, les nourrissons encore allaités par leur mère bénéficient d'une protection que n'ont plus les enfants sevrés. L'incidence du paludisme variera selon la saison, de haute transmission palustre ou non, pendant laquelle se déroule l'essai. Les doses variables de fer utilisées ajoutent encore un biais supplémentaire. Enfin, des effets inverses de l'apport de fer ont été constatés chez des femmes enceintes selon leur statut drépanocytaire (185) : les femmes homozygotes AA semblent bénéficier de la supplémentation en fer tandis que les femmes hétérozygotes AS ont une morbidité palustre accrue après supplémentation.

Des 11 essais les plus rigoureux et comparables sélectionnés par Oppenheimer (168), on peut tirer les conclusions suivantes : aucun n'a démontré un effet protecteur de la supplémentation orale de fer vis à vis du paludisme, des infections respiratoires basses, des diarrhées et autres infections. Il a été observé : une augmentation significative du risque d'accès palustre dans 5 des 9 essais et d'infections respiratoires basses dans 2 sur 5 études et un risque accru d'infection en général dans 4 sur 8 essais. Les effets néfastes de l'apport de fer prédominent pendant la saison de haute transmission palustre et parmi les sujets à risque : les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans, les femmes enceintes, particulièrement les primigestes, et allaitantes.

Un autre niveau de preuve est apporté par des expériences de chélation (186) du fer par desferrioxamine (DFO) parmi des patients atteints de paludisme : la guérison clinique est accélérée et la clearance du parasite est doublée lorsque les malades reçoivent à la fois du DFO et de la quinine.

Même si tous ces essais semblent en faveur d'un effet protecteur de la carence martiale et d'un effet délétère de la supplémentation en fer, qu'elle soit orale ou parentérale, dans les régions d'endémie palustre, on ne peut conclure à un lien de causalité du fait des résultats inconstants, des nombreux biais et facteurs confondants de ces travaux et des risques relatifs calculés dans ces études rarement supérieurs à 2.

En conclusion, malgré des effets observés *in vitro* et *in vivo* sur les fonctions immunitaires, aucune relation claire n'a pu être établie entre la carence martiale et une vulnérabilité aux infections. Les expériences suggèrent que les microorganismes ayant un développement au moins en partie intra-cellulaire (plasmodium, salmonelles, mycobactéries) sont favorisés par un apport martial dans les populations carencées en fer. La carence en fer aurait alors un effet protecteur contre le paludisme et la morbidité infectieuse globale dans les zones d'endémie palustre et au contraire effet favorisant les infections, respiratoires notamment, dans les pays exempts de paludisme. L'enrichissement des préparations infantiles se justifie dans les pays industrialisés par la fréquence de la carence martiale et son effet morbide dans les populations défavorisées et par l'absence d'effet délétère de la supplémentation en fer dans ces pays. Au contraire, un apport de plus de 2mg/kg/jour de fer dans les pays tropicaux est associé à une augmentation de la morbidité palustre et infectieuse. Quand cette supplémentation est nécessaire, il convient donc de la réaliser de façon prudente, notamment dans les groupes les plus à risque : les nourrissons et enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes et allaitantes.

### **Carence en vitamine A et morbi-mortalité infectieuse**

Il semble exister une corrélation significative entre la carence en vitamine A et la morbidité infectieuse et la mortalité, cependant les différentes études traitant du sujet ont montré des résultats contradictoires ne permettant pas d'aboutir à un consensus ni à une relation de cause à effet. Le rétinol est essentiellement impliqué dans la croissance et l'intégrité des épithéliums ; les signes cliniques du déficit en vitamine A sont ophtalmiques et cutanés. L'héméralopie, c'est à dire la perte d'acuité visuelle en lumière réduite, signe précurseur de la carence en rétinol, est due à une diminution de la rhodopsine dans les bâtonnets de la rétine. Puis en l'absence de traitement, s'installe une xérose conjonctivale, des tâches de bitot puis une xérose cornéenne conduisant à des ulcérations et une kératomalacie et enfin apparaît une xérophtalmie au fond d'oeil. L'évolution spontanée se fait alors vers la cécité.



On estime qu'à travers le monde, 0.5 à 1 millions d'enfants développent chaque année une xérophtalmie active avec un certain degré d'ulcération cornéenne. Les effets de la carence en rétinol sur le système immunitaire sont moins bien compris. Des études in vitro et in vivo (103) montrent en cas de taux de rétinol insuffisant, une diminution de l'intégrité des muqueuses, digestives notamment et une diminution de la sécrétion d'immunoglobulines dans les sécrétions muqueuses. Une étude menée en Indonésie (98) parmi les enfants n'ayant pas reçu la supplémentation vitaminique systématique recommandée dans les 6 derniers mois, donc a priori carencés en vitamine A, a retrouvé une incidence significativement plus élevée de diarrhée et d'épisodes fébriles comparativement aux enfants non carencés : 8,4 % des enfants ont eu un épisode de diarrhée dans la semaine précédente contre 6,7% des enfants non carencés.

Afin de démontrer le rôle de la vitamine A dans la morbidité infectieuse, des essais de supplémentation en vitamine A ont été menés mais ils présentent des résultats variables selon les groupes d'âge et les microorganismes étudiés. Parmi les plus jeunes enfants, la supplémentation en rétinol ne semble pas améliorer la survie ni la vulnérabilité aux infections.

Une étude multicentrique (187) menée par l'OMS au Pérou, Ghana et en Inde n'a pas mis en évidence d'effet significatif, lors du suivi de la naissance et jusqu'à l'âge de 12 mois, de la supplémentation des mères allaitantes en post-partum puis des nourrissons en terme de morbidité infectieuse respiratoire et gastro-intestinale, ni de mortalité. Les données de la méta-analyse (187) conduite par l'OMS rejoignent ces résultats : après apport de vitamine A, une diminution importante de la prévalence et de la sévérité des infections respiratoires et de la mortalité n'est observée que pour des enfants âgés de plus de 6 mois. Seule l'étude de Humphrey et al (188) retrouve une diminution significative de 64% de la mortalité néonatale après apport de 50 000 UI de vitamine A aux nouveaux-nés indonésiens.

Il a été rapporté par de nombreux travaux des effets bénéfiques de la vitamine A sur la morbidité et la mortalité due à la rougeole. La rougeole, bien qu'évitable grâce à une vaccination efficace, reste un problème de santé publique dans les pays en développement. La mortalité lors des accès de rougeole est estimée à 20% en Afrique et certains auteurs rapportent une mortalité retardée survenant dans les mois suivant l'infection et attribuable au virus.

Une méta-analyse (189,190) rapporte une réduction de 66% des cas mortels de rougeole lorsqu'un traitement par vitamine A est instauré à la phase aiguë. L'essai communautaire

randomisé et contrôlé conduit par Dollimore et al (190) au Ghana a étudié l'impact de la supplémentation prophylactique de 200 000 UI de vitamine A orale données tous les 4 mois pendant deux ans à des enfants de plus de 6 mois. Dans cette population, la couverture vaccinale contre la rougeole n'atteint que 63% des enfants. Après supplémentation, les taux circulants de rétinol sont significativement augmentés dans le groupe vitamine A. L'incidence de rougeole est plus élevée dans le groupe placebo (28,9<sup>0</sup>/<sub>00</sub>/an) que dans le groupe supplémenté (23,6<sup>0</sup>/<sub>00</sub>/an) mais cette différence n'est pas significative. De même, les auteurs n'ont pas obtenu de différence de prévalence des cas mortels de rougeole entre les deux groupes. La mortalité à la phase aiguë s'élève dans cette étude à 15,7% ; elle survient préférentiellement parmi les enfants de moins de 4 ans, les enfants non vaccinés contre la rougeole et les individus présentant une insuffisance pondérale (P/A<-2 DS). Cette étude n'ayant pas mis en évidence d'effet retardé de la rougeole sur la mortalité infantile, il n'a pas été possible de tester l'efficacité à long terme de la vitamine A. Les auteurs concluent que le traitement par rétinol de l'accès de rougeole ne doit pas tenir compte d'une éventuelle supplémentation antérieure puisque celle-ci ne semble pas protectrice vis à vis de cette infection ; par ailleurs, la meilleure prévention de l'incidence et de la sévérité de la maladie reste la vaccination.

Cependant, d'autres essais menés antérieurement (191) avaient montré une efficacité de la vitamine A prophylactique : réduction de 23% de la mortalité globale du groupe vitamine A et de 26% de la mortalité par rougeole, bien que ce dernier résultat ne soit pas statistiquement significatif. Devant ces résultats inconstants, il est alors impossible de statuer sur le rôle de la carence en vitamine A dans la morbidité et la mortalité par rougeole.

Les effet de la carence en rétinol sur la morbidité et la mortalité du paludisme sont également controversés. Des études anciennes sur l'animal (156) ont tout d'abord suggéré un effet protecteur de la carence vitaminique par l'observation d'infections moins sévères chez les poulets carencés. Plus tard, la même expérience réalisée sur des canards n'a pas mis en évidence de différence significative. Au contraire, un essai a montré que les rats déficitaires en rétinol étaient plus sensibles au Plasmodium berghei que les rats au statut vitaminique normal. Bien que variables, les résultats sur l'animal sont plutôt en faveur d'une vulnérabilité au paludisme induite par la carence en vitamine A.

Du point de vue biologique, la vitamine A agit dans la défense contre les Plasmodium en augmentant l'expression de CD36, facteur qui favorise la phagocytose des érythrocytes parasités et inhibe la réaction inflammatoire excessive impliquée dans le neuropaludisme et

les accès pernicioeux.

Des études transversales suggèrent une relation inversement proportionnelle entre les taux circulants de rétinol et la valeur de la parasitémie, sans pouvoir établir de lien de causalité. La mise en évidence d'un tel lien nécessite des essais de supplémentation. Cependant, ces essais ont des résultats contradictoires (156).

Au Ghana, aucune relation significative n'a été mise en évidence entre la supplémentation vitaminique et la morbidité et la mortalité palustre. Au contraire, un essai mené en Papouasie Nouvelle Guinée. retrouve un risque significativement plus faible de morbidité palustre dans le groupe supplémenté en vitamine A par rapport au groupe placebo (OR 0,70).

L'OMS à travers le projet CRA, et selon l'effet protecteur calculé dans cet essai, estime que 18% des accès palustres et 18,2% des décès dus au paludisme sont attribuables à la carence en vitamine A, soit 850 700 décès par an en Afrique.

Afin de tenter d'expliquer ces résultats contradictoires, Bishai et al (99), ont alors testé l'hypothèse selon laquelle la supplémentation en vitamine A n'a d'effet bénéfique que parmi certains groupes à risque ; la composition de l'échantillon étudié expliquerait en partie la variabilité des résultats observés. Au Népal, comme dans de nombreux pays d'Asie du sud, la mortalité infantile des filles est supérieure à celle des garçons du fait des pratiques culturelles favorisant les fils, notamment lors de la répartition alimentaire, l'accès aux soins et l'éducation scolaire. Par ailleurs, 90% de la population est hindoue et la société fonctionne dans un système de castes, les deux plus élevées étant celles des Brahmin et des Chettri.

Les auteurs ont donc comparé les taux de mortalité, avec ou sans supplémentation en vitamine A, parmi les groupes favorisés : les garçons, les Brahmin et les Chettri et les enfants issus des ménages les plus favorisés du point de vue socioéconomique (estimé selon le niveau des revenus, la possession de biens de consommation manufacturés comme la radio, un vélo et le niveau d'éducation des parents) et les groupes à risque : les filles, les autres castes et les enfants des familles les plus pauvres. Après distribution au porte à porte de 200 000 UI de rétinol tous les 4 mois pendant 2 ans, une nette diminution de la mortalité a été observée parmi les groupes à risque alors qu'aucun effet statistiquement significatif n'a été mis en évidence dans les populations favorisées. Ainsi, la mortalité des filles supplémentées (18/1000/an contre 27/1000/an dans le groupe placebo) rejoint-elle le taux de mortalité des garçons, supplémentés ou non (17 et 19/1000/an respectivement). Donner de la vitamine A aux filles permet donc d'égaliser de près de 90% la différence de mortalité entre les deux sexes. Des effets semblables sont observés pour les castes les plus basses : la mortalité passe

de 25/1000/an à 19/1000/an grâce à la supplémentation vitaminique tandis qu'elle reste stable à 11/1000/an parmi les Brahmin et des Chettri. Parmi les groupes socio-économiques, la même tendance est constatée, cependant les plus pauvres (après classement en 5 catégories socioéconomiques) bénéficient moins de la vitamine A que les deuxième et troisième catégories socio-économiques les moins favorisées ; dans le premier groupe, d'autres facteurs alimentaires ou sanitaires associés interviennent probablement et limitent la survie de ces enfants. Cet essai conclue que la supplémentation en vitamine A permet d'atténuer les inégalités socio-économiques en terme de mortalité ou de morbidité infectieuse. Seuls les groupes défavorisés semblent bénéficier de cette apport vitaminique complémentaire. Une précédente étude menée au Népal (99, 192) a montré qu'il existait une corrélation significative entre le statut insuffisant en vitamine A des individus et leur appartenance à une caste ou une catégorie socio-économique défavorisée.

La vitamine A aurait donc un effet protecteur vis à vis de la mortalité et de la morbidité qui n'est mis en évidence que dans les populations carencées et, du fait de pauvres conditions sanitaires et sociales, exposées par ailleurs à un risque plus élevé d'infections et de carences nutritionnelles.

### 3) MALNUTRITION ET RETARD DU DEVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR, DES ACQUISITIONS SCOLAIRES ET FAIBLE NIVEAU DE PRODUCTIVITE A L'AGE ADULTE

Dans les pays en développement, on estime que plus de 200 millions d'enfants de moins de cinq ans ne parviennent pas à atteindre leur potentiel de développement psycho-moteur du fait de l'extrême pauvreté des foyers et de la malnutrition (193). Dans ces régions où la prévalence de la malnutrition est élevée, 99 millions d'enfants ne sont pas scolarisés. Parmi ceux qui le sont, seuls 78% achèvent le premier cycle et 50% seulement sont inscrits à l'école secondaire (103). A l'échelle nationale, l'observation de la prévalence de la malnutrition et les taux de scolarisation de 79 pays en développement montre une relation linéaire : chaque augmentation de 10% de prévalence de retard statural ( $T/A < -2$  DS) s'accompagne d'une diminution de 7,9% de la scolarisation des enfants.

Cependant, la relation entre malnutrition et développement cognitif, sensori-moteur et socio-émotionnel est difficile à évaluer du fait de l'intrication des facteurs de risque. En effet, la part

du retard de développement attribuable aux conditions socio-économiques précaires, à la faible stimulation psycho-affective des enfants et à la malnutrition elle-même est difficile à mesurer. D'autre part, l'analyse du développement psychomoteur et des comportements humains est complexe ; des tests standardisés ont été mis au point mais les divers travaux publiés dans la littérature utilisent des méthodologies et des tests d'évaluation différents. Ces tests ont pour la plupart été créés pour les enfants des sociétés occidentales et les différences socio-culturelles sont telles que l'on peut se poser la question de la pertinence d'appliquer ces tests aux populations d'Afrique ou d'Asie.

Enfin, si de nombreuses études ont établi une corrélation nette entre la malnutrition sévère et une réduction des capacités psychomotrices, il en va autrement pour des degrés moindre de malnutrition, dont la prévalence est pourtant bien supérieure à travers le monde.

### **Physiopathologie de l'interaction malnutrition-développement psychomoteur**

Les connaissances à propos du développement du système nerveux central soulignent l'importance des mécanismes intervenant pendant la vie intra-utérine mais également durant les premières années de la vie. La neurogenèse, la croissance axonale et dendritique, la synaptogenèse, la myélinisation et la gliogenèse sont des processus successifs. Ainsi une perturbation même minime de ce processus peut entraîner des conséquences à long terme. (Figure 27)

Figure 27 : Développement du cerveau humain, (103)

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

Par ailleurs, les modèles animaux prouvent que la qualité de l'environnement modifie le développement cérébral (194) ; l'exposition de rongeurs à une carence martiale, des régimes

alimentaires pauvres ou encore des toxines, altère la structure et les fonctions cérébrales et a des effets cognitifs et comportementaux ultérieurs.

Il est alors plausible biologiquement que la malnutrition, débutant dès la vie intra-utérine et touchant principalement les enfants de moins de 5 ans, altère les capacités cognitives et motrices des nourrissons et soit responsable d'effets négatifs durables.

Le retard de croissance intra-utérin est le plus souvent dû à un état nutritionnel maternel insuffisant et un déficit des échanges transplacentaires. Certaines études (195) établissent un lien entre le retard de croissance intra-utérin et une altération du développement psychomoteur ultérieur. Au Brésil (196), 131 enfants nés à terme avec un retard de croissance intra-utérin ont été appariés à des enfants de poids de naissance normal et du même âge et suivi pendant 1 an. Les capacités cognitives et motrices ont été évaluées grâce à l'échelle de Bayley à 6 et 12 mois et leur comportement socio-émotionnel observé. A 6 mois, les enfants nés avec un petit poids de naissance ont un score de développement cognitif inférieur de 4,2 points en moyenne ( $p < 0,001$ ) et de développement moteur inférieur de 7,3 points ( $p < 0,001$ ). Cette différence augmente encore à 12 mois, respectivement de 7,3 et 9,9 points. Leur comportement est également différent : ils sont moins actifs, moins coopératifs, plus inhibés et moins souriants et ils vocalisent moins. L'ajustement aux facteurs socio-économiques et au degré de stimulation psycho-affective montre que le niveau de développement psychomoteur de ces nourrissons nés avec un retard de croissance est influencé et dépendant du niveau d'instruction des mères et de la qualité de la stimulation par les mères.

Au Guatemala et en Jamaïque (195), les bébés nés à terme avec un RCIU ont à 2 et 3 ans des résultats inférieurs aux tests de capacité cognitive et une capacité de résolution de problème moindre à 7 mois (retrouver un objet caché).

Dans les pays industrialisés (197), le suivi à long terme des enfants nés avec un RCIU montre, après ajustement aux conditions socio-économiques, que leurs résultats scolaires à 5, 10 et 16 ans sont significativement inférieurs ; ils ne font pas moins d'études que les autres enfants mais occupent à l'âge adulte des postes moins rémunérés et à moindre responsabilité. L'environnement intra-utérin semble donc jouer un rôle dans le développement cérébral et les capacités psycho-motrices futures.

Par ailleurs, l'importance des acquisitions réalisées dans les premières années de la vie et les conséquences à long terme d'une perturbation de ces apprentissages sont soulignés par plusieurs travaux montrant que les capacités cognitives pendant la petite enfance et à l'entrée à l'école sont prédictives des résultats scolaires jusqu'à la fin de l'adolescence. Ainsi, au Guatemala (198) les scores d'évaluation cognitive sont prédictifs de la fréquentation du cycle

secondaire et du taux de succès scolaire à l'adolescence. En Afrique du Sud (199) les capacités cognitives à la fin de la première année d'école primaire prédisent les progrès réalisés durant le reste de la scolarité. L'analyse multivariée des facteurs confondants comme l'âge, les conditions socio-économiques et le niveau d'instruction des parents (200) montre que la corrélation entre les capacités cognitives avant l'âge de 5 ans et les performances scolaires jusqu'à la fin de l'adolescence reste significative et positive après ajustement.

La relation entre la malnutrition et l'altération du développement psycho-moteur a été évaluée grâce à des enquêtes transversales, des études prospectives et enfin des essais randomisés de supplémentation nutritionnelle.

### **Etudes transversales de la relation malnutrition-développement psychomoteur**

Les études transversales montrent toutes une corrélation significative entre la dénutrition mesurée en terme de retard statural et les capacités cognitives et les résultats scolaires des enfants.

Sur les 23 études recensées par la revue de la littérature menée par Grantham-McGregor (193), seules 3 ne montrent pas de résultats significatifs mais la valeur du poids pour l'âge est utilisée dans l'une, tandis qu'au Ghana, les enfants les plus grands en taille quittent l'école plus précocement pour rapporter de l'argent à leur famille, introduisant ainsi un biais. Dans les 20 autres études, les enfants ayant un retard statural comparativement aux enfants du même âge ayant un statut nutritionnel normal sont moins scolarisés ou le sont plus tardivement, atteignent un niveau scolaire moins élevé et ont des scores de capacité cognitive inférieurs. Les travaux menés sur des enfants plus jeunes montrent que l'âge de l'acquisition de la marche est significativement corrélée à la valeur de la taille pour l'âge au Zanzibar (201) et au Népal (202).

### **Etudes longitudinales de la relation malnutrition-développement psychomoteur**

Des études d'observation du développement moteur, cognitif et socio-émotionnel ont été menées sur des enfants de la naissance et pour certaines jusqu'à la fin de l'adolescence. Le suivi d'enfants péruviens (203) permet de mettre en évidence que les enfants dénutris à 24 mois ( $T/A < -2$  DS) ont à 9 ans 10 points de moins au test WISC-R (95% IC : 2,4 à 17,5) que les enfants sans retard statural. Aux Philippines (204), les enfants sans retard statural à 24

mois ont un QI à 8 et 11 ans supérieur aux enfants dénutris, ainsi qu'un moindre risque de redoublement d'une ou plusieurs classes (OR 0,78 à 0,86), et d'abandon en cours d'année scolaire (OR 0,66 à 0,74). Les enfants dénutris ont 3 à 6 fois plus de risque d'entrée à l'école tardive. En Jamaïque (205), le retard statural dans les deux premières années de vie est responsable à 17 ans d'une altération significative des scores de 11 des 12 tests de langage, vocabulaire, capacité de calcul... et des connaissances générales. En Indonésie (206), la valeur du poids pour la taille à 1 an n'est pas prédictive des capacités cognitives à 7 ans, en revanche la croissance pondérale entre 1 et 7 ans l'est. L'analyse combinée (193) de ces études prospectives montre une association constante entre la malnutrition entre 24 et 36 mois et des performances inférieures aux tests cognitifs dont l'effet varie de 0,4 à 1,05 ET.

### **Essais randomisés de supplémentation**

Tous les essais randomisés et contrôlés montrent des résultats constants en faveur d'une amélioration des scores de développement psycho-moteur lors de l'apport de calories, de protéines et de micronutriments.

L'évaluation de la supplémentation alimentaire associée ou non à la stimulation psycho-affective a été réalisée parmi 129 enfants jamaïcains (207) âgés de 9 à 24 mois ayant un retard statural. La supplémentation énergétique consistait en 1 kg par semaine d'une formule à base de lait pendant deux ans, et la stimulation en sessions de jeux hebdomadaire et à domicile. Les résultats ont montré que les enfants dénutris avaient initialement des scores inférieurs que les enfants sains appariés et que le groupe contrôle (non stimulé ni supplémenté) a aggravé ce déficit psycho-moteur au cours du suivi. Les deux types d'intervention, nutritionnelle et éducative, ont des effets bénéfiques et indépendants sur le quotient de développement (QD) mesuré selon l'échelle de Griffith. Bien que l'effet combiné de ces deux interventions soit supérieur, cet essai montre que l'altération des capacités cognitives et motrices des enfants dénutris est en partie due aux facteurs nutritionnels et réversible lors de la correction des carences alimentaires.

L'essai de supplémentation mené par Pollitt et al (208, 209) en Indonésie rapporte également des effets bénéfiques à la fois sur les capacités motrices, le développement intellectuel et le comportement des enfants modérément dénutris ayant une taille pour l'âge inférieure à -1 DS et un poids pour la taille entre -1 et -2 DS. Ces paramètres ont été évalués grâce à des tests standardisés mais également par l'observation des comportements spontanés de ces enfants.



L'effet le plus marqué est obtenu par l'apport énergétique (250 kcal/j) et protéique (6g/j) associé à un ensemble de vitamines et sels minéraux comprenant du fer, du zinc, du rétinol et de la thiamine ; l'apport de micronutriments seuls permet une amélioration des capacités psychomotrices mais dans une moindre mesure. Ainsi, à 18 mois, 100% des enfants ayant reçu le supplément énergie + micronutriments marchent seuls, tandis que 63% des enfants du groupe micronutriments seuls et 50% du groupe placebo en sont capables. Les progrès les plus importants sont effectués lorsque la supplémentation intervient plus précocément : ils sont plus intenses entre 12 et 18 mois, qu'entre 18 et 30 mois. L'analyse détaillée du développement moteur montre que l'apport nutritionnel augmente initialement le niveau d'activité puis, dans un deuxième temps, les acquisitions motrices. Ainsi dans les deux premiers mois, la durée et l'intensité des efforts s'accroît, le temps consacré aux activités sédentaires diminue. Puis, la station verticale, la marche et enfin la course sont acquises. L'analyse du développement mental montre une amélioration significative dans les deux groupes supplémentés des vocalisations puis du langage, de la manipulation des objets, du temps et de la variété des jeux. Le score de Bayley étudiant la perception sensorielle, la mémoire, l'apprentissage et les capacités de raisonnement diminue avec l'âge dans les trois groupes, montrant ainsi les effets délétères de la malnutrition sur les performances cognitives : à partir de 12 mois, l'écart entre les scores des enfants dénutris et les critères de référence ne fait qu'augmenter. Cependant, cette détérioration est atténuée par l'apport nutritionnel, de façon plus marquée entre 12 et 18 mois qu'entre 18 et 30 mois ainsi que dans le groupe énergie + micronutriments que dans le groupe micronutriments seuls.

L'auteur rapporte un effet délétère de l'apport des micronutriments seuls sur le score de Bayley entre 18 et 30 mois : ce score devient inférieur à celui des enfants du groupe placebo. Sans pouvoir expliquer cet effet négatif, il souligne le rôle spécifique de certains de ces micronutriments sur le développement cérébral et l'impact de leur carence sur les capacités psycho-motrices. La carence en iode en est le modèle le mieux connu : le déficit pré et post natal en iode est associé à une diminution de la synthèse des hormones thyroïdienne et en l'absence de correction à un retard mental, parfois profond. En dehors des cas d'hypothyroïdie congénitale, une carence plus modérée en iode est associée à un déficit de 12,5 à 13,5 points de quotient intellectuel (QI) (195).

L'enrichissement en iode du sel dans la plupart des pays a permis de réduire significativement la prévalence de l'insuffisance thyroïdienne carencielle et de retard mental associé. Cependant

(210), si 86% des foyers ont accès au sel enrichi en Amérique du sud, cette proportion n'atteint que 47% en Europe et en Asie centrales.

La carence en fer est également incriminée par de nombreux travaux (195) dans la genèse du déficit psychomoteur des enfants dénutris. Le fer est impliqué dans la myélinisation cérébrale in utéro et dans les premiers mois de la vie. Les modèles animaux rapportent une altération de la myélinisation, de la neurotransmission et du métabolisme du système nerveux central, avec des changements de profils protéiques et d'expression géniques lorsque des rongeurs sont soumis à une anémie par carence martiale ; ces modifications persistant après la correction de la carence martiale. Les primates ayant subi un déficit en fer prénatal ont des comportements modifiés (agressivité, impulsivité) tandis qu'un déficit post-natal est associé à une altération des fonctions cognitives et des activités motrices.

Sur les 21 études sélectionnées par Grantham-McGregor et al (195), 19 rapportent une altération des fonctions motrices, comportementales, cognitives ou neurophysiologiques en comparant des nourrissons atteints d'une anémie par carence martiale, par rapport à des enfants au statut hématologique normal, et ce, malgré des échantillons et des méthodologies différentes. Six de ces études utilisent des tests standardisés pour évaluer les performances motrices et cognitives avant et après la correction d'une anémie carencielle chez des nourrissons par ailleurs en bonne santé. Initialement, les enfants atteints de carence martiale ont des résultats de tests cognitifs inférieurs aux enfants « contrôle » (6 à 15 points de moins) dans les six études, des performances motrices inférieures (6 à 17 points de moins) dans 5 des 6 travaux et des évaluations socio émotionnelles altérées dans les 3 études les mesurant. Dans 4 de ces études, les faibles performances de ces enfants persistent après 3 mois de traitement efficace de l'anémie ; dans les deux autres études, les résultats s'améliorent significativement. Les effets à long terme d'une anémie carencielle persistent même après correction de la carence d'après 10 études prospectives : le score de quotient intellectuel (QI) est diminué de 1,73 point par gramme/dl d'hémoglobine déficitaire et à 19 ans, l'ensemble des capacités cognitives testées sont altérées. De plus, ces enfants ont une scolarité perturbée par des redoublements plus fréquents, des comportements plus anxieux, des troubles de l'attention. Les performances motrices sont elles-aussi réduites.

Les travaux analysant les effets de l'apport de fer sur le développement psychomoteur rapportent des résultats inconstants. Mais ces essais diffèrent selon qu'ils apportent des doses thérapeutiques à des enfants dont la carence martiale est authentifiée ou qu'ils distribuent de

faibles doses à une cohorte d'enfants au statut hématologique varié. Il semble alors que l'impact soit moins marqué dans ce dernier cas.

Sur 5 essais de supplémentation, dont 4 parmi des enfants ayant un retard statural, tous démontrent un effet positif sur le développement moteur, 3 des modifications des relations socio-émotionnelles mais seules 2 rapportent une amélioration du langage et des fonctions cognitives. Les données du suivi à long terme de ces essais de supplémentation martiale ne sont encore pas disponibles, cependant devant les effets bénéfiques constatés à court terme, on peut espérer que l'impact négatif de la carence martiale sera atténué par la supplémentation précoce en fer.

De toutes ces études, on peut conclure que l'anémie par carence martiale, associée ou non à une forme globale de malnutrition, est responsable d'une altération des fonctions cognitives et motrices à court terme et que ses effets persistent au long terme malgré la correction du déficit. Cependant, les essais de supplémentation martiale montre des bénéfices de l'apport de fer, notamment sur les performances motrices et socio-émotionnelles. Ceci suggère que les conséquences négatives à long terme pourraient être évitées par la supplémentation en fer systématique des enfants à risque de carence.

La carence en zinc a également été incriminée dans la constitution du retard psychomoteur. Cependant, les résultats des études transversales comme des essais de supplémentation sont inconstants et contradictoires, ne permettant pas de conclure à un lien de causalité.

De tous ces travaux, on peut conclure que la malnutrition, qu'elle soit globale ou limitée à la carence en micronutriments, est responsable d'une limitation des fonctions cognitives et motrices ; et ce d'autant plus qu'elle intervient en période anténatale ou dans les premières années de vie.

Ces enfants n'ayant pu atteindre leur potentiel de développement psychomoteur ont alors des performances scolaires réduites, un faible niveau de formation et une perte de productivité professionnelle. Cette perte de productivité professionnelle s'explique selon certains auteurs à la fois par une diminution de la durée de scolarisation et par un apprentissage moindre par année scolaire. Des données issues des Philippines (211) constatent, chez les enfants dénutris, un déficit de 0,72 DS des apprentissages mathématiques et de lecture par rapport aux enfants sains. Cette diminution des apprentissages est équivalente à la fin de la scolarité à un retard de 2 années scolaires parmi les enfants atteints de retard statural. Il est par ailleurs estimé (193)

que chaque année de scolarisation augmente le niveau des revenus des adultes de 7 à 11%. Ainsi, la perte de revenus attribuable à la malnutrition est de 22% environ. Suivant ce même calcul, le manque à gagner s'élève à 30% si les enfants ont subi en plus des dommages dus à la malnutrition et ceux de l'extrême pauvreté.

Si la malnutrition est responsable de 6 millions de morts évitables par an dans les pays en développement, il s'agit de la partie visible de l'iceberg ; plus de 200 millions d'enfants chaque année n'atteignent pas leur potentiel de capacité motrice et intellectuelle et deviendront alors des adultes vivant dans la pauvreté et la précarité. Par ailleurs, le faible niveau d'instruction des individus, principalement celui des mères de famille, est associé à une fertilité accrue, une conduite inadéquate de l'allaitement maternel, une diminution des soins apportés aux enfants et une augmentation de l'insécurité alimentaire. Ces conditions étant autant de facteurs de risque de la malnutrition des enfants, il devient évident que le déficit psychomoteur des enfants dénutris, devenus des adultes peu instruits, contribue à la transmission trans-générationnelle de la malnutrition et de la pauvreté.

A- PRISE EN CHARGE DE LA MALNUTRITION AIGUË SÉVÈRE EN MILIEUX HOSPITALIER

Le pronostic de la malnutrition aiguë sévère en milieu tropical est depuis de longues années l'objet d'une grande variabilité d'un service de prise en charge à un autre. Les différences de mortalité observées viennent à la fois des caractéristiques des enfants recrutés mais surtout de la diversité des traitements mis en oeuvre. Ainsi, un effort de standardisation des pratiques était nécessaire. En 1999, l'OMS a mis au point et publié un protocole standardisé (212) pour la prise en charge des enfants atteints de malnutrition aiguë sévère. S'appuyant sur les données physiopathologiques de la malnutrition, il permet d'éviter les erreurs les plus fréquemment observées dans les services de nutrition comme l'hydratation trop intensive, la réintroduction alimentaire retardée, l'absence de traitement anti-infectieux systématique... La disponibilité du protocole de l'OMS sur internet rend sa diffusion aisée et son application plus large.

La prise en charge de la malnutrition aiguë sévère se divise en deux phases. La phase initiale consiste à traiter les complications aiguës souvent associées à la malnutrition et mettant en jeu le pronostic vital. Il s'agit de l'hypoglycémie, la déshydratation, les infections et les carences vitaminiques. Lors de cette première étape, l'objectif du traitement diététique est de couvrir les besoins énergétiques de maintenance et de rétablir l'équilibre électrolytique ; une stabilisation pondérale plutôt qu'un gain de poids est recherchée. La phase initiale prend fin lorsque l'appétit de l'enfant réapparaît.

La seconde phase a pour but la récupération pondérale proprement dite et nécessite pour cela l'augmentation progressive des apports énergétiques et protidiques alimentaires.

Figure 28 : les 2 phases et 10 étapes de la prise en charge de la malnutrition sévère (212).

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (LZW)  
sont requis pour visionner cette image.

## 1) ADMISSION DES PATIENTS

### **Recueil des informations**

Les enfants atteints de malnutrition ne nécessitent pas tous un traitement hospitalier et seuls les plus sévèrement atteints seront admis. Les critères de sévérité comprennent des critères cliniques et anthropométriques dont la référence jusqu'à présent utilisée était celle NCHS/OMS mais les standards de croissance de l'OMS devraient la remplacer d'ici peu, après les premières évaluations pratiques.

Ainsi, les enfants à hospitaliser sont ceux ayant un poids pour la taille inférieur à -3 DS de la moyenne de référence ou ayant des oedèmes déclives quel que soit leur statut anthropométrique ou enfin les enfants présentant l'une des complications ou facteurs de risques suivants, associée à un degré modéré de malnutrition : déshydratation, infection, diarrhée sévère ou chronique, vomissements incoercibles, anémie sévère, anorexie, âge inférieur à 1 an ou antécédent de retard de croissance intra-utérin ou de petit poids de naissance.

Après identification du patient la plus complète possible (nom, prénom, âge, sexe, ethnie, adresse), il est alors nécessaire de lister ses antécédents médico-chirurgicaux, et ses vaccinations antérieures (contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la tuberculose, la rougeole et l'hépatite B) et de reconstituer l'histoire de la maladie nutritionnelle de l'enfant afin d'adapter au mieux le traitement notamment anti-infectieux. Les facteurs de risques sanitaires et socio-économiques de malnutrition sont également à rechercher afin de pouvoir donner ensuite aux parents des conseils nutritionnels et sanitaires adaptés à chaque famille. Ainsi, les données suivantes doivent être recueillies : statut nutritionnel de la mère,

éventuels problème d'allaitement, statut marital de la mère et rang d'épouse si polygamie, nombre de décès dans la fratrie, parent décédé, accessibilité aux soins (km), présence de latrines au domicile, accès à l'eau potable et à l'électricité, matériaux constituant le logement familial, niveau d'instruction parental...

### **L'examen clinique initial**

Il recherche les signes de malnutrition aiguë et les complications associées, notamment les signes de mauvaise tolérance immédiate, et de carences vitaminiques spécifiques.

Outre les mesures anthropométriques (poids, taille, périmètre crânien, périmètre brachial), doivent être recherchés et mesurés la fréquence cardiaque, la tension artérielle, les signes de collapsus circulatoire (extrémités froides, pouls fémoraux rapides et faibles, troubles de la conscience), la température, une pâleur cutanéomuqueuse, la soif, la fréquence respiratoire et les signes d'infection respiratoire, enfin l'importance de la diarrhée et des vomissements ainsi que l'existence d'un syndrome dysentérique évaluée. L'examen cutané et des muqueuses doit être minutieux à la recherche de surinfection bactérienne ou mycotique.

La forme clinique du marasme atteint essentiellement les enfants les plus jeunes, de moins de 12 mois surtout, dont le poids pour la taille est très faible et comporte les signes suivants : membres émaciés, visage simiesque, côtes saillantes, peau fine, flasque et plissée au niveau des cuisses et des fesses, disparition du tissu adipeux sous-cutané, cheveux fins, ulcères cutanés en regard des os saillants, abdomen ballonné ; l'appétit est le plus souvent conservé voire féroce et la vivacité n'est pas ou peu altérée.

La forme du Kwashiorkor est définie par la présence d'oedèmes déclives bilatéraux ; elle touche des enfants plus âgés, de 1 à 3 ans le plus souvent mais peut se voir à tout âge. La perte de poids comme la fonte de la masse musculaire peuvent être en partie masquées par les oedèmes, cependant les bras sont le plus souvent émaciés. Les signes associés sont un visage lunaire, une hépatomégalie souple et homogène due à une stéatose hépatique, des cheveux fins, ternes, défrisés et décolorés en bruns ou roux. Les altérations cutanées débutent au niveau des zones de frottement : périné, coudes, creux poplités, par l'apparition de tâche hyperpigmentées qui desquament ensuite et sont responsables de la « dermatose écailleuse ». Les troubles du comportement sont fréquents et associent une apathie et une indifférence à l'environnement à une irritabilité lors des manipulations. L'anorexie est habituelle. Une diarrhée acqueuse ou striée de sang, nauséabonde et faite d'aliments non digérés est fréquemment associée.

Des formes mixtes existent qui associent une maigreur extrême à des oedèmes déclives.

Certaines carences vitaminiques donnent des symptômes spécifiques qu'il est nécessaire de rechercher car la plupart des lésions observées sont réversibles ou du moins améliorées par l'apport en quantité importante du micronutriment déficitaire.

Ainsi, la carence en thiamine ou vitamine B1 est responsable du béribéri qui peut prendre trois formes cliniques : la forme humide consiste en une insuffisance cardiaque globale donnant des œdèmes, une dyspnée, des râles crépitants à l'auscultation pulmonaire, une hépatomégalie, une turgescence jugulaire, une tachycardie et des troubles du rythme cardiaque. En l'absence de traitement, une défaillance circulatoire apparaît. La forme sèche est une atteinte neurologique associant initialement des paresthésies à des zones d'hypoesthésie, une ataxie, une abolition des réflexes ostéo-tendineux et un déficit moteur. A un stade avancé de la maladie, des troubles de la conscience s'installent, fatals en l'absence de traitement. Le béribéri infantile atteint les nourrissons de moins de 6 mois ; la forme suraiguë ou aiguë résulte en une défaillance cardio-respiratoire fatale en quelques heures ou jours. La forme plus chronique se traduit par une voix enrouée voire une aphonie caractéristique, par paralysie laryngée, un nystagmus, voire des signes d'irritation méningée (raideur de nuque, vomissements) ou encore des convulsions. Là encore, l'évolution en est spontanément fatale. Le traitement curatif consiste à apporter de la thiamine par voie parentérale dans les formes humides et infantiles ou par voie orale dans la forme neurologique, à doses élevée jusqu'à disparition des symptômes.

La carence en vitamine A se traduit par une héméralopie (baisse d'acuité visuelle en lumière réduite) et des lésions ophtalmologiques : tâches de bitot, xérose et ulcération conjonctivale puis cornéenne, puis kératomalacie, enfin lésions du fond d'œil et xérophtalmie.

La pellagre est due à une carence en vitamine PP ou niacine, lorsque l'alimentation est quasi-exclusivement basée sur la consommation de maïs. Rare chez l'enfant, elle associe une dermatose hyperpigmentée et squameuse évoluant vers la dépigmentation et une stomato-chéilite, une diarrhée douloureuse et des troubles du comportement tels qu'une agitation, des troubles mnésiques, une insomnie et une anxiété. Le traitement par l'apport de niacine par voie orale montre des résultats rapides et spectaculaires.

La carence en vitamine C ou scorbut est maintenant rare et les seuls cas ont été récemment observés en cas de famine ou dans les camps de réfugiés. Les signes cliniques associent des douleurs osseuses avec impotence fonctionnelle, une anémie, des hémorragies par fragilité capillaire : gingivorragies, épistaxis, hématurie, rectorragies, hématomes cutanés, retard de cicatrisation cutanée, gingivite hypertrophique et chute des dents.



Le rachitisme carenciel est rare dans les pays tropicaux où l'exposition solaire intense compense le manque éventuel d'apport calcique et vitaminiqque alimentaire. Les signes cliniques associent des déformations osseuses (chapelet costal, élargissement épiphysaire, coxa vara), un retard de fermeture des fontanelles et d'apparition dentaire et une faiblesse musculaire. A un stade plus tardif, apparaissent un encombrement bronchopulmonaire, une impotence fonctionnelle, voire des signes d'hypocalcémie sévère : tétanie, convulsions, troubles du rythme cardiaque...

Les examens paracliniques ne sont pas toujours réalisables et leurs résultats aisément interprétables par le personnel inexpérimenté ; ils ne sont donc pas indispensables à la prise en charge de ces enfants. Certains peuvent cependant être utiles comme la recherche d'une hypoglycémie par une mesure capillaire ou veineuse, la recherche d'une protéinurie à la bandelette urinaire afin de différencier les oedèmes du Kwashiorkor d'un syndrome néphrotique, la recherche d'une anémie très sévère (hémoglobine inférieure à 4 g/dl). Les infections urinaire, digestive, pulmonaire ou palustre seront traitées de façon systématique, mais les authentifier peut être utile afin d'adapter la thérapie au mieux. La mise en évidence d'une bactériémie ou d'une sépticémie permet de dépister les patients les plus à risque de décès dans les premiers jours d'hospitalisation. Une radiographie thoracique renseignera à la fois sur le statut volémique, la présence d'une infection pulmonaire et d'éventuels signes de rachitisme carenciel. Enfin, le résultat du ionogramme sanguin est difficile à interpréter chez l'enfant dénutri et le risque est celui d'une prise en charge différente de celle instaurée par le protocole standardisé et inadaptée au statut hydro-électrolytique réel du malade.

## 2) PHASE INITIALE DE STABILISATION

### **Réhydratation**

#### *Diagnostic clinique de la déshydratation*

Il est difficile de distinguer la déshydratation du choc septique chez un enfant qui souffre de malnutrition sévère. Des signes d'hypovolémie sont visibles dans les deux cas et, faute de traitement, ces signes s'aggravent progressivement. En outre, la sépticémie est souvent précédée d'épisodes diarrhéiques et d'une certaine déshydratation. Nombre des signes normalement utilisés pour évaluer la déshydratation ne sont pas probants chez un enfant atteint de malnutrition sévère et il est donc difficile, sinon impossible, de déceler de façon fiable la déshydratation ou de déterminer son degré de sévérité.

Tout ceci a pour conséquence une surestimation de la déshydratation qui a tendance à être diagnostiquée par excès et sa gravité surestimée. Or, le risque d'hyper-hydratation et de surcharge vasculaire est alors important. En effet, le métabolisme des enfants dénutris est profondément perturbé par la carence énergétique ; c'est le cas de la pompe Na/K-ATP dépendante présente au niveau rénal notamment, grande consommatrice d'ATP. En cas de dénutrition sévère, l'échangeuse d'ions élimine insuffisamment le sodium et l'eau de l'organisme et autorise la fuite urinaire de potassium.

De plus, certaines études physiopathologiques ont mis en évidence des perturbations du fonctionnement musculaire et électrique cardiaque chez les enfants atteints de malnutrition sévère (213) : le volume et la masse musculaire cardiaque sont diminués, les fonctions systoliques sont affectées et l'intervalle électrique QT est réduit. Les patients les plus sévèrement dénutris ont des taux sériques élevés de troponine I, traduisant un certain degré de souffrance myocardique. Ces altérations fonctionnelles cardiaques sont des indicateurs de mauvais pronostic selon l'auteur et peuvent expliquer en partie la mauvaise réponse clinique à l'hydratation intra-veineuse réalisée sans précaution chez les enfants malnutris.

Par ailleurs, la discrimination étant parfois impossible entre septicémie et déshydratation, il est alors nécessaire d'administrer une antibiothérapie associée au traitement de la déshydratation.

Les signes les plus probants de déshydratation chez un enfant atteint de malnutrition sévère sont un antécédent récent et obligatoire de diarrhée hydrique et/ou de vomissements et une soif parfois intense, pouvant s'exprimer par de l'agitation. Signe certain de déshydratation "légère", la soif n'est pas un symptôme de choc septique. Enfin, l'enfoncement des yeux est un signe utile de déshydratation mais seulement lorsque la mère confirme que son apparition est récente, sinon, il est le signe de la dénutrition par fonte des muscles et graisse rétro-orbitaires.

Des signes « pièges » peuvent faire porter à tort le diagnostic de déshydratation : l'apathie et les troubles de la conscience peuvent être dus à la malnutrition sévère elle-même ou bien à l'hypoglycémie, l'hypothermie et le choc septique, comme à la déshydratation. Les glandes salivaires et lacrymales sont atrophiées en cas de malnutrition sévère et la sécheresse de la muqueuse buccale et des yeux n'est pas forcément un signe de déshydratation. Enfin, un pli cutané persistant est fréquemment observé en dehors de la déshydratation du fait de la disparition de la graisse sous-cutanée et de l'atrophie des tissus de soutien : la peau est alors fine et flasque.

### *Traitement de la déshydratation*

Du fait de la perte de fonction de la pompe Na/K-ATP dépendante et de la faible certitude diagnostique, la réhydratation doit être réalisée, dans la mesure du possible, par voie orale, de façon lente et progressive et au moyen d'un soluté adapté aux enfants dénutris, c'est à dire pauvre en sodium et riche en potassium. La réhydratation parentérale augmente le risque d'hyper-hydratation et d'insuffisance cardiaque ; elle ne doit être pratiquée qu'en présence de signes certains de défaillance hémodynamique.

Le traitement de la diarrhée des enfants dans les pays tropicaux utilise depuis les années 1960 un soluté de réhydratation orale ou SRO dont la composition est recommandée par l'OMS. Cependant, ce SRO ne convient pas aux enfants sévèrement dénutris du fait de leurs particularités physiologiques : rétention sodée, hypokaliémie et hypokalicytie. Il est alors nécessaire d'utiliser une solution contenant deux fois moins de sodium et deux fois plus de potassium que la solution standard. Ce soluté adapté aux enfants dénutris (ReSoMal) a alors pour composition : Glucose 125 mmol/l, Sodium 45 mmol/l, Potassium 40 mmol/l, Chlorure 70 mmol/l, Citrate 7 mmol/l, Magnésium 3 mmol/l, Zinc 0,3 mmol/l, Cuivre 0,045 mmol/l, Osmolarité totale 300 mmol/l. Cette solution de ReSoMal est en vente dans le commerce sous forme de sachet à diluer dans 1 litre d'eau. Une préparation « artisanale » peut cependant être réalisée à partir du SRO standard en le diluant dans un volume d'eau deux fois plus grand et en y ajoutant du sucre et une solution de minéraux.

En 2003, l'OMS et l'UNICEF ont publié de nouvelles recommandations pour le traitement de la diarrhée aiguë basée sur une nouvelle composition du SRO et une supplémentation en zinc. L'objectif de ce nouveau SRO est qu'il soit aussi sûr et efficace pour prévenir et traiter la diarrhée mais qu'il participe également à réduire le nombre et l'abondance des selles. L'hyperosmolarité du soluté pouvant avoir des effets délétères sur l'absorption intestinale, la concentration en sodium et en glucose du nouveau soluté a été diminuée afin d'obtenir une osmolarité totale réduite. Les essais de différentes formules ont alors montré que l'utilisation d'une solution contenant 75 mEq/L de sodium au lieu de 90mEq/L et 75 mmol/L de glucose au lieu de 111 mmol/L et ayant une osmolarité de 245 mOsmol/L au lieu de 311 mOsmol/L permettait de diminuer de 30% les vomissements, de 20% l'abondance des selles et de 33% la nécessité de recourir à la réhydratation parentérale.

Malgré de rares cas d'hyponatrémie, toujours transitoires et asymptomatiques, il a été prouvé que cette formule était également efficace pour les enfants atteints de choléra ou de tout autre type de diarrhée et pour les adultes. Cette nouvelle formule de SRO s'applique uniquement

aux enfants non dénutris. S'appuyant sur des principes similaires, une formule de ReSoMal ayant une concentration en glucose inférieure et une osmolarité réduite sera possiblement recommandée ultérieurement ; cependant, le risque d'hypoglycémie étant important chez les enfants dénutris, une diminution de la teneur en glucose ne sera peut-être pas réalisable.

La solution de ReSoMal est administrée à la cuillère, à la seringue ou par gorgées espacées de quelques minutes. Le recours à la sonde naso-gastrique est nécessaire pour tous les enfants épuisés et léthargiques, pour ceux qui vomissent, ont une stomatite douloureuse ou une polypnée.

Les quantités de ReSoMal à administrer sont de 70 à 100 ml par kg de poids corporel sur douze heures en commençant par 5 ml/kg toutes les 30 minutes pendant les 2 premières heures, par voie orale ou sonde nasogastrique, puis 5–10ml/kg toutes les heures. Il est indispensable de réévaluer l'enfant au moins toutes les heures. La quantité totale dépendra de ce que boit l'enfant, du volume des pertes continues par les selles et de la présence éventuelle de signes d'hyperhydratation. L'interruption de cette réhydratation se fait devant la disparition des signes de déshydratation : arrêt de la soif, reprise pondérale, reprise de la diurèse et lorsque les pertes hydriques cessent. En cas de signe de surcharge vasculaire (accélération de la fréquence respiratoire, tachycardie, turgescence des veines jugulaires, augmentation ou apparition d'œdèmes palpébraux ou déclives, râles crépitants à l'auscultation pulmonaire...) il est également indispensable de ne plus donner de ReSoMal, voire d'entraîner la diurèse et l'élimination du sodium par l'utilisation de furosémide (Lasilix®).

La réhydratation par voie intraveineuse est indiquée uniquement en cas d'insuffisance circulatoire due à une déshydratation grave ou à un choc septique.

Les solutés de choix sont alors : la solution de Darrow diluée de moitié dans le glucose à 5%, une solution de lactate de Ringer diluée dans le glucose à 5%, ou un soluté semi-physiologique à 0,45% dilué dans le glucose à 5%.

Il faut alors perfuser 15 ml/kg pendant 1 heure et surveiller l'enfant attentivement au cas où apparaîtraient des signes d'hyperhydratation. Dans le même temps, on débute une hydratation orale par sonde nasogastrique avec du ReSoMal (10 ml/kg/heure). Au bout d'une heure et si l'enfant est gravement déshydraté, la perfusion devrait améliorer son état et diminuer la fréquence respiratoire et cardiaque. Si tel est le cas, la perfusion est poursuivie à 15 ml/kg pendant une heure encore puis le relai est pris par ReSoMal par voie orale ou sonde nasogastrique (10 ml/kg/heure) pendant 10 heures au plus. Si aucune amélioration n'est visible après la première perfusion et que le pouls radial reste absent, il faut en déduire que l'enfant est en état de choc et le traiter en conséquence.

### **Prise en charge de l'hypoglycémie**

Du fait de l'absence de réserve en glycogène et du déficit de la néoglucogénèse observés chez les enfants atteints de malnutrition sévère, le risque d'hypoglycémie (glucose sanguin <60 mg/dl ou <3,3 mmol/l) est élevé et responsable d'une cause majeure de décès pendant les deux premiers jours du traitement (214). L'hypoglycémie peut résulter d'une infection systémique grave ou survenir après un jeûne même court, de 4 à 6 heures, comme c'est souvent le cas pendant le transport jusqu'à l'hôpital. Les signes d'hypoglycémie sont les suivants : température corporelle <36,5°C, léthargie, apathie et perte de conscience. D'ordinaire, l'enfant malnutri en hypoglycémie ne transpire pas et n'est pas particulièrement pâle. La somnolence est souvent le seul signe qui précède la mort.

En cas de soupçon d'hypoglycémie, le traitement doit être administré immédiatement, sans attendre la confirmation du laboratoire. Si le malade est conscient ou peut être réveillé et est capable de boire, le traitement est administré par voie orale et consiste en 50 ml de glucose ou de saccharose à 10%, ou la préparation F-75 par la bouche, selon ce qui est le plus rapidement disponible. Si on ne dispose que d'une solution de glucose à 50%, en diluer une partie dans quatre parties d'eau stérile. Si l'enfant perd conscience, ne peut pas être réveillé ou a des convulsions, l'administration de 5ml/kg de poids corporel de glucose stérile à 10% par voie intraveineuse, suivis d'une perfusion nasogastrique de 50ml de glucose ou de saccharose à 10% permettent le plus souvent la récupération des troubles de la conscience. Une fois ces troubles corrigés, il est nécessaire d'apporter immédiatement la préparation F-75 ou de l'eau glucosée (60g/l).

Tous les enfants malnutris présumés hypoglycémiques doivent également recevoir des antimicrobiens à large spectre par voie intraveineuse ou intramusculaire, l'hypoglycémie pouvant être un signe d'infection bactérienne systémique sévère.

Pour prévenir ensuite l'hypoglycémie, qui peut survenir même après plusieurs heures d'hospitalisation, l'enfant doit être alimenté au moins toutes les 2 ou 3 heures, la nuit comme le jour.

### **Prise en charge de l'hypothermie**

Les nourrissons de moins de 12 mois et ceux qui sont atteints de marasme, avec des lésions cutanées étendues ou des infections graves, sont particulièrement exposés à l'hypothermie définie par une température rectale inférieure à 35,5° ou une température axillaire est inférieure à 35,0°C. Le réchauffement de l'enfant peut se faire par la "technique du kangourou" qui consiste à allonger l'enfant nu à même la poitrine ou le ventre de sa mère et à

les envelopper dans la même couverture, ou bien en vêtissant le patient et le couvrant d'un bonnet et en l'enveloppant dans une couverture chaude sous une lampe à incandescence, qui ne doit surtout pas le toucher. Les lampes fluorescentes sont inutiles et les bouillottes sont dangereuses.

La surveillance initiale est rapprochée, toutes les 30 minutes si l'on utilise une lampe afin d'éviter une hyperthermie, parfois rapide. Elle se fait par la mesure de la température rectale, la température axillaire n'étant pas une mesure fiable de la température corporelle pendant le réchauffement. Tous les enfants en état d'hypothermie doivent aussi être traités pour l'hypoglycémie et la septicémie grave. De même, afin de prévenir l'hypothermie, les enfants dénutris doivent être couverts le jour et surtout la nuit et être isolés du sol par l'utilisation de matelas ou de nattes épaisses, même si la température externe paraît chaude aux mères et au personnel de santé.

### **Traitement anti-infectieux**

Quasiment tous les enfants atteints de malnutrition sévère présentent à leur admission une ou plusieurs infections ; les plus fréquentes sont les infections des voies respiratoires, les diarrhées, le paludisme, les helminthiases et les infections cutanéomuqueuses bactériennes et/ou fongiques. Cependant, le déficit immunitaire précédemment décrit chez ces patients est responsable d'une atrophie des tissus lymphoïdes et d'une diminution de l'ampleur de la réaction inflammatoire. Ainsi, la fièvre et les signes cliniques spécifiques des infections peuvent manquer. Il est alors indispensable de traiter systématiquement tous les patients dès leur admission par une antibiothérapie à large spectre. Malgré le risque d'infections digestives secondaires, notamment de colites pseudo-membraneuses et de translocation bactérienne, la balance « bénéfice-risque » penche en faveur du traitement antibiotique systématique. Le traitement précoce des infections bactériennes au moyen d'antibiotiques efficaces améliore la réponse nutritionnelle à l'alimentation, prévient le choc septique et réduit la mortalité.

Chaque établissement définit sa politique sur les antibiotiques à utiliser selon la prévalence locale des divers agents microbiens, leur niveau de résistance aux antibiotiques et selon la disponibilité et le coût des thérapeutiques. Cependant, un plan de traitement est recommandé par l'OMS en distinguant les traitements de première intention, administrés systématiquement à tous les enfants gravement malnutris et les antimicrobiens de seconde intention, qui sont administrés quand l'état du patient ne s'améliore pas ou qu'une infection particulière est diagnostiquée.

Le traitement de première intention, en l'absence de signes apparents d'infection et de

complications consiste à l'administration orale de cotrimoxazole (25mg/kg de sulfaméthoxazole + 5 mg/kg de triméthoprime) deux fois par jour pendant 5 jours. Pour les enfants présentant des complications (choc septique, hypoglycémie, hypothermie, léthargie) ou en cas d'infections patente cutanée, des voies respiratoires ou urinaires, le recours à la voie parentérale, intraveineuse ou intra-musculaire se justifie pour administrer de l'ampicilline à la dose de 50 mg/kg toutes les 6 heures pendant 2 jours en association à la gentamicine (7,5mg/kg/j en une dose unique) pendant 7 jours. Le relai oral de l'ampicilline est pris par l'amoxicilline à la dose de 15 mg/kg/8h par pendant 5 jours ou à défaut par l'ampicilline, 25 mg/kg/6 h.

Le traitement de deuxième intention est nécessaire en l'absence d'amélioration clinique dans les 48 heures en ajoutant du chloramphénicol (25 mg/kg/8h) par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 5 jours.

Certains établissements administrent systématiquement aux enfants malnutris du métronidazole, 7,5mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours, en plus des antimicrobiens à large spectre mais aucun essai clinique n'a toutefois établi l'efficacité de ce traitement. La persistance d'une anorexie au delà de 5 jours de traitement doit faire rechercher une infection insuffisamment traitée.

L'OMS recommande de ne traiter les autres infections qu'en cas de symptômes spécifiques ou d'absence d'efficacité nutritionnelle après quelques jours et seulement après l'obtention d'un diagnostic avéré par des examens paracliniques. Cependant, devant la fréquence des infections associées et l'inaccessibilité des examens de laboratoire, certains auteurs (214 et d'autres organismes médicaux spécialisés dans la prise en charge de la malnutrition sévère des enfants, comme Action Contre la Faim ou Médecins Sans Frontière, préconisent au contraire un traitement anti-helminthique et anti-palustre systématique dès l'admission.

Les infections à *Ascaris lumbricoides* (ascaridiase), à *Ancylostoma duodenale* et *Necator americanus* (ankylostome) et à *Trichuris trichiura* (ascaris) sont endémiques dans les pays en développement. L'albendazole (215) (400mg en une seule prise) et le mébendazole (100 mg deux fois par jour pendant 3 jours ou 500 mg en une seule prise en ambulatoire) sont tous les deux efficaces chez les enfants de plus de 1 an. Si ces médicaments ne sont pas disponibles ou si l'enfant a moins de 1 ans, le pyrantel (10mg/kg en une seule prise) pour l'ankylostomiase et l'ascaridiase ou la pipérazine (75mg/kg en une seule prise, jusqu'à 2,5g au maximum ou 50mg/kg pour les enfants de moins de 2 ans) contre la trichocéphalose et l'ankylostomiase sont des alternatives efficaces.

Le traitement anti-palustre (216) doit être adapté à la zone de chimiorésistance. Le traitement de référence (215) du paludisme compliqué reste la quinine par voie orale ou parentérale à la dose de 8 mg de base/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours. La chloroquine reste efficace contre le Plasmodium vivax et malariae mais la forte prévalence de chimiorésistance du P. falciparum rend son utilisation déconseillée. De même, la résistance à l'association Pyriméthamine + sulfadoxine (Fansidar®) est croissante et ce médicament n'est à utiliser que dans certaines régions. Pour les formes non compliquées, un regain d'intérêt concerne l'amodiaquine déconseillée en prophylaxie du fait de toxicité hépatique et médullaire non négligeable mais dont l'utilisation en traitement curatif chez l'enfant est plus efficace que la chloroquine et sans toxicité sérieuse. Les traitements utilisés dans les pays industrialisés comme l'halofantrine et la méfloquine sont efficaces et sûrs, cependant leur coût et leur faible disponibilité limitent leur indication dans les pays en développement. Enfin, les thérapies combinées dérivées de l'artémisinine sont les traitements les plus prometteurs ; des formes galéniques de diverses associations sont en cours d'élaboration afin de permettre une meilleure observance du traitement. Malheureusement, leur coût reste élevé et leur production par les pays en développement encore rare, ce qui rend leur disponibilité largement insuffisante. Les posologies des différentes associations sont résumées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 16** : posologie d'administration des thérapeutiques à base d'artémisinine

<b>Molécule</b>	<b>J1</b>	<b>J2</b>	<b>J3</b>
Artésunate + Sufadoxine/pyriméthamine	4 mg/kg  25/1,25mg/kg	4mg/kg  0	4mg/kg  0
Artésunate + Amodiaquine	4mg/kg  10 mg/kg	4mg/kg  10mg/kg	4mg/kg  10g/kg
Artésunate + Méfloquine	4mg/kg  15mg/kg	4mg/kg  10 mg/kg	4mg/kg  0
Coartémether = artémether + luméfantrine	2-8 cp	2-8cp	2-8cp

Tous les enfants malnutris doivent être vaccinés contre la rougeole lors de leur admission afin de les protéger contre cette maladie associée à un taux de mortalité élevé et d'éviter une épidémie qui serait catastrophique dans ce contexte. Une deuxième dose de vaccin est



administrée avant la sortie de l'hôpital.

### Traitement diététique

La prise en charge diététique proprement dite associe l'apport énergétique et protidique à l'apport vitaminique et en sels minéraux. En raison d'une atrophie villositaire intestinale fréquente chez les enfants malnutris, des lésions intestinales spécifiques dues aux helminthiases et aux diarrhées virales ou bactériennes et enfin du fait de la diminution de la synthèse protéique incluant les enzymes digestives, les patients atteints de malnutrition sévère présentent une maldigestion et une malabsorption. C'est pourquoi le traitement diététique à la phase initiale est basé sur une préparation peu osmotique et peu calorique. Par ailleurs, en cas de malnutrition, le métabolisme hépatique est perturbé, en particulier la synthèse de l'urée et la filtration glomérulaire est réduite ; ainsi, les régimes à faible teneur en protéines et en sodium semblent être préférables. Un excès d'acides aminés circulants serait responsable d'une anorexie.

La préparation recommandée par l'OMS, appelée F-75, contient 75 kcal et 0,9 g de protéides pour 100 ml ; elle permet de couvrir les besoins quotidiens de maintenance recommandés à cette phase du traitement de 100 kcal/kg et 1 à 2 g/kg de protéine.

Tableau 17 : Composition du F-75

COMPOSITION DU F-75	POUR 100 ml
ENERGIE	75 kcal
PROTEINES	0,9 g
LACTOSE	1,3 g
POTASSIUM	3,6 mmol
SODIUM	0,6 mmol
MAGNESIUM	0,43 mmol
ZINC	2 mg
CUIVRE	0,25 mg
% D'ENERGIE FOURNIE PAR LES PROTEINES	5 %
% D'ENERGIE FOURNIE PAR LES LIPIDES	32 %
OSMOLARITE TOTALE	333 mOsmol

Cette préparation peut être obtenue en diluant une formule industrielle dans de l'eau ou bien fabriquée localement avec du lait, de l'huile, du sucre, des farines de céréales et en y ajoutant un complexe vitaminique et minéral. Différentes « recettes » existent selon la disponibilité locale des ingrédients nécessaires (Tableau 18). Toutes sont basées sur l'utilisation de

produits laitiers ; le remplacement du lait par des farines composées apportant les mêmes quantités de protéines, lipides et glucides, s'accompagne d'une augmentation de la mortalité (214), sans doute du fait d'une composition différente en minéraux et d'une moins bonne absorption des macro et micronutriments. L'intolérance au lactose est rare et l'apparition d'une diarrhée au cours du traitement diététique est le plus souvent le fait d'une infection ou encore d'une charge osmotique trop importante. En effet, les préparations artisanales de F-75 et surtout de F-100, contenant du glucose plutôt que des farines de céréales ou de la dextrine ont une osmolarité à la limite de ce que certains enfants peuvent tolérer (214).

Tableau 18: Recettes de préparation de F-75

INGREDIENTS	LAIT ENTIER EN POUDRE	LAIT ECREME EN POUDRE	LAIT ECREME EN POUDRE	LAIT FRAIS
LAIT	35 g	25 g	25 g	300 ml
SUCRE	70 g	70 g	100 g	70 g
HUILE	17 g	27 g	27 g	17g
FARINE DE CEREALE	35 g	35 g	-	35 g
VITAMINES	140 mg	140 mg	140 mg	140 mg
SELS MINERAUX	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml
EAU QSP	1000 ml	1000 ml	1000 ml	1000 ml

Le F-75 doit être apporté dès les premières heures d'hospitalisation chez tous les enfants, y compris dans les cas de diarrhée. L'allaitement maternel doit par ailleurs être poursuivi, ce qui impose l'admission de la mère avec son enfant pendant toute la durée du séjour. Une étude a montré que la poursuite de l'allaitement maternel était bénéfique sur la survie des enfants dénutris hospitalisés (42). Les besoins nutritionnels à satisfaire à la phase initiale du traitement sont résumés dans le tableau 19.

Tableau 19 : Apport quotidien de nutriments souhaitable pendant la phase initiale du traitement

Nutriments	Quantité par kg de poids Corporel
Eau Energie Protéines	120 à 140 ml 100 kcal 1 à 2 g
<b>Electrolytes</b>	
Sodium Potassium Magnésium Phosphore Calcium	1 mmol 4 mmol 0,6 mmol 2 mmol = 60 mg 2 mmol = 80 mg
<b>Oligo-éléments</b>	
Zinc Cuivre Sélénium Iode	30 $\mu$ mol = 2 mg 4,5 $\mu$ mol = 0,3 mg 60 nmol = 4,7 $\mu$ g 0,1 $\mu$ mol = 12 $\mu$ g
<b>Vitamines hydrosolubles</b>	
Thiamine (vitamine B1) Riboflavine (vitamine B2) Acide nicotinique Pyridoxine (vitamine B6) Cyanocobalamine (vitamine B12) Acide folique Acide ascorbique (vitamine C) Acide pantothénique (vitamine B5) Biotine	70 $\mu$ g 0,2 mg 1 mg 70 $\mu$ g 0,1 mg 0,1 mg 10 $\mu$ g 0,3 mg 10 $\mu$ g
<b>Vitamines liposolubles</b>	
Rétinol (vitamine A) Calciférol (vitamine D) a-Tocophérol (vitamine E) Vitamine K	0,15 mg 3 $\mu$ g 2,2 mg 4 $\mu$ g

Il a été montré qu'il était préférable d'apporter les minéraux et les vitamines au sein des préparations lactées plutôt que sous forme de médicaments afin d'améliorer l'absorption des micronutriments et l'observance des traitements par ailleurs nombreux pour ces enfants anorexiques. De plus, les quantités nécessaires de vitamines dépendent de l'apport énergétique total ; mélanger le complexe vitaminique aux préparations alimentaire permet de fournir une ration vitaminique étroitement corrélée aux apports énergétiques absorbés (214).

Pour cela, l'OMS a mis au point une solution de minéraux et un complexe vitaminique à ajouter aux préparations lactées dont la composition est résumée ci dessous (Tableau 20). La solution de minéraux ne contient pas de phosphore, alors que la carence en est fréquente parmi les enfants malnutris. En fait le phosphore est apporté sous forme absorbable et en quantités suffisante par le lait des formules lactées.

Tableau 20: Composition de la solution de minéraux de l'OMS

Ingrédients	Quantité
Chlorure de potassium	89,5 g
Citrate de tripotassium	32,4 g
Chlorure de magnésium	30,5 g
Acétate de zinc	3,3 g
Sulfate de cuivre	10 mg
Sélénate de sodium	5 mg
Iodure de potassium	1000 ml
Eau	

En cas de signe clinique de carence vitaminique spécifique, la supplémentation contenue dans les formules lactées est insuffisante et un traitement curatif spécifique doit être administré dès la phase initiale de la prise en charge.

Le complexe vitaminique (Tableau 21) ne contient qu'une faible dose de rétinol, il convient donc d'apporter lors de l'admission dans le centre de nutrition une dose unique et orale de vitamine A à la dose de 200 000 UI chez les patients âgés de 1 an et plus et de 50 à 100 000 UI chez les nourrissons de moins de 12 mois.

Tableau 21 : Composition du complexe vitaminique de l'OMS

Vitamines	Quantité par litre d'aliment liquide
<b>Hydrosolubles</b>	
Thiamine (vitamine B1)	0,7 mg
Riboflavine (vitamine B2)	2 mg
Acide nicotinique	10 mg
Pyridoxine (vitamine B6)	0,7 mg
Cyanocobalamine (vitamine B12)	1 mg
Acide folique	0,35 mg
Acide ascorbique (vitamine C)	100 mg
Acide pantothénique (vitamine B5)	3 mg
Biotine	0,1 mg
<b>Liposolubles</b>	
Rétinol (vitamine A)	1,5 mg
Calciférol (vitamine D)	30 mg
a-Tocophérol (vitamine E)	22 mg
Vitamine K	40 mg

Les patients doivent consommer de façon quotidienne 105 à 135 ml/kg de F-75 soit un apport énergétique de 80 à 100 kcal/kg/j. Les repas sont fractionnés de manière à limiter les risques d'hypoglycémie mais aussi de vomissements et de faciliter l'absorption intestinale. Ainsi, les apports se font initialement en 6 à 8 repas quotidiens répartis sur tout le nycthémère, espacés de 3 à 4 heures.

Le F-75 est donné à l'aide d'un gobelet, d'une cuillère ou d'une seringue mais en aucun cas au biberon dont le risque infectieux est trop important. Si un patient anorexique consomme spontanément moins de 100 ml/kg/j, l'alimentation nécessite le recours à la sonde naso-gastrique.

La phase initiale du traitement s'achève lorsque le patient recouvre l'appétit ; c'est le signe que les infections sont jugulées, que l'organisme est à nouveau capable de synthétiser les enzymes digestives, que l'atrophie villositaire intestinale a régressé et que le métabolisme hépatique s'est amélioré. Cette phase dure de 2 à 7 jours ; elle est plus longue pour les malades atteints de Kwashiorkor ou d'une forme mixte oedémateuse. Pour ces derniers patients, la phase de récupération nutritionnelle ne débute que lorsque les oedèmes ont disparu.

### 3) PHASE SECONDAIRE DE RÉCUPÉRATION NUTRITIONNELLE

#### Traitement diététique

L'apport diététique initial est également basé sur une préparation lactée appelée F-100, plus riche que la précédente contenant 100 kcal pour 100 ml. L'allaitement maternel doit être maintenu autant que possible pendant cette phase également. Les différentes recettes de fabrication et sa composition sont détaillées ci-dessous (Tableaux 22 et 23).

Tableau 22 : Composition du F-100

COMPOSITION DU F-100	POUR 100 ml
ENERGIE	100 kcal
PROTEINES	2,9 g
LACTOSE	4,2 g
POTASSIUM	5,9 mmol
SODIUM	1,9 mmol
MAGNESIUM	0,73 mmol
ZINC	2,3 mg
CUIVRE	0,25 mg
% D'ENERGIE FOURNIE PAR LES PROTEINES	12 %
% D'ENERGIE FOURNIE PAR LES LIPIDES	53 %
OSMOLARITE TOTALE	420 mOsmol

Tableau 23 : Différentes recettes de F-100

INGREDIENTS	LAIT ENTIER EN POUDRE	LAIT ECREME EN POUDRE	LAIT ECREME EN POUDRE	LAIT FRAIS
LAIT	110 g	80 g	25 g	880 ml
SUCRE	50 g	50 g	100 g	75 g
HUILE	30 g	60 g	27 g	20 g
VITAMINES	140 mg	140 mg	140 mg	140 mg
SELS MINERAUX	20 ml	20 ml	20 ml	20 ml
EAU QSP	1000 ml	1000 ml	1000 ml	1000 ml

Lors de cette seconde phase, les besoins énergétiques et protidiques sont très supérieurs à ceux d'enfants du même âge non dénutris car ils doivent couvrir la synthèse de nouveaux tissus et rétablir une composition corporelle normale. Les dépenses de l'organisme pour la croissance deviennent quasiment aussi importants que les besoins de maintenance au lieu de n'en représenter qu'une faible partie chez l'enfant sain au delà de 6 mois. Ainsi, la consommation de F-100 doit augmenter progressivement jusqu'à 150 à 220 ml/kg/j soit 150 à 220 kcal/kg/j et apporter ainsi 4,3 à 6,4 g/kg de protéines chaque jour.

Les repas sont poursuivis au rythme de 6 par jour initialement, puis quand l'enfant a repris du poids et qu'il ne risque plus l'hypoglycémie et l'hypothermie, le repas nocturne peut être supprimé. Le gain pondéral est habituellement de 10 à 15 g/kg par jour. Avec une alimentation hautement énergétique, la plupart des enfants gravement malnutris atteignent ainsi le poids visé pour la sortie au bout de 2 à 4 semaines.

Après plusieurs jours d'alimentation lactée et de reprise pondérale, une alimentation solide doit être réintroduite pour les nourrissons de plus de 6 mois. Cependant, il faut enrichir en énergie, vitamines et minéraux les régimes traditionnels trop pauvres, afin d'atteindre une densité énergétique d'au moins 1 kcal/g. L'ajout d'huile, de lait en poudre, la consommation de viande permet d'atteindre cet objectif. Ces régimes mixtes sont constitués en fonction des habitudes et des produits locaux.

Dans le centre de renutrition d'INA, nous avons choisi de donner des bouillies à base de maïs, enrichies grâce à l'ajout de lait en poudre ou de pâte d'arachide, de farine de soja et d'huile végétale. La farine enrichie est constituée de 3 mesures de maïs pour 1 mesure de soja. L'utilisation d'aliments facilement disponibles pour tous dans le village permet d'éviter les ruptures d'approvisionnement dans le centre de nutrition ; cela permet également d'enseigner aux mères la préparation des farines et bouillies enrichies afin qu'elles continuent à les préparer et à les donner à leur enfant de retour au domicile.

Tableau 24 : Recette de bouillies enrichies

INGREDIENTS	AVEC DU LAIT ENTIER EN POUDRE	AVEC DE LA PATE D'ARACHIDE
FARINE ENRICHEE	45 g	45 g
LAIT	25 g	-
PATE D'ARACHIDE	-	25 g
HUILE	10 g	10 g
EAU	300 ml	300 ml

Pour les patients de plus de 12 mois, des repas solides sont ensuite apportés en alternance avec les bouillies et le F-100. L'enfant retrouve ainsi peu à peu une alimentation habituelle et

semblable à celle du reste de la famille, à base de pâte de maïs, d'igname, de gombos, de légumes à feuilles vertes et de fruits.

Progressivement les repas lactés sont diminués puis supprimés. L'enfant peut rentrer au domicile lorsque son poids pour la taille atteint ou dépasse le seuil de -1 DS de la moyenne de référence.

### **Supplémentation en micronutriments**

Les besoins de base sont assurés par le complexe vitaminique et la solution de minéraux ajoutés à la préparation F-100.

Les apports en fer ne sont débutés que lors de cette seconde phase de récupération. En effet, du fait du risque de potentialisation infectieuse décrit lors de la supplémentation martiale, notamment vis à vis du paludisme et des germes intra-cellulaires, le fer n'est jamais apporté avant un traitement efficace des infections. Cependant, la prévalence de la carence martiale et de l'anémie est telle qu'un traitement par fer et acide folique est nécessaire. Ainsi, 3 mg/kg/j de fer-élément en 2 à 3 prises quotidiennes sont apportés à partir de la deuxième semaine de la prise en charge et pour une durée de 3 mois. De 1 à 5 mg par jour d'acide folique y sont ajoutés pendant 1 mois.

Les apports de zinc sont assurés par la solution de minéraux à la dose de 2 à 2,3 mg pour 100 ml de formule lactée soit environ 2,1 mg/kg/j à la phase initiale et jusqu'à 5 mg/kg/j sous forme de F-100. Un essai de supplémentation (122) en zinc a montré que des apports de 2 mg/kg/j entraînent une accélération de la récupération immunologique des enfants sévèrement dénutris. Celle-ci ne prend plus 9 mais 4 semaines et concorde ainsi avec la récupération nutritionnelle qui nécessite également 4 semaines environ. Par ailleurs, ces apports de 2 mg/kg/j couvrent également les recommandations actuelles de l'OMS de 20 mg de zinc par jour (et 10 mg chez les moins de 6 mois) pendant 10 à 14 jours dans le traitement des diarrhées de l'enfant en zone tropicale.

#### **4) ECHEC THERAPEUTIQUE**

L'absence de réponse au traitement se définit par l'absence du retour de l'appétit au 4<sup>ème</sup> jour, la persistance des oedèmes après 10 jours ou la prise de poids insuffisante c'est à dire inférieure à 5 g/kg/j pendant 3 jours consécutifs. Une perte de poids initiale peut se voir, surtout si le patient présentait des oedèmes à l'admission. Si un malade ne répond pas au traitement, il convient d'en rechercher la cause. Le problème peut venir de défaut de

fonctionnement du service médical ; balances non étalonnées ou défectueuses, défaut d'approvisionnement alimentaire ou en médicaments, conservation ou préparation inadéquates des formules lactées, personnels insuffisamment formé et qualifié, protocoles standardisés non suivis, incidence élevée d'infections nosocomiales... sont autant de cause d'échec thérapeutique. Le problème peut également venir de l'enfant : prise alimentaire insuffisante, vomissements, infection intercurrente, carence vitaminique persistante, pathologie grave sous-jacente et responsable de la malnutrition (tuberculose, VIH, pathologie maligne, maladie métabolique, insuffisance rénale chronique, malformation cardiaque...). Le recours à des examens paracliniques est utile quand il est possible afin de diriger au mieux le traitement ; un traitement mené « à l'aveugle » a peu de chance d'être efficace.

#### 5) STIMULATION PSYCHO-AFFECTIVE

La stimulation affective et physique par le jeu commence pendant la phase de récupération et continue après la sortie de l'hôpital. Elle permet de réduire sensiblement l'ampleur du retard psycho-moteur et des troubles affectifs observés chez les enfants gravement dénutris. De même, les privations sensorielles doivent être évitées en ne recouvrant pas le visage de l'enfant pour qu'il voie et entende ce qui se passe autour de lui. La mère (ou la personne qui s'occupe de l'enfant) doit absolument rester avec l'enfant à l'hôpital ou au centre de récupération nutritionnelle et elle doit être encouragée à le nourrir, le tenir dans ses bras, le rassurer et jouer avec lui autant que possible.

#### 6) ENSEIGNEMENT NUTRITIONNEL ET SANITAIRE DES MÈRES

Les 4 semaines pendant lesquelles la mère est admise avec son enfant dans le service de nutrition et durant lesquelles elle est alors déchargée de ses tâches habituelles doivent être mises à profit afin d'enseigner quelques rudiments de nutrition. Ainsi, sont enseignés la conduite à tenir en cas de diarrhée (préparer le SRO à domicile et ne pas faire jeûner l'enfant), la constitution d'un régime adapté aux besoins de l'enfant, les principales règles d'hygiène comme le lavage des mains, l'utilisation des latrines, la protection de l'eau tirée du puits... A Ina, nous avons choisi d'enseigner également la fabrication de la farine enrichie à base de maïs et de soja et la préparation des bouillies enrichies à l'aide de lait ou d'arachide. Ces enseignements ont pour objectif de prévenir la récurrence de la maladie chez les patients soignés et parmi leur fratrie, en évitant aux mères de retomber dans les mêmes écueils qui ont conduit leur enfant à la malnutrition.



## 7) RETOUR AU DOMICILE

Avant tout, le retour à domicile n'est possible que si le critère anthropométrique du rapport poids/taille est satisfaisant, c'est à dire supérieur ou égal à -1 DS de la moyenne de référence. Ce poids doit se maintenir au moins 5 jours après l'arrêt complet des repas lactés à base de F-100. De plus, l'enfant doit consommer des repas solides et des bouillies en quantités suffisantes. Les pathologies associées doivent être traitées : carences vitaminiques, anémie sévère, diarrhée, parasitoses intestinales, paludisme, infections cutanéomuqueuses et respiratoires.

Enfin, la mère doit être capable de préparer les aliments appropriés, de faire manger l'enfant et de jouer avec lui. Dans le centre d'INA, nous avons choisi de faire préparer par les mères des patients une première ration de farine enrichie (maïs + soja) avant qu'elles ne quittent le centre, pour s'assurer qu'un relai alimentaire correct initial sera pris au domicile.

## 8) SUIVI DES PATIENTS

Un suivi planifié de l'enfant à intervalles réguliers après sa sortie est indispensable. Le risque de récurrence de la malnutrition est le plus grand dans les jours et les semaines suivant la sortie. Des consultations sont nécessaires à 1 semaine, 2 semaines, 1 mois, 3 mois et 6 mois de la sortie puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans. Les mères sont par ailleurs encouragées à consulter un centre de santé si l'enfant est malade. A chaque visite, l'interrogatoire, les mesures anthropométriques et l'examen clinique permettent d'évaluer l'état de santé récent de l'enfant, ses habitudes alimentaires et ses jeux. L'objectif est également de renforcer les bonnes pratiques alimentaires, sanitaires et de stimulation physique et cognitive de l'enfant. De même, le suivi des familles à risque de malnutrition permet de dépister un déficit nutritionnel parmi la fratrie, les femmes enceintes ou allaitantes du foyer.

### B- RESULTATS DU CENTRE DE RECUPERATION NUTRITIONNEL D'INA

A Ina, un centre de renutrition a été créé à partir du 22 mai 2006. Les enfants y sont admis avec leur mère ou toute autre personne s'occupant de l'enfant quand la mère est décédée ou malade. Lorsque les enfants étaient dénutris de façon légère ou modérée, un traitement médical (antibiotique, anti-helminthique, anti-palustre, vitamines, fer et folate) et nutritionnel (bouillies enrichies à base de soja, maïs, lait en poudre et huiles végétales) a été

prescrit en ambulatoire et un suivi médical gratuit leur a été proposé. Lorsque les enfants étaient sévèrement dénutris, ils ont été admis dans le centre de nutrition.

Les protocoles de l'OMS y ont été appliqués afin de prendre en charge la phase initiale de stabilisation comme la phase de récupération nutritionnelle. Cependant, certaines mesures de ces protocoles n'ont pu être appliquées faute de moyens. En effet, plusieurs des médicaments et produits recommandés n'ont pu être fournis par la Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels (CAME) de Parakou. Cet organisme gouvernemental est chargé de produire et distribuer des génériques des médicaments estimés comme essentiels par l'OMS. Malheureusement certains produits ne sont pas fabriqués et l'approvisionnement pour d'autres est aléatoire ou nul. Ainsi, le seul traitement anti-palustre efficace disponible était la quinine ; la résistance à la chloroquine est trop élevée dans cette région pour que ce médicament, pourtant produit, soit utilisé et les dérivés de l'artémisinine ne sont pas encore fabriqués au Bénin en quantité suffisante. De même, les suppléments minéraux sont introuvables et les vitamines ne sont disponibles que sous la forme de comprimés de multivitamines.

Faute de moyens de conservation sûr, la vaccination contre la rougeole n'a pas été réalisée à l'admission des patients. Enfin, la distribution de la vitamine A étant assurée uniquement par les organismes nationaux lors de campagnes régulières, il n'a pas été possible de se procurer du rétinol et d'en apporter une dose à la phase initiale du traitement. Toutes les autres directives de l'OMS ont été suivies. Les formules F-75 et F-100 ont été fabriquées sur place chaque jour à partir de lait en poudre entier, d'huile et de sucre. Le ReSoMal a été obtenu à partir du SRO classique en le diluant davantage et en y ajoutant du glucose.

Le centre de réhabilitation nutritionnelle a ouvert le 22 mai 2006. Le personnel se compose d'une aide-soignante et d'une infirmière diplômée d'état. Ces deux personnes ont été formées spécifiquement pour le recrutement des malades et l'application des protocoles standardisés de l'OMS.

Les premiers résultats de cette unité de renutrition sont relativement favorables : le gain pondéral moyen est de 9 g/kg/j mais la létalité, trop élevée, est de 14%. Vingt et un enfants ont été admis entre le 22 mai et le 10 octobre 2006, durée de la mise en place du centre nutritionnel et de cette étude. En conséquence, les données sont complètes pour seulement 15 enfants puisque 3 sont décédés précocément durant leur séjour et 3 enfants n'ont pas atteints les conditions de sortie à la fin de la période d'étude.

Les patients étaient âgés de 7 à 31 mois, avec un âge moyen de 20,47 mois. Huit garçons et 13 filles ont été admis soit 38% de garçons et 62% de fille soit encore un sex ratio de 1,6 filles pour 1 garçon.

Le recrutement des patients est effectué selon l'indice du poids pour la taille bas et/ou la présence d'oedèmes et/ou sur l'existence de complications associées empêchant la prise en charge de la dénutrition modérée au domicile (diarrhée, vomissements, infection patente). Deux enfants ont également été admis devant l'échec d'un traitement nutritionnel prescrit au domicile. Les valeurs anthropométriques ont été rapportées aux références NCHS puisque les standards de croissance de l'OMS n'étaient encore pas disponibles.

La forme clinique la plus fréquente est le marasme (19 cas sur 21) ; un seul enfant était atteint de Kwashiorkor et un patient présentait une forme mixte.

Le poids moyen à l'admission est de 6,2 kg, avec des valeurs extrêmes de 4,64 kg à 9,15 kg. L'indice du poids pour la taille est inférieur à -3 DS pour 14 des 21 enfants (66,7%) et inférieur à -4 DS dans 4 cas (19%). Le MUAC est inférieur ou égal à 11 cm dans 12 cas sur les 21 (57%). Le périmètre brachial moyen est de 11,4 cm avec des valeurs extrêmes de 8 cm à 13,5 cm. La taille moyenne à l'admission est de 73,2 cm, avec des valeurs extrêmes allant de 62 cm à 86 cm. Sur les 21 patients, 14 présentent un retard statural associé (66,7%) à la malnutrition aiguë.

La plupart des patients présente une ou plusieurs complications lors de leur admission. La diarrhée est la pathologie la plus fréquemment associée (17 cas sur 21), acquise dans 5 cas, glairo-sanglante dans 9 cas et chronique (évoluant depuis plus de 14 jours) dans 3 cas. Deux enfants souffraient d'infection des voies aériennes inférieures ; 3 étaient fébriles à leur admission. Enfin, deux sujets montraient des signes de déshydratation. Aucun n'a nécessité le recours à une réhydratation intra-veineuse. Pour trois patients qui présentaient une anorexie sévère et des vomissements incoercibles pour deux d'entre eux et une hypoglycémie symptomatique pour le troisième, l'alimentation initiale a été réalisée par sondage nasogastrique.

La sortie est possible lorsque le poids pour la taille atteint - 1 DS, lorsque l'enfant consomme une alimentation diversifiée en quantité suffisante et lorsque la première ration de farine enrichie est préparée par la mère. La durée moyenne de séjour est de 32,8 jours et le gain de poids moyen de 9 g/kg/j. Le poids moyen à la sortie atteint alors 8,22 kg. Le gain de périmètre brachial moyen est de 2,56 cm. La mesure du MUAC final est alors en moyenne de 13,4 cm, allant de 12 à 15 cm.

Durant le séjour, 5 patients ont présenté une complication intercurrente infectieuse, le plus souvent, il s'agissait de diarrhée ou d'une infection respiratoire haute ou basse.

Seuls deux enfants n'ont pas eu un gain pondéral suffisant selon les critères de l'OMS cest à dire inférieur à 5 g/kg/j. L'un de ces deux enfants était un nourrisson de 7 mois pour lequel la prise de poids nécessaire pour atteindre un P/T > -1 DS était relativement plus faible que pour les autres enfants ; cependant, la récupération nutritionnelle, l'obtention d'un état général satisfaisant et la guérison des pathologies associées requièrent un certain temps et une durée de séjour minimale de 3 à 4 semaines environ.

Le deuxième patient présente deux critères d'échec : un gain de poids peu efficace (5,3 g/kg/j) et une sortie du centre avec un indice du poids pour la taille de -2 DS seulement. Ces piètres résultats s'expliquent par plusieurs raisons : l'état clinique était initialement très sévère, avec un coma hypoglycémique et hypothermique, compliqué secondairement d'une surcharge vasculaire avec oedèmes pulmonaire et sous-cutanés déclives et d'infections cutanées bactériennes fébrile. La phase initiale de stabilisation a donc duré 10 jours avant d'enregistrer une reprise de l'appétit et de poids. Enfin, la sortie de cet enfant s'est faite « contre avis médical », lorsque l'accouchement de sa mère s'est fait imminent, expliquant que les critères de sortie n'aient pas été respectés. Aucun autre enfant n'a quitté l'unité de réhabilitation nutritionnelle avant que les conditions médicales ne soient remplies.

Trois enfants sont décédés dans la première semaine de la prise en charge : l'un de ces enfants souffrait de Kwashiorkor et est décédé dans les 72 premières heures du traitement. Les deux autres enfants ne se différenciaient pas des autres patients par leur caractéristiques anthropométriques ou médicales. En l'absence d'examen paraclinique, les causes précises du décès n'ont pu être déterminées.

Le tableau ci-dessous (Tableau 25) résume les caractéristiques des patients admis et les résultats obtenus pour chacun d'eux.

Tableau 25 : caractéristiques des patients pris en charge de mai à octobre 2006

PATIENT	AGE	DONNEES A L'ENTREE	PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'ADMISSION	PATHOLOGIES INTERCURRENTES DURANT LE SEJOUR	DONNEES A LA SORTIE
1	21 mois	Poids 6,53 kg Taille 79 cm PB 10 cm BMI 10,5 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 4 ET T/A > - 2 ET	Coma Hypoglycémie Hypothermie Diarrhée chronique	Surcharge vasculaire Abscess cutanés Mycose cutanée	Poids 8,87 kg PB 12 cm P/T = -2 ET BMI 14,2 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 5,3 g/kg/j
2	25 mois	Poids 7,06 kg Taille 78 cm PB 11,5 cm BMI 11,6 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 4 ET T/A < - 2 ET	Syndrome dysentérique Prolapsus rectal		Poids 9,63 kg PB 14 cm P/T = -1 ET BMI 15,8 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 9 g/kg/j
3	10 mois	Poids 6,6 kg Taille 70 cm PB 12 cm BMI 12,2 kg/m <sup>2</sup> P/T < -2 ET T/A > - 2 ET	Vomissements Mycose cutanéomuqueuse Toux chronique		Données incomplètes
4	14 mois	Poids 5,76 kg Taille 66 cm PB 11 cm BMI 13,2 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 2 ET T/A < - 2 ET	Syndrome dysentérique		Poids 7,06 kg PB 12,5 cm P/T > - 1 ET BMI 16,2 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 8,2 g/kg/j
5	26 mois	Poids 8,1 kg Taille 82 cm PB 12 cm BMI 12 kg/m <sup>2</sup> P/T < -3 ET T/A = - 2 ET	Syndrome dysentérique Ictère Anémie		Données incomplètes
6	18 mois	Poids 5,49 kg Taille 77 cm PB 9 cm BMI 9,2 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 4 ET T/A = -1 ET	Diarrhée acqueuse Déshydratation Mycose cutanéomuqueuse		Décédée en 12 heures
7	24 mois	Poids 4,64 kg Taille 65 cm PB 8 cm BMI 11 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 3 ET T/A < - 2 ET	Diarrhée chronique		Poids 6,735 kg PB 12 cm P/T > - 1 ET BMI 15,9 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 9,8 g/kg/j
8	29 mois	Poids 9,15 kg Taille 81 cm PB 13,5 cm BMI 13,9 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 2 ET T/A < - 2 ET	Kwashiorkor Syndrome dysentérique Dermatose		Décédé à 3 jours
9	8 mois	Poids 5,72 kg Taille 64 cm PB 11 cm BMI 14 kg/m <sup>2</sup> P/T = - 2 ET T/A > - 2 ET	Diarrhée Vomissements Déshydratation		Poids 7,1 kg PB 13 cm P/T = 0 ET BMI 16,8 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 7,8 g/kg/j
10	28 mois	Poids 8 kg Taille 80 cm PB 12 cm BMI 12,5 kg/m <sup>2</sup> P/T = - 3 ET T/A < - 2 ET	Pica Syndrome dysentérique Vomissements		Données incomplètes
11	25	Poids 6,8 kg Taille 78 cm	Syndrome dysentérique	Bronchite Episode fébrile	Poids 9,61 kg PB 13 cm

	mois	PB 10 cm BMI 11,2 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 4 ET T/A < - 2 ET			P/T = -1 ET BMI 15,8 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 9,8 g/kg/j
12	22 mois	Poids 5,5 kg Taille 68 cm PB 10 cm BMI 11,9 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 3 ET T/A < - 2 ET	Syndrome dysentérique Diarrhée chronique		Poids 7,64 kg PB 13 cm P/T > - 1 ET BMI 16,5 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 9,3 g/kg/j
13	24 mois	Poids 6,24 kg Taille 73 cm PB 10 cm BMI 11,7 kg/m <sup>2</sup> P/T = - 4 ET T/A < - 2 ET	Vomissements incoercibles		Décédée à 5 jours
14	22 mois	Poids 6,54 Taille 73 cm PB 12 cm BMI 10,6 kg/m <sup>2</sup> P/T = - 3 ET T/A < - 2 ET	Fièvre isolée		Poids 8,6 kg PB 13,5 cm P/T > - 1 ET BMI 16,1 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 7,9 g/kg/j
15	36 mois	Poids 5,7 kg Taille 69 cm PB 11 cm BMI 12 kg/m <sup>2</sup> P/T = - 3 ET T/A < - 2 ET	Oedèmes déclives Mycose cutanéomuqueuse Anorexie Vomissements		Poids 8,01 kg PB 14 cm P/T > - 1 ET BMI 16,8 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 12,8 g/kg/j
16	18 mois	Poids 7,75 kg Taille 79 cm PB 12 cm BMI 12,4 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 3 ET T/A > - 1 ET	Syndrome dysentérique		Poids 10 kg PB 15 cm P/T > - 1 ET BMI 16 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 9,2 g/kg/j
17	19 mois	Poids 6,88 kg Taille 74 cm PB 12 cm BMI 12,5 kg/m <sup>2</sup> P/T = - 3 ET T/A < - 2 ET	Diarrhée acqueuse Episode fébrile	Infection respiratoire des voies aériennes supérieures	Poids 8,9 kg PB 14 cm P/T > - 1 ET BMI 16,2 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 7,9 g/kg/j
18	10 mois	Poids 5,47 kg Taille 66 cm PB 11 cm BMI 12,5 kg/m <sup>2</sup> P/T < -2,5 ET T/A < -2 ET	Diarrhée acqueuse	Bronchite	Poids 7,34 kg PB 14,5 cm P/T > -1 ET BMI 16,6 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 13 g/kg/j
19	13 mois	Poids 5,32 kg Taille 65 cm PB 10,5 cm BMI 12,6 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 2 ET T/A < -2 ET	Diarrhée acqueuse Vomissements incoercibles		Poids 7 kg PB 13 cm P/T = 0 ET BMI 16,5 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 9,6 g/kg/j
20	30 mois	Poids 8 kg Taille 86 cm PB 12 cm BMI 10,8 kg/m <sup>2</sup> P/T < - 3 ET T/A > - 1,5 ET	Syndrome dysentérique Anorexie Fièvre		Poids 11,4 kg PB 15 cm P/T > - 1 ET BMI 15,4 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 12,5 g/kg/j
21	7 mois	Poids 4,7 kg Taille 62 cm PB 10 cm BMI 12,2 kg/m <sup>2</sup> P/T < -2 ET T/A > - 2 ET	Infection des voies aériennes inférieures	Syndrome dysentérique Abscess cutanés	Poids 5,47 kg PB 12 cm P/T > - 1 ET BMI 14,2 kg/m <sup>2</sup> Gain de poids 4,5 g/kg/j

### Conditions socio-économiques et facteurs de risque de malnutrition :

A l'admission, 10 enfants étaient encore allaités par leur mère. Parmi les patients sevrés, 5 l'ont été précocément (avant 2 ans), du fait d'une grossesse ultérieure de la mère.

Dans les familles de 20 patients (1 donnée manquante), onze rapportent un ou plusieurs décès dans la fratrie.

Une seule mère a fréquenté l'école et savait lire et écrire. Elle seule avait un travail rémunéré (couturière), les autres étant femmes au foyer. Les conditions socio-économiques sont homogènes : tous les pères de famille sauf deux sont agriculteurs ; aucun des foyers n'a l'électricité ni l'eau courante ; les habitations sont en terre cuite, leur sol est en terre battue et le toit est en tôle ; seuls deux foyers possèdent des latrines. Dans 10 cas sur 21, le père est polygame. Deux femmes élèvent seules leurs enfants après avoir quitté ou été abandonnées par leur mari.

Le coût total par patient de la prise en charge durant un mois est de 26 740 CFA soit environ de 40 euros, dont 740 CFA pour les médicaments (1,10 €), 17 000 CFA (25,5 €) pour les produits alimentaires, 3000 CFA (4,5 €) pour les coûts de fonctionnement et d'entretien et 6000 CFA (9 €) pour le personnel du centre de santé.

La mise en place de cette unité de récupération nutritionnelle étant subventionnée par une ONG, seule une faible contribution financière est demandée aux patients, de 2000 francs CFA (3 euros) pour la durée totale du séjour. Le principe de cette participation pécunière s'appuie sur les fondements ayant conduit à la création des centres de soins primaires en 1978 lors de la conférence de Alma Ata : « Tout être humain a le droit et le devoir de participer individuellement et collectivement à la planification et à la mise en œuvre des soins de santé qui lui sont destinés. Les soins de santé primaires sont des soins de santé essentiels fondés sur des méthodes et des techniques pratiques, scientifiquement valables et socialement acceptables, rendus universellement accessibles à tous les individus et à toutes les familles de la communauté avec leur pleine participation et à un coût que la communauté et le pays puissent assumer à tous les stades de leur développement dans un esprit d'autoresponsabilité et d'autodétermination. »

<p>En conclusion, l'expérience menée à Ina est dans son ensemble positive. Avec de faibles moyens financiers, un personnel formé sur place et l'utilisation de denrées alimentaires courantes et disponibles localement, l'application des protocoles de prise en charge de la malnutrition aiguë sévère est possible et efficace.</p>
--

Après quelques semaines seulement, le « bouche à oreilles » a répandu la nouvelle de l'ouverture d'un centre destiné à la renutrition des enfants et les familles se sont ensuite présentées d'elles-mêmes avec leur enfant malnutri. Si l'admission de la mère avec son enfant dans le centre pendant une durée d'un mois semble initialement un problème, celui-ci est rapidement surmonté et la plupart des familles accepte cette contrainte. Une fois proposée, l'admission a rarement été refusée par les parents.

Cependant, l'approvisionnement compromis en certains médicaments et micronutriments, l'absence d'examen paraclinique et la durée longue du séjour sont autant de limites à l'efficacité de la renutrition en milieu communautaire rural.

### C- EFFICACITÉ DES PROTOCOLES DE L'OMS

Les études épidémiologiques évaluent à 60 millions le nombre d'enfants atteints de malnutrition aiguë modérée et 13 millions atteints de malnutrition aiguë sévère dans le monde (217). Le taux de mortalité parmi ces enfants dépend du degré de sévérité de la malnutrition et est estimé respectivement à 30-148 décès pour 1000 enfants par an pour la malnutrition aiguë modérée et à 73-187 pour 1000 pour la malnutrition aiguë sévère. Ce qui équivaut à 1,5 millions de morts de malnutrition aiguë sévère et 3,5 millions de morts de malnutrition aiguë modérée par an. Ces données n'incluent pas les enfants de plus de 5 ans ni les enfants souffrant de Kwashiorkor ; elles sous estiment donc la mortalité due à la malnutrition aiguë.

Les nombreux travaux publiés depuis les années 1950 rapportent dans les services de prise en charge, un taux de létalité par malnutrition qui n'a pas diminué depuis les cinquante dernières années (20 à 30%) alors que les connaissances dans ce domaine ont au contraire beaucoup évolué.

L'OMS s'est penché sur la question et a constaté à travers une revue de la littérature (218) que si le taux de mortalité médian est de 23,5%, ce taux varie énormément selon les différents centres de prise en charge de la malnutrition et selon la forme clinique de la malnutrition. Ainsi, les taux de létalité rapportés varient de 4,4% à 49% et une mortalité plus élevée est observée dans les formes oedémateuses, allant jusqu'à 50-60%.

Jugeant ces taux inacceptables, l'OMS a alors mené une enquête (218) afin de déterminer les causes de cette variabilité. La méthode a consisté à interroger les médecins prenant en charge la malnutrition aiguë sévère à propos du traitement mis en œuvre dans leur service. Les réponses ont montré une grande diversité des protocoles et ont mis en évidence des erreurs diététiques et médicales prouvant le manque de connaissances de cette pathologie. Alors qu'il



est recommandé de ne fournir que 1 à 2 g/kg/j de protéines à la phase initiale du traitement, 32% des centres donnent 3 à 4 g/kg/j de protéines et 15% plus de 5g/kg/j. De même, seuls 44% des services suivent l'apport énergétique recommandé de 80 à 120 kcal/kg/j, tandis que 11% des régimes utilisés fournissent moins de 80 kcal/kg/j et que 21 % apportent plus de 150 kcal/kg/j.

De la même manière, la supplémentation en micronutriments est insuffisamment répandue : 62 % des protocoles apportent du potassium, 26% du magnésium, 25% du zinc, 60% des folates et 66% de la vitamine A. Seul un tiers des services retardent la prescription de fer à la deuxième semaine de traitement. La prescription systématique d'antibiotiques à large spectre n'a lieu que dans un quart à peine des centres nutritionnels. Enfin, la réhydratation est menée dans 75 des 79 centres en donnant le soluté de réhydratation oral habituel et riche en sodium ; dans 5 services, le recours à la perfusion intra-veineuse est systématique.

Des experts de la réhabilitation nutritionnelle ont été questionnés sur les observations qu'ils font quotidiennement lors de l'évaluation de services hospitaliers comme de centres de renutrition. Ils rapportent dans 56% des cas que le Kwashiorkor est encore considéré comme une carence protidique, croyance à l'origine des régimes hyperprotidiques trop souvent prescrits. Dans 11 à 56% des services qu'ils ont visité, aucun repas nocturne n'est distribué ni aucune mesure de prévention de l'hypothermie mise en œuvre. L'implication de ces mauvaises pratiques dans la mortalité élevée est encore renforcé par l'observation, au Bangladesh, d'un service ayant réussi à diminuer son taux de létalité de 20 à 5 % en 4 ans, en prescrivant systématiquement une antibiothérapie, en évitant la réhydratation parentérale, en fournissant un régime moins salé et en retardant la prescription de fer au delà de 7 jours de traitement.

Les erreurs rapportées ici sont plus fréquentes en Asie et en Afrique qu'en Amérique latine où une tradition de recherche nutritionnelle existe depuis longtemps. Si en Afrique subsaharienne, la faible disponibilité des médicaments et aliments adaptés à la renutrition explique en partie les mauvaises pratiques et les taux élevés de létalité, la cause majeure de la mortalité élevée reste le niveau insuffisant des connaissances de la pathologie et le manque de personnel de santé compétent et formé à cette discipline.

D'autre part, la disponibilité dans les années 1990, de plusieurs types de recommandations, parfois contradictoires, a pu contribuer à la confusion du personnel de santé. Afin de standardiser ces recommandations et en les basant sur les connaissances les plus récentes, l'OMS a mis au point, publié et diffusé sur internet en 1999 des directives pratiques pour la prise en charge de la malnutrition aiguë sévère. L'objectif de ce protocole est d'atteindre une

létalité par malnutrition de moins de 10%. Ce taux est considéré comme réalisable puisque d'après la revue de la littérature, 15% des travaux publiés rapportent une mortalité inférieure à 10%.

D'autre part, certaines expériences, notamment au Bangladesh, rapportent que le recours à des protocoles standardisés, plutôt qu'à des traitements adaptés au cas par cas, permet de diminuer la létalité par malnutrition aiguë. Ainsi, Ahmed et al (219), en standardisant le traitement de la réhydratation et la prescription d'antibiotiques aux enfants sévèrement dénutris ont diminué de moitié leur taux de mortalité (18 à 9%).

Depuis plus de 7 ans maintenant, les protocoles de l'OMS sont disponibles et utilisés, cependant aucun essai randomisé n'a évalué leur efficacité. La première raison est d'ordre éthique ; la seconde raison est qu'une méthodologie en double aveugle est impossible à réaliser. Les seules analyses menées sont alors des études rétrospectives des taux de décès avant et après la mise en place des protocoles de l'OMS dans certains services.

C'est cette méthode qu'ont utilisé Ashworth et al (220) dans deux services hospitaliers d'Afrique du Sud. Dans l'un de ces services, la mortalité a chuté de 46% à 21% ; dans le second, elle est passée de 25 à 18% après l'application des directives de l'OMS puis elle a augmenté à nouveau jusqu'à 38% en 2001 lorsque de nouveaux médecins non formés à la prise en charge de la malnutrition ont été employés par l'hôpital. Cette aggravation de la létalité coïncide avec une prescription moindre de supplémentation potassique (13 vs 77%), d'antibiotiques (15 vs 46%) et de vitamine A (76 vs 91%). L'analyse des dossiers de ces deux services a montré que 50% de la mortalité était attribuable à des erreurs de prescription médicale et 28% à des erreurs de soins infirmiers. L'auteur conclue donc que l'utilisation des recommandations standardisée permet de diminuer la létalité.

Cependant, si le taux de mortalité reste si élevé et inacceptable, c'est en partie du fait du manque de formation médicale et de personnel entraîné. Or, dans les pays en développement, le nombre de médecins et de personnel infirmier est largement insuffisant. Parmi 20 pays d'Afrique sub-saharienne, la plupart à haute prévalence de malnutrition, on dénombre (217) moins de 4 médecins et 22 infirmières pour 100 000 habitants. Au Malawi en 2003, les données démographiques rapportent 1,13 médecins et 25,6 infirmières pour 100 000 habitants. Ainsi, la mise au point de protocoles standardisés a des limites et ne parvient pas à elle-seule à réduire la létalité en deçà des 10% visés.

Si la mortalité reste élevée, c'est peut-être que les protocoles de l'OMS ne sont pas applicables car trop complexes ou coûteux. Cette hypothèse a été testée par l'évaluation de l'applicabilité des protocoles dans les services hospitaliers des pays aux faibles moyens

financiers et la viabilité des changements opérés dans les pratiques médicales après l'instauration des directives de l'OMS (221). Pour cela, deux services hospitaliers ont été sélectionnés, l'un en Afrique du sud et l'autre au Ghana. Un expert de l'OMS y a mené 3 visites en 1 an. La première a permis d'évaluer les pratiques habituelles et leur résultats en terme de mortalité et de durée de séjour et de présenter au personnel hospitalier les recommandations de l'OMS. L'équipe médicale a alors cherché les moyens d'appliquer ces directives. Lors de la deuxième visite, les principaux problèmes rencontrés pour l'application des protocoles ont été abordés avant l'évaluation finale des résultats un an après le début de l'expérience.

Les résultats en terme de mortalité ont été améliorés en Afrique du Sud, passant de 35 à 18%. Cependant il faut noter que tous les enfants sévèrement dénutris ont été hospitalisé au cours de l'année alors qu'auparavant seuls les patients souffrant de complications associées étaient admis dans le service ; ainsi le recrutement est passé de 29 à 135 enfants par an, ce qui a participé à la diminution de la mortalité parmi ces enfants moins sévèrement malades. Au Ghana, le taux de létalité est resté identique, à 18%. La plupart des directives ont été estimées facilement applicables comme l'évaluation anthropométrique initiale, le calcul du poids pour la taille, les mesures de lutte contre l'hypothermie et l'hypoglycémie, le recours au sondage naso-gastrique si nécessaire, l'utilisation restreinte de l'hydratation par voie veineuse, la préparation des F-75 et F-100 et l'introduction retardée du fer après une semaine de traitement. D'autres mesures ont nécessité des efforts importants et souvent non maintenus au fil du temps comme la fabrication de suppléments en minéraux et vitamines à des posologies adaptées, l'approvisionnement en lait en poudre pour la préparation des F-75 et F-100, la distribution de repas fréquents nocturnes, la pesée quotidienne et la transition progressive entre les deux formules lactées et lors de l'introduction de l'alimentation solide.

Enfin, il a été impossible de faire préparer la solution de ReSoMal à partir du SRO habituel et de faire admettre les mères auprès de leurs enfants nuit et jour au Ghana. Par ailleurs, le coût des changements entraînés par l'application des nouvelles directives a pu être supporté par ces deux hôpitaux ; ce qui est un gage de la viabilité à long terme de ces protocoles. Cette évaluation montre qu'un personnel de santé motivé et impliqué dans la prise en charge de la malnutrition permet l'évolution des pratiques et que les recommandations de l'OMS sont dans une large mesure acceptables et applicables y compris par des hôpitaux de provinces aux faibles moyens financiers, en personnel médical et en médicaments.

Si certaines simplifications des protocoles de l'OMS sont possibles, le risque est cependant de diminuer l'efficacité de ces recommandations. Ainsi, les suppléments en micronutriments

peuvent être donnés en une seule prise orale lorsque les formes galléniques disponibles ne permettent pas le mélange aux fomules lactées ; de même d'autres « recettes » de F-75 et F-100 doivent être mises au point et utilisées dans les régions enclavées où l'approvisionnement en lait est compromis. Cependant, l'OMS est consciente que les structures les plus petites et les plus isolées n'auront pas les moyens d'appliquer ces recommandations.

Dans ces deux services et comme d'autres équipes le rapportent, il est impossible d'atteindre un taux de mortalité inférieur à 10%. Une étude prospective (222) a alors cherché à caractériser les enfants à risque de décéder afin d'évaluer si les protocoles de l'OMS sont capable d'identifier et de traiter ces patients. Le taux de létalité reste élevé à 18% dans ce service du Kenya malgré la stricte observance des directives de l'OMS. 33% des décès surviennent dans les 48 premières heures et 41% dans les 72 heures suivant l'admission. La plupart de ces décès est reliée à une cause infectieuse, survient parmi les plus sévèrement émaciés et parmi les patients ayant consulté le plus tardivement après le début de la maladie. Les recommandations de l'OMS définissent des signes de « danger » : l'hypoglycémie, l'hypothermie et la léthargie. Dans cette cohorte, ces signes sont rarement rapportés et ont une sensibilité et une spécificité pour prédire le risque de décès de 54 % et 81 % respectivement. En revanche, d'autres signes cliniques identifiés à l'admission sont significativement associés et prédictifs d'un décès précoce : une bradycardie (OR 8,8), un temps de recoloration cutané supérieur à 2 secondes (OR 4,1), un pouls faible ou imprenable (OR 2,3), une prostration ou un coma (OR 2,6). Ces signes, même s'ils correspondent pour la plupart à des signes de défaillance hémodynamiques, ne sont pas observés à la phase pré-mortem mais sont présents 24 à 48 heures environ avant le décès. Lorsque 2 ou plus de ces signes sont identifiés, le risque de décès est alors de 9,6 fois supérieur à celui des patients sans aucun de ces symptômes.

L'auteur détermine alors 3 groupes selon le risque de décès précoce . Les patients à haut risque sont ceux présentant l'un des signes suivants : hypoglycémie, coma ou prostration, bradycardie, faiblesse du pouls, temps de recoloration cutané allongé (>2 sec) ; ils ont un taux de létalité de 34%. Les malades au risque modéré ont une polypnée ample d'acidose, des signes de déshydratation (pli cutané persistant, yeux cernés et creux), une léthargie ou encore des anomalies électrolytiques comme une hyponatrémie ou une hypokaliémie ; le taux de létalité est alors de 23%. Enfin, les enfants ne présentant aucun de ces signes définissent le groupe à faible risque et ont une mortalité de 7% seulement. Cette classification permettrait d'expliquer la variabilité des taux de mortalité parmi les études malgré l'application des

protocoles de l'OMS : les services recrutant des enfants plus sévèrement malades initialement ou ayant une co-morbidité importante aurait une létalité difficile à diminuer en deça de 10%.

Par ailleurs, l'identification des signes cliniques de défaillance hémodynamique comme facteurs de risque de décès pose la question de la prise en charge initiale : doit-on mettre en œuvre les mêmes principes de réanimation que pour les enfants non dénutris, comme le remplissage vasculaire à l'aide de solutés isotoniques ou d'hydrocolloïdes, ou bien continuer à utiliser des solutés pauvres en sodium et limiter le recours à la perfusion intra-veineuse chez ces enfants à risque de surcharge vasculaire ? Il semble alors que des essais randomisés testant les deux types de traitement parmi les enfants sévèrement dénutris présentant ces signes cliniques soient nécessaires.

Dans cette étude enfin, la mortalité est corrélée à la présence d'une infection associée : bactériémie, infection respiratoire et urinaire. Cependant, la sensibilité des germes retrouvés est supérieure à 86% pour l'ampicilline et la gentamycine utilisés en première intention conformément aux directives de l'OMS. Des études pharmaco-cinétiques sont donc nécessaires afin d'évaluer la pertinence de la dose unique journalière de gentamycine utilisée. L'auteur propose également d'évaluer le recours à des fluoroquinolones en association ou en deuxième intention chez les patients présentant des signes de gravité. L'étude conclue qu'identifier les patients les plus à risque permettrait d'intensifier leur prise en charge et leur surveillance initiale et de rationaliser les ressources financières et médicales des services.

D'autres facteurs sont impliqués dans la réponse insuffisante aux recommandations de l'OMS. Ainsi, une proportion élevée d'enfants atteints de malnutrition aiguë sévère est également infectée par le VIH (217). Au Malawi, en 2004, 34% des enfants hospitalisés pour malnutrition aiguë sévère étaient infectés par le VIH. Or, il semble que la malnutrition soit un signe d'atteinte tardive de la maladie ; ainsi ces enfants dénutris VIH + ont une mortalité plus élevée que les autres (223). Si une récupération nutritionnelle est possible pour une partie de ces patients, elle est cependant plus lente. Enfin, la co-morbidité infectieuse de ces enfants grève encore leur pronostic. Dans les régions où la prévalence de l'infection à VIH est élevée dans la population, la part des enfants VIH + participe probablement au taux élevé et incompressible de la létalité par malnutrition aiguë sévère.

Les enfants présentant une forme oedémateuse de malnutrition sont également plus à risque de décès que les patients atteints de marasme. La létalité associée au Kwashiorkor (218) ou à

la forme mixte était dans les années 1980 de 30% et dans les années 1990 de 24 à 30 % contre des taux de mortalité concomittants de 24% et 19,6% pour la forme marasmique pure. Il existe des disparités importantes de la prévalence du Kwashiorkor, et dans certaines régions du monde, la forme oedémateuse est la forme de malnutrition sévère la plus fréquente. C'est le cas au Malawi où la forme oedémateuse compte pour 75% des admissions dans les centres de nutrition.

Dans une étude menée dans ce pays (224), les protocoles de l'OMS ont été appliqués aux enfants atteints de malnutrition aiguë sévère présentant des oedèmes à travers une prise en charge intensive ; une infirmière s'occupe alors de 3 malades seulement au lieu de 50, une antibiothérapie empirique parentérale par ceftriaxone est administrée à la place du cotrimoxazole oral habituel et une batterie d'examen bactériologiques et radiologiques est réalisée. Pour chaque patient inclus, 3 enfants traités antérieurement et selon le protocole habituel ont été appariés. Le résultat de cette prise en charge intensive est décevant puisque la diminution de la létalité n'est pas significative (de 30 à 25%). L'analyse multivariée permet de mettre en évidence une corrélation entre le risque de décès et le statut VIH+ et entre le risque de décès et la présence d'un déséquilibre électrolytique. Les patients ne présentant aucun de ces facteurs ont une létalité de 12% seulement. En revanche, la mortalité chez les enfants VIH+ atteint 45% (vs 18% si VIH-) et s'élève à 60% en cas d'hypokaliémie (<1,5mmol/L), hyponatrémie (<120mmol/L) ou hypophosphatémie (<0,32mmol/L) sévère.

Une étude de la mortalité associée au Kwashiorkor (225) confirme ces données : même si l'infection par le VIH s'exprime le plus souvent par une forme marasmique, elle est un facteur de risque de décès par Kwashiorkor ; de même une septicémie, un statut anthropométrique médiocre (P/T <-2 DS associé aux oedèmes), l'absence de recours au sondage naso-gastrique et l'absence de supplémentation en micronutriments sont autant de facteurs de risque de décès. Si certains de ces facteurs sont évitables par l'observance des directives de l'OMS, d'autres au contraire tiennent de la physiopathologie de la maladie (déficit électrolytique, infection fréquente associée...). Ainsi, l'objectif d'une létalité inférieure à 10% semble difficilement réalisable lorsque la majorité des patients est atteinte d'une forme oedémateuse de la malnutrition.

Ainsi, les directives mises au point par l'OMS participent indubitablement à la réduction de la létalité par malnutrition aiguë sévère. Cependant, leur applicabilité et leur efficacité ont des limites tant médicales que logistiques ou encore financières. Des améliorations et simplifications sont encore nécessaires avant d'atteindre partout à travers le monde un taux de mortalité de la malnutrition aiguë sévère inférieur à 10%.

#### D- ALTERNATIVES AU TRAITEMENT HOSPITALIER

L'une des limites majeure à l'application large de ces protocoles est la durée longue de traitement qu'ils préconisent, de 4 semaines environ (226). Or, les services hospitaliers de pédiatrie des pays en développement souffrent déjà de la surcharge de patients et du manque de personnel. Une hospitalisation de 4 semaines de tous les enfants atteints de malnutrition aiguë sévère ne semble pas réalisable. D'autre part, le risque d'infection nosocomiale chez ces patients immunodéficients est élevé et certains auteurs (217) se demandent si l'hôpital est bien le lieu idéal pour traiter la malnutrition sévère.

Des alternatives ont été proposées comme le développement de structures de soins dédiées uniquement à la prise en charge de la malnutrition, comme celle que nous avons mis en place à Ina. Elles peuvent assurer soit les deux phases du traitement soit seulement la phase de réhabilitation nutritionnelle après que la période initiale de soins intensifs a été conduite dans un service hospitalier. D'autre part, des hôpitaux de jour ou encore des initiatives de traitement à domicile ont été testées.

Certains auteurs, comme Sevilla Ricardo (227) défendent le rôle primordial de l'hôpital dans la prise en charge de la malnutrition. L'expérience qu'il a menée en Bolivie est une approche pluridisciplinaire associant un traitement diététique, une surveillance biologique immunologique, une évaluation et un suivi psycho-moteur et affectif des patients ainsi qu'une prise en charge sociale des familles des malades. Cette approche a permis de mettre en évidence que la récupération de fonctions immunologiques normales ne survient qu'à 9 semaines environ du début du traitement et qu'un certain degré de déficit psycho-moteur et cognitif persiste malgré la récupération anthropométrique. Bien que le coût de cette stratégie n'a pas été évalué, l'auteur justifie la durée de la prise en charge recommandée par l'OMS de 4 semaines au moins et souligne la nécessité d'un traitement aussi bien psychologique et immunologique que diététique pur. Selon lui, un soutien familial social, alimentaire et psychologique est également nécessaire. Les services hospitaliers sont conçus pour assurer cette prise en charge pluridisciplinaire, et si une hospitalisation aussi longue et coûteuse n'est

pas réalisable dans certains pays, un relai devrait être assuré par les services de santé publics communautaires.

### **Prise en charge en hôpital de jour**

D'autres études (228) montrent que le traitement complet de ces enfants peut être assuré par des structures « d'hôpital de jour ». Au Bangladesh (228), cette alternative a été testée par la mise en place dans un centre de soins d'une ONG d'une équipe médicale formée à l'application des protocoles de l'OMS. Ainsi, de 8 heures du matin à 17 heures, les enfants et leur mère ont été pris en charge au centre, un traitement diététique (formules lactées, apports de minéraux et vitamines) et médical (antibiotiques, anti-helminthiques, réhydratation orale) conforme aux directives de l'OMS a été administré ; enfin des séances d'éducation nutritionnelle et sanitaires ont été conduites avec les mères des patients. Le soir, les enfants rentraient au domicile familial avec les médicaments et les aliments à donner dans la soirée et la nuit. Un suivi de 3 à 6 mois est ensuite assuré après la récupération nutritionnelle.

Cette stratégie a montré son efficacité puisque sur les 264 patients inclus, présentant pour 78% un marasme, 21% une forme mixte et 1% un Kwashiorkor, 216 d'entre eux (soit 82%) ont récupéré un poids pour la taille supérieur à 80% de la médiane NCHS et/ou perdu leurs oedèmes. La létalité observée n'est que de 2%, le gain de poids moyen entre 6 et 10 g/kg/j selon la phase du traitement et la durée moyenne nécessaire à la récupération nutritionnelle est de 18 jours. Ce succès est en partie dû cependant à la faible prévalence de la forme oedémateuse et à l'exclusion de l'étude des enfants atteints d'une co-morbidité sévère puisque les patients se présentant avec une hypoglycémie, un sepsis, des convulsions, une déshydratation sévère et les nourrissons de moins de 6 mois ont été référés au centre hospitalier le plus proche. De plus, l'observance des traitements et des règles prescrites, par les familles a été élevée dans cette études et seuls 12% des enfants n'ont pu être suivis jusqu'à leur récupération complète. Des taux beaucoup plus élevés de « perdus de vue » ou de suivi irréguliers sont habituellement observés pour ce type de prise en charge.

Cette étude montre cependant qu'un traitement en « hôpital de jour » est efficace et sûr pour les patients ne présentant pas de co-morbidité sévère et ne pouvant accéder à un service hospitalier par manque de place disponible ou pour des raisons familiales ou financières. Cependant, la réussite de cette stratégie nécessite certaines conditions : des parents motivés et impliqués dans les soins de leurs enfants, une équipe médicale et infirmière compétente et formée à la prise en charge de la malnutrition et un approvisionnement correct alimentaire et



en médicaments. Le coût total de la prise en charge est de 69 \$ par enfant, ce qui est bien moindre qu'un traitement hospitalier de 4 semaines.

### **Prise en charge communautaire de la malnutrition aiguë**

Une approche basée sur la prise en charge communautaire de la malnutrition a été développée depuis les années 1970 ; elle implique le dépistage et le suivi pondéral des enfants par des agents de santé gouvernementaux ou caritatifs, le traitement de la malnutrition modérée par la distribution de compléments énergétiques tirés de l'alimentation locale, le traitement des formes sévères de malnutrition dans des structures locales de réhabilitation nutritionnelle, le plus souvent non ou peu médicalisées.

Cette stratégie s'est appuyée sur la constatation que le pronostic et le degré de sévérité de la malnutrition était corrélée au délai entre la consultation médicale et l'apparition des premiers symptômes. Afin de diminuer ce délai et de favoriser l'accès aux soins des plus démunis et des plus isolés, une décentralisation du système de santé a été réalisée. Ainsi des centres de soins primaires ont vu le jour dans la majorité des zones rurales et des unités de récupération nutritionnelles ont été créées. Si cette démarche a permis l'accessibilité aux soins du plus grand nombre et le traitement rapide des accès palustres et des infections courantes, cependant le personnel y est souvent insuffisamment formé à la prise en charge de la malnutrition et les ressources médicales insuffisantes.

L'enquête menée au Bénin par Agueh et al (229) dans une province rurale démontre ces inconvénients. Les agents de santé assurent lors de visites mensuelles de chaque village du département, un suivi pondéral et nutritionnel des enfants de 0 à 36 mois ainsi qu'un enseignement sanitaire et alimentaire aux mères de famille. L'efficacité de ce programme a été évaluée grâce à deux études anthropométriques transversales (229), l'une menée en 1998 avant la mise en place du programme et l'autre en 2001 après 3 années de fonctionnement. En 3 ans, la prévalence du retard statural ( $T/A < -2$  DS) a reculé de 41,8 à 28,7% et celle du retard pondéral ( $P/A < -2$  DS) de 34,2 à 21,2% soit une diminution significative de 13%. En revanche, aucune réduction significative de l'émaciation n'a été mise en évidence (diminution de 3,7 à 2,3%). Cet effet apparemment bénéfique est cependant contradictoire avec l'étude rétrospective (230) menée en 2001 parmi les enfants ayant participé au programme. Les résultats montrent que la prévalence du déficit pondéral parmi les enfants ayant participé au programme n'a pas diminué et qu'elle a même augmenté avec l'âge des enfants,

conformément à ce qui est observé dans le reste de la population. La prévention de la malnutrition à travers ces activités de distribution alimentaire aux enfants dénutris, de surveillance anthropométrique et d'éducation des mères n'a pas été efficace. Par ailleurs, la visite des villages et la participation des familles aux activités ont été irrégulières. Il est même apparu une augmentation de la prévalence de l'insuffisance pondérale avec l'augmentation du nombre de visites de suivi parmi les enfants ayant un poids normal à l'inclusion. Les auteurs ont alors incriminé le faible niveau d'instruction et la formation insuffisante des agents de santé donnant les directives et conseils nutritionnels aux mères. L'enquête d'évaluation du niveau des connaissances et des activités nutritionnelles des animateurs communautaires (230) a alors révélé que 62 % d'entre eux ont un niveau peu satisfaisant des connaissances essentielles en nutrition recommandées par l'Unicef. De plus, aucun des animateurs n'a bénéficié des 36 supervisions mensuelles prévues par le programme. Cependant, d'autres facteurs ont été impliqués dans cet échec : la difficulté d'approvisionnement en produits alimentaires suffisamment riches en énergie, protéines et micronutriments, revente ou utilisation des denrées distribuées pour d'autres enfants que les enfants dénutris... Toutefois, la réduction de la prévalence de l'insuffisance pondérale et staturale dans le département, même si aucune différence n'a été constatée entre les enfants ayant participé ou non au programme, est le reflet de la sensibilisation de la population aux problèmes nutritionnels de leurs enfants et la plus grande attention portée alors à leur régime. Le programme communautaire de prévention a donc eu un effet modéré mais positif.

Au Sénégal, un programme mené pendant 20 ans, de suivi pondéral, distribution alimentaire et éducation maternelle aux principes de nutrition et sanitaire n'a pas permis de diminuer la prévalence de l'insuffisance pondérale, persistant à environ 33%, ni d'augmenter le poids moyen pour l'âge qui reste à -1,6 DS à 15 mois. L'absence d'effet sur le statut nutritionnel est pourtant concomitant d'une nette diminution de la mortalité des moins de 5 ans (312 à 127 pour 1000).

Par ailleurs, la prise en charge de la malnutrition sévère au niveau communautaire, que ce soit dans des centres de réhabilitation nutritionnelle, des structures de jour, au sein de centres de soins primaires ou encore au domicile des patients, a été évaluée par une revue des résultats de 27 de ces programmes publiés dans la littérature (217). Seuls six d'entre eux (22%) obtiennent une létalité inférieure à 5%, un gain de poids d'au moins 5 g/kg/j et un taux de rechute inférieur à 10%. L'étude conclue que le traitement communautaire de la

malnutrition sévère est rarement efficace. Cependant, l'auteur revoit son jugement 4 ans plus tard quand six nouvelles études utilisant des préparations énergétiques et protidiques prêtes à l'emploi sont ajoutées aux 27 précédentes (231). Le pronostic est alors nettement amélioré puisque le taux de succès atteint alors 83% dans ces 6 dernières études et 62% au total.

Ashford de conclure que le traitement des enfants atteints de malnutrition sévère dans leur communauté plutôt qu'à l'hôpital est efficace si certaines conditions sont respectées : la possibilité de fournir une alimentation suffisamment riche (150 kcal/kg/j, 3-4 g/kg/j de protéine) soit à partir de l'alimentation locale, soit à base de préparations prêtes à l'emploi, la disponibilité de suppléments en micro-nutriments, un personnel médical et paramédical en nombre suffisant et formé à la prise en charge de la malnutrition et enfin une surveillance efficace permettant le recours à un service hospitalier en cas de complications. Alors, les quatre types de structure suivants sont équivalents : les hôpitaux de jour, le traitement à domicile, les structures de réhabilitation nutritionnelles ou la prise en charge au centre de soins primaires.

### **Avantages des préparations alimentaires prêtes à l'emploi**

Des préparations alimentaires prêtes à l'emploi (RUTF : Ready-to-Use-Therapeutic-Foods) riches en énergie et protéines ont été mises au point à la fin des années 1990 (232) par l'ONG Action Contre La Faim et un laboratoire pharmaceutique afin de mener la seconde phase de la prise en charge de la malnutrition sévère en dehors de l'hôpital. En effet, la récupération nutritionnelle est basée sur l'utilisation de la formule lactée F-100. Or, cette préparation est acceuses et représente donc un milieu de culture favorable au développement de bactéries. Sa préparation doit donc être pluriquotidienne et sa conservation nécessite un respect de la chaîne du froid et des mesures d'hygiène strictes. Pour ces raisons, l'utilisation de F-100 est restreinte au milieu hospitalier ou aux structures de récupération nutritionnelles suffisamment équipées, obligeant ainsi les patients à rester hospitalisés durant 2 à 4 semaines, le temps d'une récupération nutritionnelle complète.

Les RUTF ont alors été élaborées dans le but de décharger les services hospitaliers en raccourcissant la durée de prise en charge des patients dénutris. Par ailleurs, une durée de séjour plus courte permet de diminuer les coûts de la prise en charge de la maladie et de réduire le risque d'infections nosocomiales. Les inconvénients subis par les autres membres de la fratrie et du ménage du fait de l'absence prolongée de la mère, admise avec son enfant malade, sont également atténués par un retour précoce au domicile. Les avantages de ces

préparations prêtes à l'emploi dans les situations d'urgence (famines, camps de réfugiés, catastrophes naturelles) sont évidents, alors qu'instaurer un centre de récupération nutritionnelle est long, nécessite des installations sanitaires et médicales et un personnel de santé formé et compétent.

Les RUTF ont une densité énergétique 5,4 fois supérieure à celle du F-100 mais contiennent les mêmes proportions de micro et macronutriments (232). La différence principale de composition est le remplacement de 25% du lait contenu dans le F-100 par du lactosérum et une pâte d'arachides. Les RTUF ne contiennent pas d'eau ; ainsi les bactéries ne s'y développent pas quand le produit est contaminé. D'autre part, sa conservation est simple et à température ambiante. La consommation des RUTF ne nécessite par d'adjonction d'eau ni de cuisson qui en détruirait les vitamines.

L'utilisation de produits à base d'arachide ne pose pas de problème allergique dans les pays en développement où leur prévalence est très faible. Ce risque est encore moins élevé parmi les sujets dénutris du fait de l'immunodéficience associée à la malnutrition (233).

Tableau 26 : Composition des RUTF comparativement au F-100

Composition	Pour 100 g	
	F-100	RUTF
<b>Macronutriments</b>		
Energie (kcal)	100	545
Protéines (g)	2,5	13,6
Lipides (g)	5	35,7
<b>Minéraux</b>		
Potassium (mg)	212	1111
Calcium (mg)	58	320
Phosphorus (mg)	58	349
Magnesium (mg)	15	92
Zinc (mg)	2,1	14
Cuivre (mg)	0,3	1,8
Iode (µg)	14	110
Sélénium (µg)	4	30
Fer (mg)	0,4	11,5
<b>Vitamines</b>		
Thiamine (mg)	0,1	0,6
Riboflavine (mg)	0,3	1,8
Vitamine B-6 (mg)	0,1	0,6
Vitamine B-12 (µg)	0,3	1,8
Vitamine C (mg)	9,7	53
Acide folique (µg)	39	210
Niacine (mg)	1	5,3
Biotine (µg)	12	65
Acide Pantothenique (mg)	0,6	3,1
Rétinol (µg)	154	910
Vitamine D (µg)	2,9	16
Vitamine K	2,9	21
Vitamine E (mg)	3,9	20

Les premiers essais (233) testant l'utilisation des RUTF ont mis en évidence non seulement la bonne observance et acceptabilité du produit ainsi que la sécurité de son emploi et sa capacité à remplacer le F-100, mais de plus, des effets bénéfiques nutritionnels inattendus ont été observés.

Du fait de sa haute densité énergétique et protidique, les apports caloriques (193 kcal/kg/j,  $p < 0,001$ ) ont significativement augmenté parmi les patients consommant les RTUF par rapport aux enfants consommant le F-100 (137 kcal/kg/j). Cela s'est traduit par un gain de poids significativement supérieur (15,6 vs 10,1 g/kg/j,  $p < 0,001$ ) et un raccourcissement de la durée de la phase de récupération nutritionnelle (13,4 vs 17,3 jours,  $p < 0,001$ ). Une telle densité énergétique ne peut être obtenue avec la F-100, qui, contenant une forte proportion d'eau a déjà une osmolarité élevée, à la limite de ce que certains enfants peuvent tolérer. Ainsi, une diarrhée peut être observée lors de son introduction. Les RUTF n'ont pas cet inconvénient d'hyperosmolarité malgré une densité calorique et protidique 5,4 fois plus élevée ; sa tolérance digestive en est donc meilleure.

La cohorte de cette étude (233) comportait 9 enfants atteints de forme oedémateuse de malnutrition ; ces patients ont montré des résultats bénéfiques semblables aux enfants atteints de marasme.

L'efficacité des RUTF pour le traitement de cette forme oedémateuse de la maladie est également rapportée par Ciliberto et al (234). En reprenant les données des 219 enfants avec oedèmes inclus dans les deux études nutritionnelles menées au Malawi en 2003 et 2004, il apparaît un taux de récupération complète de 65% et une létalité de 7%. Cependant ces résultats sont moins positifs que ceux obtenus sur tous les types de malnutrition confondus : 85% de récupération complète et 5% de létalité. Un essai randomisé testant l'utilisation des RUTF par rapport au F-100 parmi les enfants souffrant de Kwashiorkor ou de Kwashiorkor marasmique serait nécessaire afin d'évaluer leur efficacité.

Au Malawi (235), les RUTF ont également été testés dans une utilisation à domicile, soit d'emblée soit après un séjour dans un service hospitalier. Le traitement à domicile à base de RUTF a été comparé au traitement mené dans des unités de réhabilitation nutritionnelle parmi des enfants modérément et sévèrement dénutris. Le traitement standard de ces unités est basé sur les protocoles de l'OMS et l'utilisation de F-100 jusqu'à l'obtention d'un poids pour la taille supérieur à -2 DS, puis les enfants retournent au domicile où ils reçoivent un mélange de farine de maïs et de soja en grande quantité avec lequel les mères sont chargées de préparer 6 repas quotidiens. Le traitement standard au Malawi n'est donc pas optimal puisque les patients sortent précocément et que l'alimentation est ensuite peu riche et non contrôlée. Le

faible gain de poids observé dans cette cohorte de 2 à 3 g/kg/j témoigne de ce traitement non optimal.

Les résultats rapportés dans cet essai sont cependant positifs dans le groupe traité au domicile avec des RUTF : les taux de récupération nutritionnelle (évaluée par un poids pour la taille supérieur à -2 DS) sont supérieurs (91% vs 83%), la létalité (3% vs 5,4%) et le taux de rechute inférieurs (5,7 vs 11%). Le gain de poids est également supérieur (3,5 vs 2 g/kg/j) bien qu'il soit nettement moins élevé que dans les études utilisant les RUTF au sein des structures de renutrition. Cela s'explique par le partage probable des produits distribués entre les différents enfants de la fratrie. Les résultats sont similaires et positifs si l'on ne considère que les enfants sévèrement dénutris (P/T<-3 DS et/ou oedèmes).

L'analyse multivariée a éliminé les biais dus aux différences de statut nutritionnel, à la présence d'oedème, au traitement initial hospitalier ou non. Elle montre alors que le traitement au domicile est plus efficace que le traitement standard : la récupération nutritionnelle est 2,8 fois plus fréquente, la létalité deux fois moindre et le gain de poids moyen 1,8 fois plus marqué.

Dans cette cohorte, 171 enfants présentant des oedèmes nutritionnels ont été d'emblée traités au domicile sans être initialement admis dans une structure de réhabilitation nutritionnelle. Là encore les résultats sont probants puisque 89% ont récupéré un poids correct et perdus leurs oedèmes, 3% ont rechuté et seuls 4% sont décédés. Notons cependant que les patients atteints de Kwashiorkor et anorexiques et/ou présentant des signes manifestes d'infection ont été initialement hospitalisés sur ces critères.

Par ailleurs, les bons résultats observés viennent en partie de l'accueil favorable du produit par les familles des patients qui observent alors correctement le traitement prescrit. La durée du séjour dans les unités de réhabilitation nutritionnelle, la séparation du reste de la famille puis au retour au domicile, la charge de travail représentée par la préparation de 6 repas quotidiens, tous ces éléments étaient lourds à supporter par les mères des patients ; les RUTF simplifient les tâches de ces mères et permet une meilleure adhérence au traitement, élément loin d'être négligeable pour le succès de la prise en charge.

Enfin, dans cet essai (235), l'incidence de la morbidité infectieuse en cours de traitement (diarrhée, épisode fébrile et infection respiratoire) est plus faible dans le groupe des enfants traités au domicile. Ceci est en le reflet de la réduction du risque d'infection nosocomiale lorsque la durée du séjour en institution est raccourcie ; cette diminution de la morbidité a pu participer à la différence de gain de poids et du taux de succès du traitement à domicile.

Cet essai, malgré ses inconvénients (il n'est pas randomisé, étude des enfants au statut

nutritionnel varié et utilise un traitement standard non optimal) démontre que le traitement au domicile des enfants modérément et sévèrement dénutris, après ou sans période d'hospitalisation initiale, et grâce au support énergétique et protidique des RUTF, est réalisable avec des résultats acceptables selon les critères de l'OMS puisque la létalité est inférieure à 10%.

Un essai ultérieur et à plus large échelle dans le même pays et utilisant la même méthodologie (236) confirme ces résultats positifs. Le traitement de la forme oedémateuse est également efficace avec cette méthode. De plus, l'accueil favorable par la population de ce type de prise en charge permet de favoriser le recours aux soins des enfants dénutris et d'augmenter la couverture thérapeutique de la malnutrition dans ces zones rurales.

Afin de diminuer encore le coût du traitement de la malnutrition, les préparations prêtes à l'emploi peuvent être fabriquées localement plutôt que d'utiliser des produits industriels importés. Leur composition contient 25% de pâte d'arachide ou d'autre légumineuse, 28% de sucre, 30% de lait entier, 15% d'huile végétale et 1,4% de minéraux et vitamines. Leur fabrication ne nécessite pas de technologie qui n'existerait pas dans les pays en développement.

Un essai randomisé conduit au Malawi (237) a comparé les résultats obtenus avec les deux types de produits RUTF, dans le cadre de la prise en charge au domicile après un court séjour en unité de réhabilitation nutritionnelle, parmi des enfants modérément et sévèrement dénutris. 78 % de tous les patients ont recouvré un P/T supérieur à -0,5 DS, soit 95% des enfants non infectés par le VIH et 59% des enfants VIH+. Les préparations locales ont un effet au moins aussi bon que les préparations importées puisque le taux de succès du traitement est de 80% avec les RUTF locaux et 75% avec les produits importés ; le gain de poids est même supérieur de 0,4 g/kg/j avec les RUTF locaux. La tolérance digestive des RUTF produits au Malawi est identique à celle des préparations importées voire meilleure puisque la prévalence de la diarrhée est de 3,7% contre 4,3%.

La mise à disposition de ces nouveaux produits a permis de favoriser la stratégie des traitements communautaires de la malnutrition sévère en simplifiant la prise en charge diététique des enfants. Ainsi, une stratification des interventions est proposée : en cas de malnutrition sévère associée à une ou plusieurs complications menaçant le pronostic vital, il convient d'adresser les patients dans un service hospitalier ou une unité de réhabilitation nutritionnelle où les protocoles de l'OMS seront appliqués ; en revanche, lorsque ces

complications sont contrôlées ou que la malnutrition sévère est isolée, les patients peuvent être traités en externe et dans leur communauté par l'apport nutritionnel de RUTF associé à une antibiothérapie, un traitement anti-helminthique et anti-palustre si besoin, une supplémentation en vitamine A, folates et fer.

L'efficacité de cette approche a été mesurée en reprenant les résultats de 21 programmes menés au Malawi, Ethiopie et Soudan entre 2001 et 2005 (217) : parmi les 23 511 enfants pris en charge, la létalité s'élève à 4,1% et le taux de réussite du traitement à 79,4%. Parmi ces patients, 74% ont été soignés exclusivement en externe et 26% ont nécessité une hospitalisation. Au Niger, Médecins Sans Frontière a également fait appel à cette stratégie et les résultats obtenus sont semblables : sur plus de 60 000 enfants pris en charge, la létalité globale atteint 5% et 70% des malades ont été traités exclusivement en externe.

Au Malawi enfin, un essai de cohorte parmi des enfants infectés par le VIH et sévèrement dénutris a montré une récupération nutritionnelle de 59% d'entre eux grâce à des soins en externe et des apports énergétiques et caloriques basés sur les RUTF.

Le coût relativement élevé des produits RUTF et les éventuelles difficultés d'approvisionnement seront compensés par le petit nombre d'enfants les consommant à un niveau local, l'utilisation de produits fabriqués localement et la réduction des coûts de fonctionnement des unités de renutrition. En effet, ce sont les salaires du personnel de santé qui représentent la proportion la plus importante du coût de la prise en charge nutritionnelle plutôt que l'approvisionnement alimentaire ou pharmaceutique (238). Ainsi, la stratégie de traitement en externe à base de RUTF, plus ou moins après un séjour court en milieu spécialisé dans la prise en charge de la malnutrition, a été reconnue la plus compétitive et rentable en terme de coût-efficacité (238). L'estimation du coût total, établie d'après deux programmes menés en situation d'urgence, était de 101 à 197\$ par enfant, soit un coût de 12 à 132\$ pour chaque année de vie gagnée, soit un prix inférieur au seuil de 150\$ estimé comme raisonnable par la Banque Mondiale (217). Le coût de revient réel pour la communauté dépend de la prévalence et la densité de la malnutrition, des infrastructures existantes, de l'accessibilité aux soins et du taux de létalité de la malnutrition.

### **Dépistage de la malnutrition par les agents de santé au niveau communautaire**

Cette stratégie de traitement de la malnutrition aiguë sévère au niveau communautaire repose alors sur un dépistage par les agents de santé des enfants dénutris ainsi qu'une évaluation



efficace du degré de sévérité de la malnutrition afin d'orienter la prise en charge des enfants. L'OMS (239) a mis au point un algorithme diagnostique et décisionnel destiné aux agents de santé travaillant dans les centres de soins primaires pour la prise en charge des principales pathologies de l'enfant (diarrhée, fièvre et accès palustre, infections respiratoires basses et dénutrition). Ces recommandations pour la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (IMCI) comprennent des indicateurs de la malnutrition protéino-énergétique qui ont été mis au point en tenant compte du fait que la plupart des centres de santé ne possèdent pas de toise pour mesurer la taille des enfants. Ainsi, le calcul du poids pour la taille est impossible et d'autres critères cliniques ont été évalués afin de diagnostiquer les enfants sévèrement émaciés.

L'examen des données anthropométriques et cliniques de 1202 enfants kenyens admis dans un service hospitalier a mis en évidence une corrélation forte entre le risque de décès et la présence d'oedèmes pré-tibiaux bilatéraux et l'émaciation visible sévère. En revanche, la mesure du poids pour l'âge n'était pas corrélée à la mortalité parmi les enfants de cette étude même avec un seuil très bas à -4,4 DS. Ces deux critères : oedèmes déclives et émaciation visible sévère, ont alors été retenus (239) dans le cadre des directives IMCI comme indicateurs de la malnutrition sévère. Le protocole recommande alors que les enfants estimés sévèrement dénutris selon l'un de ces critères soient adressés au plus vite à un service hospitalier en cas de complication associée ou à une structure de prise en charge communautaire le cas échéant. Le critère d'un « très petit poids » (P/A) est utilisé, lorsque ne sont présents ni oedèmes pré-tibiaux ni signe d'émaciation sévère visible, pour dépister les enfants nécessitant une évaluation alimentaire, un conseil diététique et un suivi nutritionnel. Le seuil de -3 DS semble alors raisonnable puisqu'il détecte environ 10% des enfants, ne surchargeant pas alors les services de santé. Ce seuil doit être adapté dans les pays où la malnutrition est très fréquente, notamment la malnutrition chronique afin que ce critère ne dépiste pas tous les enfants ayant un retard statural plutôt que les enfants réellement maigres. Les performances des agents de santé à utiliser ces indicateurs pour diagnostiquer les pathologies, les classer selon un degré de sévérité et les traiter selon les directives de l'OMS ont été mesurées (240). Les visites de supervision dans les centres de santé primaires ont montré que les agents de santé sont compétents dans l'utilisation des critères et restent performants plusieurs mois après la formation initiale. Ainsi, ils dépistent 80% des pathologies, en estiment correctement la sévérité dans 78% des cas et les traitent de façon adéquate dans 70% des cas. Cependant, le niveau de performance reste plus faible pour la prise en charge des cas sévères : seuls 24 à 31% des pathologies sévères sont correctement

classés, et 26 à 32% pris en charge de manière adéquate.

Une autre enquête menée en Gambie (241) a testé les capacités des infirmières à diagnostiquer plus particulièrement les cas de malnutrition selon les critères des IMCI : émaciation sévère visible, présence d'oedèmes déclives et très petit poids pour l'âge. Les résultats sont moins positifs : seuls la moitié des 50 enfants sévèrement dénutris ayant un poids pour la taille inférieur à -3 DS et/ou des oedèmes ont été dépistés par les infirmières. Au contraire, 15 enfants ont été diagnostiqués par excès comme sévèrement dénutris : 7 avaient en fait un indice de P/T entre -2 et -3 DS tandis que 8 avaient un statut nutritionnel supérieur. Ainsi, la sensibilité des critères est faible, de 55,9% pour l'émaciation visible et 22,2% pour les oedèmes pré-tibiaux. La spécificité est élevée, respectivement 95,3% et 99,1% mais n'empêche cependant pas un nombre important de faux positifs.

Ces erreurs impliquent que 25 enfants sévèrement dénutris n'ont pas été adressés à une structure adaptée pour y recevoir des soins urgents et appropriés et qu'au contraire, 15 enfants ont bénéficié de traitements coûteux et superflus. L'analyse de ces erreurs montrent que les infirmières savent reconnaître les critères utilisés mais seulement lorsqu'ils sont le plus marqué puisque les patients les plus sévèrement dénutris ( $P/T < -4$  DS) ont tous été correctement évalués. De même il semble qu'elles ne pressent pas suffisamment longtemps les tissus pré-tibiaux pour apercevoir les oedèmes. L'évaluation du critère du poids pour l'âge montre également une sensibilité médiocre (62%) puisque 31 des 50 patients ont été correctement classés dans cette catégorie et 4 faux positifs dépistés. L'analyse révèle que le calcul de l'âge à partir de la date de naissance est à la source de la plupart des erreurs.

L'auteur conclue qu'une formation plus intensive du personnel médicale et paramédical est nécessaire afin de réaliser au mieux le diagnostic de la malnutrition au niveau communautaire et d'orienter les patients vers les soins appropriés. D'autres auteurs (217) préconisent alors l'utilisation du périmètre brachial à mi-hauteur (MUAC) avec un seuil fixe de 11 ou 11,5 cm pour définir la malnutrition aiguë sévère et admettre les enfants dans les structures de soins adaptées. Cet indicateur ne nécessitant alors aucun calcul de l'âge ni mesure de la taille, est aisé à obtenir et est un bon reflet du risque de mortalité.

Ainsi, tous les travaux publiés ces dernières années s'accordent pour penser que la prise en charge communautaire de la malnutrition est l'approche la plus adaptée, permettant l'accès par le plus grand nombre et au moindre coût à la prévention et au traitement de cette pathologie.

<b>PARTIE IV : TRANSITION NUTRITIONNELLE ET L'ESSOR DES MALADIES CHRONIQUES NON TRANSMISSIBLES LIEES A L'ALIMENTATION</b>
---

**A- TRANSITION DEMOGRAPHIQUE, ALIMENTAIRE ET NUTRITIONNELLE**

Les politiques de santé publique auront dans les prochaines années à gérer un phénomène nouveau lié à la nutrition : l'émergence et l'essor des maladies chroniques non transmissibles liées à l'alimentation. Si ces maladies chroniques sont responsables de la plupart des décès dans les pays industrialisés (88%), elles comptent déjà pour 40% de la mortalité des pays en développement.

A l'inverse, les maladies infectieuses ne cessent de régresser et favorisent un allongement marqué de l'espérance de vie. Le vieillissement de la population, associé à une modification des modes de vie vers une plus grande urbanisation et sédentarité et un changement des régimes alimentaires, définissent une transition démographique, alimentaire et nutritionnelle.

Ce concept de transition, décrit pour la première fois par Omran (242) fait référence à ce qui s'est passé en Europe et aux États-Unis à partir du XIX<sup>e</sup> siècle et décrit le passage d'une société préindustrielle à une société moderne avec, pour corollaire en matière de santé, la substitution progressive des maladies chroniques dégénératives aux maladies infectieuses comme principale cause de décès et, dans le domaine de la nutrition, la substitution des problèmes de surcharge pondérale et d'obésité aux problèmes de carences liées à l'alimentation.

Il y a sans doute autant de modèles que de sociétés et d'époques, et la rapidité de ces transitions peut être très variable. En particuliers, la résurgence d'un certain nombre de maladies infectieuses (tuberculose), ainsi que l'émergence périodique de nouveaux agents infectieux (VIH) modifient ce modèle et son application homogène à tous les groupes au sein des sociétés. Pour autant, transitions démographique, sociale, épidémiologique et nutritionnelle semblent indissociables, comme l'illustre le tableau ci-dessous (Tableau 27).

Tableau 27 : Caractéristiques des transition démographiques, nutritionnelles et de santé (243)

	<b>ERE DES PANDEMIES ET DES FAMINES</b>	<b>ERE DE REGRESSION DES PESTES ET FAMINES</b>	<b>ERE DES MALADIES CHRONIQUES DEGENERATIVES</b>
<b>ECONOMIE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agriculture de subsistance</li> <li>- Artisanat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Révolution industrielle, des transports et agricole</li> <li>- Elevation rapide du PNB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Révolution technologique</li> <li>- Essor du secteur tertiaire</li> <li>- Diminution de la pénibilité des tâches industrielles et ménagères</li> </ul>
<b>DEMOGRAPHIE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fécondité élevée</li> <li>- Mortalité infanto-juvénile élevée</li> <li>- Faible espérance de vie</li> <li>- Population jeune et rurale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de la fécondité</li> <li>- Diminution de la mortalité précoce</li> <li>- Croissance active de la population</li> <li>- Début de l'urbanisation et immigration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maîtrise de la fécondité</li> <li>- Espérance de vie &gt; 60 ans</li> <li>- Vieillesse de la population</li> <li>- Fort taux d'urbanisation</li> </ul>
<b>SANTE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epidémies infectieuses fréquentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Expansion puis régression des maladies infectieuses</li> <li>- Vaccination</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déclin des maladies infectieuses</li> <li>- Essor des maladies chroniques, cardiovasculaires et métaboliques</li> </ul>
<b>AGRICULTURE ET ALIMENTATION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forte dépendance saisonnière</li> <li>- Productivité insuffisante</li> <li>- Conservation artisanale</li> <li>- Diversité alimentaire limitée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Productivité accrue</li> <li>- Transformation et conservation industrielle</li> <li>- Diversification des régimes</li> <li>- Consommation de produits d'origine animale, fruits et légumes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Forte productivité</li> <li>- Technologie de haut niveau</li> <li>- Produits alimentaires transformés</li> <li>- Régimes riches en lipides, graisses saturées et sucre et pauvres en fibres</li> </ul>
<b>NUTRITION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malnutrition par carence</li> <li>- Retard de croissance staturo-pondérale de l'enfant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution des carences</li> <li>- Surpoids dans les classes aisées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surpoids et obésité des classes défavorisées</li> <li>- Recherche de minceur dans les classes aisées</li> </ul>

Incontestablement, la tendance des pays développés au cours des siècles derniers à s'éloigner des régimes alimentaires traditionnels principalement à base de céréales, de tubercules et de légumes, pour évoluer, au fur et à mesure de l'accroissement des revenus moyens, vers des régimes de plus en plus diversifiés, a abouti à une plus grande prévalence de l'obésité et des maladies chroniques liées à l'alimentation, avec une mortalité associée élevée. Ces régimes, plus riches en produits animaux, sont en effet devenus d'une manière générale de plus en plus gras, de plus en plus sucrés, et de moins en moins riches en fibres et en micronutriments antioxydants.

Cependant, une extraordinaire amélioration en a également découlé, en termes de diminution des maladies de carence, d'une forte croissance staturo-pondérale des enfants et d'un allongement sans précédent de l'espérance de vie, y compris à des âges avancés, dans un état de santé souvent satisfaisant, enviable pour nombre de pays pauvres.

S'agirait-il donc pour les pays en développement de l'émergence d'une nouvelle forme de crise alimentaire et nutritionnelle, responsable d'une aggravation durable de la situation sanitaire, ou d'une transition vers un âge de vie meilleure dont le prix à payer serait l'augmentation spectaculaire des maladies chroniques dégénératives, à l'instar de ce qui s'est passé dans les pays développés ?

Il semble bien réel que la plupart des pays en développement ont à affronter de façon cumulative et pour une durée probablement assez longue, aussi bien des problèmes de maladies infectieuses et de carences nutritionnelles que d'obésité et de maladies chroniques dégénératives, à la prise en charge très coûteuse, dans un contexte de ressources encore très limitées.

## B- AUGMENTATION DE LA PRÉVALENCE DE L'OBESITÉ

L'un des marqueurs de la transition nutritionnelle en cours est l'accroissement de l'obésité, illustrant le passage progressif d'un problème dominant de maigreur à un problème de surpoids et d'obésité dans un certain nombre de pays en développement. Il y avait environ 200 millions d'obèses dans le monde en 1995 ; il y en aurait actuellement un peu plus de 300 millions, dont 115 millions dans les pays en développement.

L'excès de masse grasse corporelle est associé à des degrés divers à l'hypertension, à l'hypercholestérolémie, au diabète non insulino-dépendant, aux maladies coronariennes et ostéo-articulaires ; il véhicule donc avec lui un risque important de morbidité et de mortalité. L'augmentation progressive du risque de surpoids devient alors un indicateur précoce de l'évolution probable des maladies chroniques associées.

Pelletier et Rahn (244), sur 1 432 études publiées entre 1954 et 1997, ont constaté une augmentation significative de l'indice de corpulence moyen dans toutes les grandes régions du monde en développement, de l'ordre de 0,4 à 2,4 kg/m<sup>2</sup>; ils estiment cependant que cela reflète une réduction de la prévalence de la malnutrition davantage qu'une augmentation du taux d'obésité, en dépit d'une augmentation réelle des taux de surpoids (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>). Cette évolution rapide du taux de surpoids paraît peu contestable. En Tunisie, il est passé d'environ 28 % en 1980, à 34 % en 1985, puis à 42 % en 1997 ; au Brésil, de 22 % en 1974, à 34 % en 1989. Les études démographiques récentes montrent que l'obésité et le surpoids touchent plus facilement les femmes que les hommes, commencent à atteindre les enfants des pays du sud et sont inégalement répartis selon les grandes régions du monde en

développement. Ainsi, moins de 1 % des femmes sont obèses en Asie du Sud, 2,5 % en Afrique noire, 9,6 % en Amérique latine et Caraïbes, 15,4 % dans les pays émergents de l'Europe de l'Est, et 17,2 % dans les pays du Moyen-Orient. Les taux de surcharge pondérale sont évidemment plus élevés : 13,1 % en Chine, 12,1 % en Afrique sub-saharienne, 33,9 % en Égypte, 34 à 49 % en Amérique latine, et 2,2 % seulement au Bangladesh. Les enquêtes rapportent par ailleurs de fortes disparités à l'intérieur des pays, en liaison avec l'habitat urbain, le revenu et le niveau d'éducation des femmes. À New Dehli, 28 à 50 % des femmes des classes moyennes sont en surcharge pondérale, mais seulement 4 % dans les faubourgs pauvres.

Un autre indice de l'avancée du phénomène de transition est la régression des malnutritions par carence et la montée progressive de l'obésité chez les jeunes enfants. La base de données de l'OMS sur l'anthropométrie des préscolaires dans le monde nous donne une idée de la situation et de son évolution à ce niveau. Ainsi en 1995, la prévalence de surpoids était de 3,3 %, ce qui est relativement faible et représente 17,5 millions d'enfants, contre 50 millions en insuffisance pondérale. En règle générale, les pays qui présentent des taux de malnutrition du jeune enfant supérieurs à 10 % ont une prévalence de surpoids dans la même tranche d'âge inférieure à 5 % ; inversement, les pays les plus riches, qui ont une prévalence de surpoids chez le jeune enfant supérieure à 5 %, présentent des taux de malnutrition inférieurs à 5 %.

Cependant, il n'est pas rare, dans ces sociétés en transition, de voir coexister malnutrition et obésité dès l'enfance dans les mêmes secteurs. À São Paulo, au Brésil, dans une population urbaine marginale, on trouve aussi bien 30 % d'enfants avec un retard de taille que 5 à 7 % de garçons ou filles déjà obèses. En Afrique du Sud (245), co-existent 10 à 25% de retard statural, 1 à 6% d'émaciation, 5 à 24% de surpoids et 1 à 10% d'obèses. Parmi les enfants plus âgés (7-9 ans), dans un certain nombre de pays en transition avancée, la prévalence de surpoids est de 10 à 25 % ; il coexiste là encore, au sein des mêmes sociétés, avec le retard de croissance (9 à 31 %) (246).

L'excès de poids à ces âges s'accompagne rarement de problèmes de santé spécifiques, mais le risque est grand de voir perdurer cette surcharge au travers de l'adolescence et contribuer à une obésité vraie de l'adulte.

On constate par ailleurs un phénomène nouveau qui semble caractériser la notion même de transition : un véritable cumul de pathologies de malnutrition par carences et par surcharge, non seulement au sein des pays, en fonction du niveau socio-économique, mais au sein même

des ménages. Parmi les ménages (247) où un problème de malnutrition par carence a été identifié, en général chez un enfant, 23 % d'entre eux en Chine et 44 % au Brésil comprennent un autre membre atteint de surcharge pondérale, généralement un adulte. Au Brésil et en Chine une prévalence de 8 à 11 % de tels ménages est observée.

L'analyse de tels ménages cumulant le double fardeau de la malnutrition en milieu urbain pauvre au Bénin (248) a retrouvé une prévalence de 16,2% lorsque la malnutrition aiguë et chronique des enfants sont considérées et 13,5% si seul le retard statural est pris en compte. Il semble que ce phénomène soit beaucoup plus fréquent en ville qu'en milieu rural puisque la prévalence des ménages à cumul au niveau national au Bénin est de 2%. Cependant, l'analyse des données démographiques et anthropométriques de 36 pays en développement (249) montre que si l'association entre urbanisation et prévalence du cumul surpoids-dénutrition est forte en Amérique Latine, en revanche en Asie et en Afrique, la différence de prévalence entre les zones urbaines et rurales n'est pas significative. L'obésité et le surpoids y sont plus fréquents en ville mais la malnutrition aiguë et chronique le sont en zone rurale, expliquant que les ménages cumulant ces deux pathologies soient également présents dans ces deux zones.

Le rôle des revenus et des conditions socio-économiques est important tant à l'échelle de ces ménages qu'à l'échelle nationale. En effet, par rapport aux familles avec dénutrition infanto-juvénile seulement, les ménages avec cumul ont des conditions socio-économiques relativement plus élevées. Parmi les ménages avec enfants amaigris, des revenus plus élevés exposent au risque de surpoids maternel et au risque de cumul ; tandis que dans les ménages à surpoids maternel, c'est la pauvreté qui est associée au risque de dénutrition des enfants et au cumul des pathologies.

Ce sont également les pays aux revenus intermédiaires ou émergents qui montrent les plus fortes prévalences du double fardeau nutritionnel, alors que les pays les plus pauvres et les moins avancés souffrent davantage de dénutrition aiguë ou chronique. Ainsi, la proportion des ménages avec dénutrition infanto-juvénile qui présentent aussi un surpoids parental est de 5% au Vietnam contre 22% en Indonésie et 44% au Brésil. Garrett et al (249), avancent l'hypothèse selon laquelle, dans les pays aux revenus plus élevés, le problème de l'approvisionnement alimentaire est plus rare, et la dénutrition des enfants résulte davantage de pathologies spécifiques et de caractéristiques individuelles. Les statuts nutritionnels des membres d'une même famille ne seront alors plus aussi semblables que dans un pays plus pauvre où la carence alimentaire affectera de façon identique parents et enfants du ménage.

Par ailleurs, la diversité alimentaire protégerait du cumul : le défaut d'accès à des rations

alimentaires équilibrées, faute de moyens ou d'information, même si la quantité de nourriture est suffisante, est responsable de la co-existence dans les mêmes foyers de la dénutrition aiguë ou chronique des enfants et du surpoids maternel. Ces ménages ont, dans l'étude menée au Bénin (248), une consommation moins importante de viande, fruits, tubercules et féculents. L'insalubrité de l'environnement est un facteur significativement associé au risque de cumul, en particuliers par les ménages à surpoids maternel ; ce qui laisse à penser que la dénutrition des enfants dans ces ménages relativement à l'aise tient pour partie aux infections par manque d'hygiène. Enfin, il semble que l'immigration urbaine récente de familles rurales favorise la dénutrition des plus jeunes enfants et le surpoids maternel. L'hypothèse de l'auteur est que ces mères en surpoids ont elles-mêmes été exposées à la dénutrition pendant leur enfance, ce qui pourrait expliquer leur propension au surpoids lorsqu'elles sont soumises à une transition nutritionnelle accélérée ; cela expliquerait d'autre part la forte prévalence du retard statural parmi leurs enfants.

### C- DETERMINANTS DE LA TRANSITION NUTRITIONNELLE

Les principaux déterminants de la transition nutritionnelle, peuvent être classés en trois groupes de facteurs : ceux liés aux individus eux-mêmes, d'origine métabolique ou génétique, qui vont fixer le niveau de prédisposition ; les agents directs du phénomène, à savoir ceux qui contribuent à une modification de l'équilibre énergétique ; enfin, les facteurs d'environnement qui vont favoriser d'une manière générale l'augmentation de l'ensemble des maladies chroniques dites « liées à l'alimentation ».

#### 1) ASPECTS MÉTABOLIQUES ET GÉNÉTIQUES

Divers facteurs génétiques individuels comme collectifs sont naturellement liés à la prédisposition pour l'obésité ou telle ou telle maladie chronique. Certains groupes ethniques (indiens d'Amérique et d'Asie, îliens du Pacifique, comme populations méso- et sud-américaines) paraissent présenter plus de dispositions à l'obésité que d'autres (Japonais, Africains) dans des conditions environnementales similaires et à niveau égal de masse grasse corporelle. La nature des gènes impliqués et leur niveau d'interaction avec l'environnement restent à déterminer, de même que leur contribution à l'âge d'apparition ou à la sévérité de ces maladies. Mais, les conditions génétiques n'ayant pas évolué soudainement, cela n'explique pas l'irruption de l'obésité et des maladies chroniques liées à l'alimentation ni leur évolution rapide.



Une hypothèse (247) a été avancée dite « du gène économe » : les populations exposées à la faim de manière récurrente auraient sélectionné des individus plus adaptés à une meilleure conservation de l'énergie par une plus grande capacité à la préserver sous forme de tissu adipeux. Confrontée alors à de meilleures conditions d'alimentation, cette capacité aurait l'effet pervers de les rendre plus sensibles au surpoids ou au diabète non insulino-dépendant, via une plus grande résistance à l'insuline.

Pour d'autres auteurs, ce serait une expérience défavorable au cours de la vie utérine ou de la période néonatale, liée à une malnutrition de la mère, qui entraînerait l'expression d'un phénotype économe suite à une modification des capacités métaboliques, se traduisant notamment par une plus grande résistance à l'insuline et, plus tard, par l'apparition plus fréquente de complications cardio-vasculaires et du syndrome X. On peut rattacher à ces phénomènes biologiques de prédisposition les conséquences d'une malnutrition dans l'enfance : on a montré à plusieurs reprises (246) que le retard de croissance acquis dans l'enfance était associé à un surpoids chez des enfants d'âge scolaire, à une pression sanguine plus élevée ou à une plus grande obésité abdominale à l'adolescence et à l'âge adulte.

Ces différentes observations et hypothèses amènent à penser que l'exposition de ces populations prédisposées à un mode de vie obésogène, dans le contexte d'une transition économique, risque de faire apparaître, dans les décennies à venir, une véritable explosion de maladies chroniques liées à l'alimentation à des âges médians, et à laquelle la plupart de ces pays ne sont pas encore préparés.

## 2) FACTEURS DE MODIFICATION DE L'EQUILIBRE ENERGETIQUE

Tout déséquilibre (247) entre consommation alimentaire et dépense énergétique va influencer progressivement sur la composition corporelle. La plupart des régimes alimentaires traditionnels dans les pays en développement reposent sur des aliments à base de céréales ou tubercules, avec une faible proportion de lipides, peu de produits d'origine animale bien souvent, et une forte teneur en fibres. Ces régimes, souvent limités en quantité et peu diversifiés par nécessité dans les sociétés pauvres, sont progressivement remplacés par des régimes plus abondants et plus variés lorsque le revenu moyen s'élève.

L'urbanisation, la mise à disposition de produits moins fastidieux à préparer, l'accès plus facile à des produits d'origine animale, les importations ou la fabrication sur place de produits transformés, plus riches en sucres et graisses, moins riches en fibres, ou encore l'alimentation

hors domicile contribuent alors à une modification sensible des régimes. Le facteur premier a été l'extension de la consommation d'huiles végétales partout dans le monde, suite à une politique généralisée de production et de subventions, ce qui a permis à nombre de sociétés d'accéder à des régimes plus riches en lipides à des niveaux de revenus bien plus bas qu'autrefois. En Chine comme en Inde, où l'alimentation traditionnelle est pauvre en matières grasses (10 à 20 %), des régimes à plus de 30 % d'énergie sous forme de lipides sont apparus en une décennie dans les familles urbaines les plus aisées. Enfin, un certain nombre de ces régimes dits modernes ne comportent pas suffisamment de vitamines et minéraux antioxydants, d'acide folique ou encore de pyridoxine par exemple, alors qu'ils sont essentiels à la prévention de certaines maladies chroniques dégénératives.

Dans l'équation énergétique, l'activité physique joue un rôle essentiel et ce facteur semble jouer un rôle important dans la transition nutritionnelle. Mécanisation du travail et des travaux domestiques, accès à des moyens de transport, diminution du temps de travail et sédentarisation font certainement partie des changements en cours dans les pays en développement, surtout dans les milieux urbanisés. Pourtant, quelques études (247) de dépense énergétique ont montré qu'il y avait moins de différence qu'on ne le supposait parfois entre pays industrialisés et pays en développement : il y aurait de fait une compensation sous forme d'inactivité en dehors des tâches domestiques ou professionnelles obligatoires lorsque celles-ci sont pénibles. Enfin, la consommation d'alcool et de tabac qui ne cesse de se généraliser dans nombre de pays contribue largement à l'expansion des maladies cardiovasculaires.

### 3) FACTEURS DEMOGRAPHIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX

La plupart des pays en développement connaissent une diminution progressive de la fécondité et de la mortalité infanto-juvénile ainsi qu'un allongement de l'espérance de vie et ainsi vieillissement progressif de la population a lieu. Cette donnée peut expliquer naturellement une partie de l'accroissement du nombre de cas de maladies chroniques dégénératives dans ces pays ; toutefois, lorsque ces maladies se manifestent dans des tranches d'âge plus jeunes que celles auxquelles elles sont normalement attendues, l'hypothèse du vieillissement des populations est insuffisante comme seule explication.

Il existe un lien manifeste entre niveau de développement économique et social et niveau de transition épidémiologique ou nutritionnelle (247). La charge des maladies infectieuses et des malnutritions par carence est globalement plus forte, et pour longtemps encore, dans les pays

les plus pauvres ; mais la situation se présente différemment dans les pays émergents ou moins démunis, soit près de 60 % de la population mondiale, où les maladies chroniques liées à l'alimentation gagnent rapidement en importance. L'exemple de Cuba, montre bien le lien entre revenu et obésité. Ce pays présentait en 1982 un taux déjà élevé de surpoids (de 31 % chez les hommes et 39 % chez les femmes) et de maladies chroniques. Mais la crise économique apparue à partir de 1989, avec de sérieuses difficultés pour les plus pauvres à accéder à une nourriture suffisante, a fait passer la prévalence de surpoids des adultes de 44 à 23 % entre 1989 et 1994, la maigreur augmentant à l'inverse.

On constate également des disparités en fonction du revenu au sein même des pays. Dans les pays en développement, ce sont d'abord les classes affluentes qui deviennent obèses par suite de l'amélioration rapide de leur niveau de vie et qui paient un tribut plus élevé aux maladies associées. Puis, progressivement, ces couches aisées modifient leurs modes de vie, privilégiant une diminution de leurs facteurs de risque. Ce sont alors les couches les plus pauvres, passé un certain accroissement de leurs revenus, qui sont exposées à ce risque. Ainsi, l'obésité et les maladies chroniques liées à l'alimentation se retrouvent préférentiellement dans les couches défavorisées dans les pays industrialisés et parmi les classes favorisées des pays émergents.

L'urbanisation rapide qui caractérise nombre de pays en développement est un des facteurs clés de la vitesse de la transition. En 1960, 30 % des habitants de la planète étaient urbanisés, ce taux atteint aujourd'hui plus de 50 % ; 70 % de ces urbains vivent dans des villes de pays en développement. C'est en milieu urbain que s'accélère l'apparition du surpoids et de l'obésité, d'une part, et de maladies chroniques dégénératives, d'autre part. En Inde, le taux de maladies cardiaques, de l'ordre de 30-60/1 000 en milieu rural, s'élève à 80-120/1 000 en milieu urbain et 30 à 40 % des adultes de différents niveaux socio-économiques seraient obèses à New Delhi. L'accès à des aliments diversifiés et disponibles à longueur d'année, dans la mesure où ceux-ci demeurent financièrement accessibles, contribue de façon significative à une réduction de la malnutrition mais également à une augmentation de la proportion de surpoids. Un corollaire de la rapidité de l'urbanisation est la difficulté des migrants ruraux à adapter leur alimentation à ce nouveau milieu.

Une étude (247) portant sur 133 pays en développement indique que la migration vers les villes peut entraîner jusqu'à un doublement de la consommation de plats gras et sucrés, peu chers et immédiatement disponibles et d'une alimentation hors domicile plus fréquente, au

détriment d'une nourriture traditionnelle nécessitant un long temps de préparation. Enfin, le milieu urbain favorise la sédentarité : expansion du secteur tertiaire, équipement domestique plus fourni, nombreux moyens de transports, distractions passives comme le cinéma ou la télévision.

### CONCLUSION : PERSPECTIVES EN TERME DE NUTRITION PUBLIQUE

Tout indique que la morbidité et la mortalité liées aux maladies chroniques dégénératives vont s'aggraver dans les pays en développement. Un des aspects préoccupants de cette évolution est l'apparition d'obésité chez les jeunes enfants ; cela augmente d'autant le risque de voir apparaître des maladies chroniques dégénératives à des âges de plus en plus jeunes et d'entraîner une charge de soins élevée pour les familles et la collectivité, tout en affectant les tranches d'âge les plus actives de ces sociétés. En effet, le traitement de ces maladies coûte cher ; celui du diabète et de ses complications monopolise à lui seul 8 % du budget santé dans les pays industrialisés. Les services de santé peuvent vite être débordés par l'importance de la demande comme par la technicité requise par les soins.

Le contrôle des maladies infectieuses et des malnutritions reste une priorité forte pour ces pays si l'on ne veut pas que s'aggravent les disparités entre pays riches et pauvres, et il ne faudrait pas que la montée de l'obésité et des maladies chroniques liées à l'alimentation détourne les services de santé de cet objectif. Il importe également que les politiques de résorption des malnutritions par carence ne favorisent pas systématiquement l'émergence de l'obésité, comme cela a été documenté au Chili par exemple (247).

Il est alors important de suivre le phénomène et sa distribution géographique et sociale, afin d'adapter la prévention au fur et à mesure que le problème deviendra important, y compris lorsque celui-ci peut apparaître de façon contradictoire au sein même des familles (obésité + malnutrition) : l'apparition d'une double charge de malnutrition par carence et par excès va obliger à réviser les approches séparées utilisées jusqu'ici, de même que la répartition des coûts alloués.

Les couches socio-économiques les plus pauvres peuvent tout aussi bien être confrontées à des problèmes d'insécurité alimentaire et à l'obésité. Ces populations ne sont en général pas familiarisées avec les raisons qui favorisent le gain de poids et, dans certaines sociétés, la

norme culturelle ne reconnaît pas l'obésité comme une maladie. Aussi, certains préconisent-ils d'intervenir au niveau des structures sociales et économiques ; la lutte pour une meilleure équité et un meilleur niveau d'éducation ainsi qu'une prise en compte plus spécifique des problèmes des femmes sont autant de mesures aptes à limiter, dans les ménages pauvres, les problèmes de malnutrition des jeunes enfants et à éviter la bascule dans une malnutrition de surcharge.

Pour les nutritionnistes spécifiquement, la question de la double charge des pays en développement va dominer progressivement la scène. Elle pose d'importantes questions en matière de programmes et politiques de prévention. Quelles recommandations alimentaires ? Qu'est-ce qu'un régime « prudent » acceptable pour l'ensemble d'une société ? Peut-on continuer à promouvoir indistinctement des régimes riches en aliments d'origine animale pour leur richesse en micronutriments alors qu'ils contribuent à l'émergence d'autres problèmes ? Peut-on continuer à promouvoir des aides alimentaires aux populations pauvres sans vérifier que cela aille à contresens de l'amélioration de leur statut nutritionnel ? Peut-on promouvoir une éducation nutritionnelle indifférenciée dès lors que des problèmes très différents se posent au sein même des ménages ? Faut-il orienter massivement les efforts vers les jeunes filles ou les femmes en âge de procréer afin de limiter les effets de la malnutrition fœtale et de la petite enfance, ou bien faut-il se concentrer sur les modes de vie à risque des enfants plus âgés et des adultes, en fonction de la responsabilité de chaque facteur ? Telles sont quelques-unes des questions auxquelles les politiques de santé publique devront répondre afin de gérer au mieux le problème mixte et contradictoire du surpoids et de l'obésité coexistant avec celui de l'insuffisance staturo-pondérale des enfants.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Garenne M, Maire B, Fontaine O, Dieng K, Briand A. Un critère de malnutrition : la survie de l'enfant. Les carences nutritionnelles dans les pays en voie de développement. 3ème journée GERM. Khartala –Acc, Paris, 1989, 12-19.
- 2 Pelletier DL, Frongillo EA, Schroeder DG, Habicht JP. A methodology for estimating the contribution of malnutrition to child mortality in developing countries. *J Nutr.* 1994 Oct;124:2106S-2122S.
- 3 OMS. La prise en charge de la malnutrition sévère : manuel à l'usage des médecins et autres personnels de santé à des postes d'encadrement. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 2000.
- 4 Waterlow JC. Note on the assessment and classification of protein energy malnutrition in children. *Lancet* 1973 ;1 :87-89.
- 5 WHO Global Database on Child Growth and Malnutrition Compiled by Mercedes de Onis and Monika Blössner. Programme of Nutrition World Health Organization Geneva, 1997.
- 6 Sinnaeve O, Testa J, Ablefonlin E, Ayivi B. Epidemiologic aspects of infant-juvenile malnutrition in Cotonou (Benin). *Med Trop* 2006 ; 66 : 177-181
- 7 Ferguson EL, Gibson RS, Opare-Obisaw C, Ounpuu S, Thompson LU, Lehrfeld J. The zinc nutriture of preschool children living in two African countries. *J Nutr.* 1993 Sep;123(9):1487-96.
- 8 Agueh VD, Makoutode M, Diallo P, Soton A, Ouendo EM. Infant malnutrition and associated maternal factors in a secondary city south of Benin, Ouidah. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999 ;47 :219-228
- 9 Gorstein J, Sullivan K, Yip R, de Onis M, Trowbridge F, Fajans P et al. Issues in the assessment of nutritional status using anthropometry. *Bulletin of the World Health Organization* 1994;72:273-283.
- 10 Kwena AM, Terlouw DJ, De Vlas SJ, Phillips-Howard PA, Hawley WA, Friedman JF and al. Prevalence and severity of malnutrition in pre-school children in a rural area of western Kenya, *Am. J. Med. Hyg.* 2003 ; 68 : 94-99
- 11 De Onis M, Frongillo EA, Blössner M. Is malnutrition declining ? An analysis of changes in levels of child malnutrition since 1980. *Bulletin of the World Health Organization* 2000 ; 78 :1222-1233
- 12 WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series No. 854. Geneva: World Health Organization, 1995
- 13 WHO Working Group on Infant Growth. An evaluation of infant growth :the use and interpretation of anthropometry in infants. *Bulletin of the World Health Organization* 1995 ;73 :165-174
- 14 Waterlow JC, Buzina R, Keller W, Lane JM, Nichaman MZ, Tanner JM. The presentation and use of height and weight data for comparing nutritional status of groups of children under the age of 10 years. *Bull World Health Organ* 1977;55:489-98.
- 15 de Onis M, Monteiro C, Akre J. The world-wide magnitude of protein-energy malnutrition : a overview from the WHO Global Database on Child Nutrition. *Bull World Health Organ.* 1993 ;71 :758-766.

- 16 Bern C, Nathanael L. Is mid-upper-arm circumference a useful tool for screening in emergency settings ? *Lancet*.1995;345:631-633.
- 17 Jelliffe DB, Jelliffe EFP, The arm circumference as a public health index of protein-calorie malnutrition in early childhood. *J Trop Pediatr* 1969 ;15 :177-260
- 18 Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community. Geneva, World Health Organization. 1966.
- 19 Hall G, Chowdhury S, Bloem M. Use of mid-upper circumference Z-score in nutritional assessment. *Lancet* 1993 ;341 :1481.
- 20 de Onis M, Yip R, Mei Z. The development of MUAC-for age reference data recommended by a WHO expert committee. *Bull World Health Organ*. 1997;75(1):11-18
- 21 Mei Z, Grummer-Strawn LM, de Onis M, Yip R. The development of a MUAC-for-height reference, including a comparison to other nutritional status screening indicators. *Bull World Health Organ*. 1997;75(4):333-41.
- 22 Berkley J, Mwangi I, Griffiths K, Ahmed I, Mithwani S, English M. Assessment of severe malnutrition among hospitalized children in rural Kenya: comparison of weight for height and mid upper arm circumference. *JAMA*. 2005 ; 294(20):2577.
- 23 Dramaix M, Hennart P, Brasseur D, Bahwere P, Mudjene O, Tonglet R, Donnen Ph, Smets R. Serum albumin concentration, arm circumference and oedema and subsequent risk of dying in children in central Africa. *BMJ* 1993 ;307 :710-713.
- 24 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
- 25 Schroeder DG, Brown KH. Nutritional status as a predictor of child survival : summarizing the association and quantifying its global impact. *Bulletin of the World Health Organization* 1994 ;72 :569-579.
- 26 Prudhon C, Briand A, Laurier D, Golden MH, Mary JY. Comparison of weight- and height-based indices for assessing the risk of death in severely malnourished children. *Am J Epidemiol*. 1996;144(2):116-23.
- 27 de Onis M, Measuring nutritional status in relation to mortality. *Public Health Classics in Bulletin of the WHO* 2000 ;78 :1271-1274
- 28 Garza C, de Onis M. Rationale for developing a new international growth reference. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl):5-14
- 29 de Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The WHO Multicentre Growth Reference Study : planning, study design and methodology. *Food Nutr Bull* 2004 ;25 :S15-26
- 30 World Health Organization. The WHO child growth standard. [www.who.int/childgrowth/en/](http://www.who.int/childgrowth/en/)
- 31 WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards : Length/height for-age, weight-for-age, weight-for-height, and body mass index-for-age : Methods and development. Geneva :World Health Organization ; 2006.
- 32 de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Garza C, Yang H; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organization (WHO) Child Growth Standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr*.2006;9:942-947.
- 33 de Onis M, Garza C, Onyango AW, Borghi E. Comparison of the WHO child growth standards and the CDC 2000 growth charts. *J Nutr*. 2007 Jan;137(1):144-8.

- 34 Seal A, Kerac M. Operational implications of using 2006 World Health Organization growth standards in nutrition programmes: secondary data analysis. *BMJ*. 2007 Apr 7;334(7596):705-6.
- 35 Onyango AW, de Onis M, Caroli M, Shah U, Sguassero Y, Redondo N, Carroli B. Field-testing the WHO child growth standards in four countries. *J Nutr*. 2007;137:149-52.
- 36 Shetty PS. Adaptation to low energy intakes: the responses and limits to low intakes in infants, children and adults. *Eur J Clin Nutr*. 1999 Apr;53 Suppl 1:S14-33
- 37 Waterlow JC. The nature and significance of nutritional adaptation. *Eur J Clin Nutr*. 1999 Apr;53 Suppl 1:S2-5.
- 38 Zamboni G, Dufillot D, Antoniazzi F, Valentini R, Gendrel D, Tato L. Growth hormone-binding proteins and insulin-like growth factor-binding proteins in protein-energy malnutrition, before and after nutritional rehabilitation. *Pediatr Res*. 1996;39(3):410-4
- 39 Kilic M, Taskin E, Ustundag B, Aygun AD. The evaluation of serum leptin level and other hormonal parameters in children with severe malnutrition. *Clin Biochem*. 2004;37(5):382-7
- 40 Soliman AT, ElZalabany MM, Salama M, Ansari BM. Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function. *Metabolism*. 2000 ;49(7):819-25
- 41 Waterlow JC. Protein-energy malnutrition: the nature and extent of the problem. *Clin Nutr*. 1997; 16 (S1) : 3-9.
- 42 Briend A. Management of severe malnutrition in children in a tropical climate. *Med Trop* 2003 ; 63 : 527-532.
- 43 Golden MH, Ramdath D. Free radicals in the pathogenesis of kwashiorkor. *Proc Nutr Soc*. 1987 ;46(1):53-68
- 44 Thakur S, Gupta N, Kakkar P. Serum copper and zinc concentrations and their relation to superoxide dismutase in severe malnutrition. *Eur J Pediatr*. 2004;163(12):742-4.
- 45 Fuchs GJ. Antioxidants for children with kwashiorkor. *BMJ*. 2005;330(7500):1095-6
- 46 Fechner A, Böhme C, Gromer S, Funk M, Schirmer R, Becker K. Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome kwashiorkor. *Pediatr Res*. 2001;49(2):237-43.,
- 47 Badaloo A, Reid M, Forrester T, Heird WC, Jahoor F. Cysteine supplementation improves the erythrocyte glutathione synthesis rate in children with severe edematous malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(3):646-52
- 48 Ciliberto H, Ciliberto M, Briend A, Ashorn P, Bier D, Manary M. Antioxidant supplementation for the prevention of kwashiorkor in Malawian children: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ*. 2005;330(7500):1109. Epub 2005.
- 49 Marshall KG, Howell S, Reid M, Badaloo A, Farrall M, Forrester T, McKenzie CA. Glutathione S-transferase polymorphisms may be associated with risk of oedematous severe childhood malnutrition. *Br J Nutr*. 2006;96(2):243-8.
- 50 Reid M, Badaloo A, Forrester T, Morlese JF, Heird WC, Jahoor F. The acute-phase protein response to infection in edematous and nonedematous protein-energy malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(6):1409-15.
- 51 Bachou H, Tylleskär T, Downing R, Tumwine JK. Severe malnutrition with and without HIV-1 infection in hospitalised children in Kampala, Uganda: differences in clinical features, haematological findings and CD4+ cell counts. *Nutr J*. 2006;5:27.
- 52 Frongillo EA, de Onis M, Hanson KM Socioeconomic and demographic factors are associated with worldwide patterns of stunting and wasting of children. *J Nutr*. 1997 Dec;127(12):2302-9.



- 53 Arifeen S, Black RE, Antelman G, Baqui A, Caulfield L, Becker S. Exclusive breastfeeding reduces acute respiratory infection and diarrhea deaths among infants in Dhaka slums. *Pediatr* 2001;108:e67.
- 54 Betran AP, Onis M, Lauer JA, Villar J. Ecological study of effect of breast feeding on infant mortality in Latin America. *Br Med J* 2001;323:1–5.
- 55 WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: A pooled analysis. *Lancet* 2000;355:451–5
- 56 Kumar D, Goel NK, Mittal PC, Misra P. Influence of infant-feeding practices on nutritional status of under-five children. *Indian J Pediatr.* 2006 May;73(5):417-21.
- 57 Enel C, Pinchinat S, Pison G, Simondon KB. Assessment of 24 years of infant growth monitoring in a rural area of Senegal (1969-1992). *Santé* 2006 ;16 :97-101.
- 58 Kalanda BF, Verhoeff FH, Brabin BJ. Breast and complementary feeding practices in relation to morbidity and growth in Malawian infants. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Mar;60(3):401-7.
- 59 Simondon KB, Simondon F. Age at introduction of complementary food and physical growth from 2 to 9 months in rural Senegal. *Eur J Clin Nutr.* 1997 Oct;51(10):703-7.
- 60 Brown KH, Stallings RY, de Kanashiro HC, Lopez de Romana G, Black RE. Effects of common illness on infant's energy intakes from breast milk and other foods during longitudinal community-based studies in Huascar (Lima) Peru. *Am J Clin Nutr* 1990 ;52 :1005-1013
- 61 Cohen RJ, Brown KH, Canahuati J, Rivera LL, Dewey KG. Effects of age of introduction of complementary foods on infant breast milk intake, total energy intake, and growth: a randomised intervention study in Honduras. *Lancet.* 1994 Jul 30;344(8918):288-93.
- 62 Cohen RJ, Brown KH, Canahuati J, Rivera LL, Dewey KG. Determinants of growth from birth to 12 months among breast-fed Honduran infants in relation to age of introduction of complementary foods. *Pediatrics.* 1995 Sep;96(3 Pt 1):504-10.
- 63 Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E, Tsai W, Coovadia H. Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age :prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 2001 ;15 :379-387.
- 64 Mane NB, Simondon KB, Diallo A, Marra AM, Simondon F. Early breastfeeding cessation in rural Senegal: causes, modes, and consequences. *Am J Public Health.* 2006 Jan;96(1):139-44.
- 65 Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding : a systematic review. *Adv Exp Med Biol.* 2004;554:63-77.
- 66 Caulfield LE, Bentley ME, Ahmed S. Is prolonged breastfeeding associated with malnutrition ? Evidence from nineteen Demographic and Health Surveys. *Int J Epidemiol* 1996 ;25 :693-703.
- 67 Fawzi WW, Herrera MG, Nestel P, el Amin A, Mohamed KA. A longitudinal study of prolonged breastfeeding in relation to child undernutrition. *Int J Epidemiol.* 1998 Apr;27(2):255-60.
- 68 Onyango AW, Esrey SA, Kramer MS. Continued breastfeeding and child growth in the second year of life: a prospective cohort study in western Kenya. *Lancet.* 1999 Dec 11;354(9195):2041-5.
- 69 Simondon KB, Simondon F. Mothers prolong breastfeeding of undernourished children in rural Senegal. *Int J Epidemiol.* 1998 Jun;27(3):490-4.

- 70 Simondon KB, Costes R, Delaunay V, Diallo A, Simondon F. Children's height, health and appetite influence mothers' weaning decisions in rural Senegal. *Int J Epidemiol.* 2001 Jun;30(3):476-81
- 71 Allen LH. Causes of nutrition-related public health problems of preschool children: available diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Dec;43 Suppl 3:S8-12
- 72 Neumann CG, Harrison GG. Onset and evolution of stunting in infants and children. Examples from the Human Nutrition Collaborative Research Support Program. Kenya and Egypt studies. *Eur J Nutr.* 1994 ;48 suppl 1:90-102
- 73 Tarini A, Bakari S, Delisle H. The overall nutritional quality of the diet is reflected in the growth of Nigerian children. *Sante.* 1999;9(1):23-31
- 74 Krahenbuhl JD, Schutz Y, Jequier E. High fat versus high carbohydrate nutritional supplementation : a one year trial in stunted rural Gambian children. *Eur J Clin Nutr* 1998 ;52 :213-22.
- 75 Arimond M, Ruel MT. Dietary diversity is associated with child nutritional status :evidence from 11 demographic and health surveys. *J Nutr* 2004 ;134 :2579-85.
- 76 Lin CA, Boslaugh S, Ciliberto HM, Maleta K, Ashorn P, Briend A, Manary MJ. A prospective assessment of food and nutrient intake in a population of Malawian children at risk for kwashiorkor. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Apr;44(4):487-93.
- 77 Hemalatha P, Bhaskaram P, Khan MM. Role of zinc supplementation in the rehabilitation of severely malnourished children. *Eur J Clin Nutr* 1993 ;47 :395-399.
- 78 Ferguson EL, Gibson RS, Opare-Obisaw C, Ounpuu S, Thompson LU, Lehrfeld J. The zinc nutriture of preschool children living in two African countries. *J Nutr.* 1993 ;123(9):1487-96.
- 79 Hambidge KM, Krebs NF. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr.* 2007 Apr;137(4):1101-5
- 80 Gibson RS, Manger MS, Krittaphol W, Pongcharoen T, Gowachirapant S, Bailey KB, Winichagoon P. Does zinc deficiency play a role in stunting among primary school children in NE Thailand? *Br J Nutr.* 2007;97(1):167-75.
- 81 Umeta M, West CE, Haidar J, Deurenberg P, Hautvast JG. Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000 ;355(9220):2021-6
- 82 Muller O, Garenne M, Reitmaier P, Van Zweeden AB, Kouyate B, Becher H. Effect of zinc supplementation on growth in West African children: a randomized double-blind placebo-controlled trial in rural Burkina Faso. *Int J Epidemiol.* 2003;32(6):1098-102
- 83 Penny ME, Marin RM, Duran A, Peerson JM, Lanata CF, Lonnerdal B, Black RE, Brown KH. Randomized controlled trial of the effect of daily supplementation with zinc or multiple micronutrients on the morbidity, growth, and micronutrient status of young Peruvian children. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):457-65
- 84 Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1062-71
- 85 Tatala S, Svanberg U, Mduma B. Low dietary iron availability is a major cause of anemia: a nutrition survey in the Lindi District of Tanzania. *Am J Clin Nutr.* 1998 ;68(1):171-8.
- 86 Hall A. Micronutrient supplements for children after deworming. *Lancet Infect Dis.* 2007 Apr;7(4):297-302.
- 87 Berger J, Dillon JC. Control of iron deficiency in developing countries. *Sante.* 2002 Jan-Mar;12(1):22-30.

- 88 Schultink W, Gross R, Gliwitski M, Karjadi D, Matulessi P. Effect of daily versus twice a week iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. *Am J Clin Nutr* 1995 ;61 :111-115.
- 89 Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe G, Martorell R. Multimicronutrient interventions but not vitamin A or iron interventions alone improve child growth: results of 3 meta-analyses. *J Nutr* 2004;134:2592–602
- 90 Smuts CM, Lombard CJ, Benade AJ, et al. Efficacy of a foodlet-based multiple micronutrient supplement for preventing growth faltering, anemia, and micronutrient deficiency of infants: the four country IRIS trial pooled data analysis. *J Nutr* 2005;135:631S–8S
- 91 Iannotti LL, Tielsch MJ, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr*. 2006 ; 84(6) : 1261-1276.
- 92 Angeles IT, Schultink WJ, Matulessi P, Gross R, Sastroamidjojo S. Decreased rate of stunting among anemic Indonesian preschool children through iron supplementation. *Am J Clin Nutr* 1993;58:339–42
- 93 Majumdar I, Paul P, Talib VH, Ranga S. The effect of iron therapy on the growth of iron-replete and iron deplete children. *J Trop Pediatr* 2003;49:84–8
- 94 Dewey KG, Domellof M, Cohen RJ, Rivera LL, Hernell O, Lonnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr* 2002;132:3249–55
- 95 Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation weight gain of iron-replete young children. *Lancet* 1994;343:1252–4
- 96 Allen LH. Malnutrition and human function : a comparison of conclusions from INCAP and nutrition CRSP studies. *J Nutr* 1995 ;58 :376-84.
- 97 WHO/CHD Immunisation-Linked Vitamin A Supplementation Study Group. Randomised trial to assess benefits and safety of vitamin A supplementation linked to immunisation in early infancy. *Lancet*. 1998 Oct 17;352(9136):1257-63.
- 98 Berger SG, de Pee S, Bloem MW, Halati S, Semba RD. Malnutrition and morbidity are higher in children who are missed by periodic vitamin A capsule distribution for child survival in rural Indonesia. *J Nutr*. 2007 May;137(5):1328-33
- 99 Bishai D, Kumar KC, Waters H, Koenig M, Katz J, Khattry SK, West KP Jr. The impact of vitamin A supplementation on mortality inequalities among children in Nepal. *Health Policy Plan*. 2005 Jan;20(1):60-6.
- 100 Hadi H, Stoltzfus RJ, Dibley MD. Vitamin A supplementation improves the linear growth of Indonesian preschool children :results from a randomized controlled trial.*Am J Clin Nutr*.2000 ;71 :507-513
- 101 Bahl R, Bhandari N, Taneja S, Bhan MK. The impact of vitamin A supplementation on physical growth of children is dependent on season. *Eur J Clin Nutr*.1997 ;51 :26-29
- 102 Mwanri L, Worsley A, Ryan P, Masika J, Supplemental vitamin A improves anemia and growth in anemic school children in Tanzania. *J Nutr*. 2000 ;130 :2691-2696
- 103 Villamor E, Mbise R, Spiegelman D, Hertzmark E, Fataki M, Peterson KE, Ndossi G, Fawzi WW. Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics*. 2002 ;109(1):E6.
- 104 de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *European Journal of Clinical Nutrition* 1997; 52: S1,5-15

- 105 Verhoeff FH, Brabin BJ, van Buuren S, Chimsuku L, Kazembe P, Wit JM, Broadhead RL. An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi. *Eur J Clin Nutr.* 2001 Aug;55(8):682-9.
- 106 Karim E, Mascie-Taylor CG. The association between birthweight, sociodemographic variables and maternal anthropometry in an urban sample from Dhaka, Bangladesh. *Ann Hum Biol.* 1997 ;24(5):387-401.
- 107 Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia and birth weight : a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003 ;78 :773-781.
- 108 Rasmussen KM, Stoltzfus RJ. New evidence that iron supplementation during pregnancy improves birth weight: new scientific questions. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):673-4.
- 109 Gupta P, Ray M, Dua T, Radhakrishnan G, Kumar R, Sachdev HP. Multimicronutrient supplementation for undernourished pregnant women and the birth size of their offspring: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(1):58-64
- 110 Islam MA, Rahman MM, Mahalanabis D Maternal and socioeconomic factors and the risk of severe malnutrition in a child:a case-control study. *Eur J Clin Nutr.* 1994 Jun;48(6):416-24.
- 111 Cornu A, Massamba JP, Traissac P, Simondon F, Villeneuve P, Delpeuch F. Nutritional change and economic crisis in an urban Congolese community. *Int J Epidemiol.* 1995 Feb;24(1):155-64.
- 112 Delpeuch F, Traissac P, Martin-Prevel Y, Massamba JP, Maire B. Economic crisis and malnutrition: socioeconomic determinants of anthropometric status of preschool children and their mothers in an African urban area. *Public Health Nutr.* 2000 Mar;3(1):39-47.
- 113 Saito K, Korzenik JR, Jekel JF, Bhattacharji S. A case-control study of maternal knowledge of malnutrition and health-care-seeking attitudes in rural South India. *Yale J Biol Med.* 1997 Mar-Apr;70(2):149-60.
- 114 Roy SK, Fuchs GJ, Mahmud Z, Ara G, Islam S, Shafique S, Akter SS, Chakraborty B. Intensive nutrition education with or without supplementary feeding improves the nutritional status of moderately-malnourished children in Bangladesh. *J Health Popul Nutr.* 2005 Dec;23(4):320-30.
- 115 Scrimshaw NS. Historical Concepts of Interactions, Synergism and Antagonism between Nutrition and Infection. Symposium: Nutrition and Infection, Prologue and Progress Since 1968 *J. Nutr.* 2003 ;133:316S-321S.
- 116 Mata, L. J., Kronmal, R. A., Garcia, B., Butler, W., Urrutia, J. J. & Murillo, S. Breast-feeding, weaning and the diarrhoeal syndrome in a Guatemalan Indian village. Acute diarrhoea in childhood. *Ciba Found. Symp.* 1976 ; 42:311-338.
- 117 Mata LJ. *The Children of Santa Maria Cauqué: A Prospective Field Study of Health and Growth.* 1978 MIT Press Cambridge, MA,
- 118 Beisel WR, Sawyer WD, Ryll ED, Crozier D. Metabolic effects of intracellular infections in man. *Ann. Intern. Med.* 1967 ; 67:744-779
- 119 Stephensen CB. Burden of infection on growth failure. *J Nutr* 1999 ;129:534S–538S
- 120 Kenneth H. Brown Diarrhea and Malnutrition. Symposium: Nutrition and Infection, Prologue and Progress Since 1968 *J. Nutr* 2003 ; 133:328S-332S.
- 121 Rowland MG, Rowland SG, Cole TJ. Impact of infection on the growth of children from 0 to 2 years in an urban West African community. *Am J Clin Nutr.* 1988;47(1):134-8.

- 122 Chevalier P, Sevilla R, Sejas E, Zalles L, Belmonte G, Parent G. Immune recovery of malnourished children takes longer than nutritional recovery: implications for treatment and discharge. *J Trop Pediatr*. 1998;44(5):304-7
- 123 Adegbola RA, Falade AG, Sam BE, Aidoo M, Baldeh I, Hazlett D, Whittle H, Greenwood BM, Mulholland EK. The etiology of pneumonia in malnourished and well-nourished Gambian children. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(11):975-82.
- 124 Briend A, Hasan KZ, Aziz KM, Hoque BA. Are diarrhoea control programmes likely to reduce childhood malnutrition? Observations from rural Bangladesh. *Lancet*. 1989 ;2(8658):319-22.
- 125 Briend A. Is diarrhoea a major cause of malnutrition among the under-fives in developing countries? A review of available evidence. *European Journal of Clinical Nutrition* 1990;44:611-628.
- 126 El-Rafie M, Hassouna WA, Hirschhorn N, Loza S, Miller P, Nagaty A, Nasser S, Riyad S. Effect of diarrhoeal disease control on infant and childhood mortality in Egypt. Report from the National Control of Diarrheal Diseases Project. *Lancet*. 1990 Feb 10;335(8685):334-8
- 127 Hoare S, Poppitt SD, Prentice AM, Weaver LT. Dietary supplementation and rapid catch-up growth after acute diarrhoea in childhood. *Br J Nutr*. 1996 Oct;76(4):479-90.
- 128 Lutter CK, Mora JO, Habicht JP, Rasmussen KM, Robson DS, Sellers SG. Nutritional supplementation: effects on child stunting associated with diarrhea. *Am. J. Clin. Nutr* 1989 ; 50:1-8
- 129 Smedman L, Lindeberg A, Jeppsson O, Zetterstrom R. Nutritional status and measles: a community study in Guinea-Bissau. *Ann Trop Paediatr*. 1983 ;3(4):169-76.
- 130 Bhaskaram P, Reddy V, Raj S, Bhatnagar RC. Effect of measles on the nutritional status of preschool children. *J Trop Med Hyg*. 1984;87(1):21-5
- 131 Bhaskaram P. Measles & malnutrition. *Indian J Med Res*. 1995 Nov;102:195-9. ,
- 132 Chowdhury F, Khan AI, Hossain MI, Malek MA, Faruque AS, Ahmed T, Salam MA. Young children non-immunized against measles: characteristics and programmatic implications. *Acta Paediatr*. 2006 Jan;95(1):44-9.
- 133 Newell ML, Borja MC, Peckham C. European Collaborative Study. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics*. 2003 ;111(1):52-60.
- 134 Kessler L, Daley H, Malenga G, Graham S. The impact of the human immunodeficiency virus type 1 on the management of severe malnutrition in Malawi. *Ann Trop Paediatr*. 2000 ;20(1):50-6
- 135 Prazuck T, Tall F, Nacro B, Rochereau A, Traore A, Sanou T, Malkin JE, Ataire-Marchais V, Masson D, Dublanquet A, et al. HIV infection and severe malnutrition: a clinical and epidemiological study in Burkina Faso. *AIDS*. 1993;7(1):103-8
- 136 Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, Nunn A, Chintu C, Gibb DM; CHAP Trial Team. Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HIV-1-infected Zambian children in the CHAP Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42(5):637-45.
- 137 Friedman JF, Kwena AM, Mirel LB, Kariuki SK, Terlouw DJ, Phillips-Howard PA and al. Malaria and nutritional status among pre-school children: results from cross-sectional surveys in western Kenya. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73(4):698-704

- 138 Nyakeriga AM, Troye-Blomberg M, Chemtai AK, Marsh K, Williams TN. Malaria and nutritional status in children living on the coast of Kenya. *Am J Clin Nutr* 2004 ;80 :1604-1610.
- 139 Tracey KJ, Cerami A. Tumor Necrosis Factor in the malnutrition (cachexia) of infection and cancer. *Am J Trop Med Hyg* 1992 ;47 :2-7.
- 140 Williams TN, Maitland K, Phelps L and al. *Plasmodium vivax* : a cause of malnutrition in young children. *QMJ* 1997 ;90 :751-7.
- 141 Alonso PL, Lindsay SW, Armstrong JR, Conteh M, Hill AG, David PH, Fegan G, de Francisco A, Hall AJ, Shenton FC, et al. The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian children. *Lancet*. 1991;337(8756):1499-502
- 142 ter Kuile FO, Terlouw DJ, Phillips-Howard PA, Hawley WA, Friedman JF, Kolczak MS and al. Impact of permethrin-treated bed nets on malaria and all-cause morbidity in young children in an area of intense perennial malaria transmission in western Kenya: cross-sectional survey. *Am J Trop Med Hyg*. 2003 ;68(4 Suppl):100-7.
- 143 Müller O, Traoré C, Kouyaté B, Yé Y, Frey C, Coulibaly B, Becher H. Effects of insecticide-treated bednets during early infancy in an African area of intense malaria transmission: a randomized controlled trial. *Bull World Health Organ*. 2006;84(2):120-6
- 144 Stephenson LS, Latham MC, Ottesen EA. Malnutrition and parasitic helminth infections. *Parasitology*. 2000;121 Suppl:S23-38.
- 145 Stephenson LS. Helminth parasites, a major factor in malnutrition. Division of Nutritional Sciences, Cornell University, Ithaca, New York 14853-6301. *World Health Forum*. 1994;15(2):169-72.
- 146 Uluhanligil M, Seyrek A. Anthropometric status, anaemia and intestinal helminthic infections in shantytown and apartment schoolchildren in the Sanliurfa province of Turkey. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Jul;58(7):1056-61.
- 147 Oberhelman RA, Guerrero ES, Fernandez ML, Silio M, Mercado D, Comiskey N, Ihenacho G, Mera R. Correlations between intestinal parasitosis, physical growth, and psychomotor development among infants and children from rural Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58(4):470-5
- 148 Stephenson LS, Latham MC, Adams EJ, Kinoti SN, Pertet A. Physical fitness, growth and appetite of Kenyan school boys with hookworm, *Trichuris trichiura* and *Ascaris lumbricoides* infections are improved four months after a single dose of albendazole. *J Nutr*. 1993 ;123(6):1036-46
- 149 Stoltzfus RJ, Albonico M, Tielsch JM, Chwaya HM, Savioli L. School-based deworming program yields small improvement in growth of Zanzibari school children after one year. *J Nutr*. 1997;127(11):2187-93.,
- 150 Rousham EK, Mascie-Taylor CG. An 18-month study of the effect of periodic anthelmintic treatment on the growth and nutritional status of pre-school children in Bangladesh. *Ann Hum Biol*. 1994;21(4):315-24
- 151 Northrop-Clewes CA, Rousham EK, Mascie-Taylor CN, Lunn PG. Anthelmintic treatment of rural Bangladeshi children : effect on host physiology, growth, and biochemical status. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(1):53-60.
- 152 Jinabhai CC, Taylor M, Coutsooudis A, Coovadia HM, Tomkins AM, Sullivan KR. A randomized controlled trial of the effect of antihelminthic treatment and micronutrient fortification on health status and school performance of rural primary school children. *Ann Trop Paediatr*. 2001;21(4):319-33

- 153 Golden MH. Is complete catch-up possible for stunted malnourished children? *Eur J Clin Nutr.* 1994 Feb;48 Suppl 1:S58-70; discussion S71
- 154 Fishman SM, Caulfield LE, de Onis M, Blössner M, Hyder AA, Mullany L, Black RE. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Chapter 2: Childhood and maternal underweight. 2004 Geneva: World Health Organization. □
- 155 Rice AL, Sacco L, Hyder A, Black RE. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization* 2000 ;78 :1207-1221
- 156 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 ;80 :193-198.
- 157 Aaby P. Determinants of measles mortality: host or transmission factors? In: de la Maza LM, Peterson EM. *Medical Virology*, volume 10. New York, Plenum Press 1991 :83-116
- 158 Schaible UE, Kaufmann SH. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med.* 2007;4(5):e115.
- 159 Scrimshaw NS, SanGiovanni JP. Synergism of nutrition, infection, and immunity: An overview. *Am J Clin Nutr* 1997 ;66: 464S–477S
- 160 Murray MJ, Murray NJ, Murray AB, Murray MB. Refeeding malaria and hyperferreraemia. *Lancet* 1975 ;1 :653-654.
- 161 Sazawal S, Black RE, Chwaya HM, Dutta A, Dhingra U and al. Effect of zinc supplementation on mortality in children aged 1-48 months: a community-based randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2007 ;369 :927-934
- 162 Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2007 ;119(6):1120-30.
- 163 Bates CJ, Evans PH, Dardenne M, Prentice A, Lunn PG, Northrop-Clewes CA and al. A trial of zinc supplementation in young rural Gambian children. *Br J Nutr* 1993 ;69 :243-255.,
- 164 Shankar AH, Genton B, Baisor M, Paino J, Tamja S, Adiguma T, and al. The influence of zinc supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum*: a randomized trial in preschool children in Papua New Guinea. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62 :663-669.,
- 165 Muller O, Becher H, van Zweeden AB, Ye Y, Diallo DA, Konate AT, Gbangou A, Kouyate B, Garenne M. Effect of zinc supplementation on malaria and other causes of morbidity in west African children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 2001;322(7302):1567
- 166 Caulfield L, Black RE, Zinc deficiency. *Comparative Quantification of Health Risks: The global and Regional Burden of Disease due to 25 selected major risk factors.* Cambridge 2004. World Health Organization/Harvard University Press.,
- 167 Garenne M, Becher H, Ye Y, Kouyate B, Müller O. Sex-specific responses to zinc supplementation in Nouna, Burkina Faso. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 ;44(5):619-28
- 168 Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr.* 2001 Feb;131(2S-2):616S-633S
- 169 Oppenheimer S. J., Hendrickse R. G. The clinical effects of iron deficiency and iron supplementation. *Nutr. Abstr. Rev.* 1983;53:585-598
- 170 Kaplan KM, Oski FA. Anemia with *Haemophilus influenzae meningitis*. *Pediatrics* 1980;65:1101-1104

- 171 Higgs JM, Wells RS. Chronic muco-cutaneous candidiasis: new approaches to treatment. *Br. J. Dermatol.* 1973;89:179-190
- 172 Weijmer MC, Neering H, Welten C. Preliminary report: furunculosis and hyperferraemia. *Lancet* 1990;336:464-466
- 173 Harju E. Empty iron stores as a significant risk factor in abdominal surgery. *J. Parent. Enteral Nutr.* 1988;12:282-285
- 174 Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br. Med. J.* 1978;2:1113-1115
- 175 Oppenheimer SJ, Macfarlane SBJ, Moody JB, Bunari O, Williams TE, Harrison C, Hendrickse RG. Iron and infection in infancy. Report on field studies in Papua New Guinea. 1. Demographic description and pilot surveys. *Ann. Trop. Paediatr.* 1984;4:135-143
- 176 Snow RW, Byass P, Shenton FC, Greenwood BM. The relationship between anthropometric measurements and measurements of iron status and susceptibility to malaria in Gambian children. *Trans. R. Soc. Trop. Med.* 1991;85:584-589
- 177 Allen SJ, O'Donnell A, Alexander NDE, Alpers MP, Peto TEA, Clegg JB, Weatherall DJ. +-Thalassemia protects children against disease caused by other infections as well as malaria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997;94:14736-14741
- 178 Barry DM, Reeve AW. Increased incidence of gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 1977;60:908-912
- 179 Becroft DM, Dix MR, Farmer K. Intramuscular iron-dextran and susceptibility of neonates to bacterial infections. *Arch. Dis. Child.* 1977;52:778-781
- 180 MacKay H. M. Anaemia in infancy; its prevalence and prevention. *Arch. Dis. Child.* 1928;3:117-147
- 181 Andelman MB, Sered BR. Utilization of dietary iron by term infants. A study of 1,048 infants from a low socioeconomic population. *Am. J. Dis. Child.* 1966;111:45-55
- 182 Chwang LC, Soemantri AG, Pollitt E. Iron supplementation and physical growth of rural Indonesian children. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988;47:496-501
- 183 Mitra AK, Akramuzzaman SM, Fuchs GJ, Rahman MM, Mahalanabis D. Long-term oral supplementation with iron is not harmful for young children in a poor community of Bangladesh. *J. Nutr.* 1997;127:1451-1455
- 184 Oppenheimer SJ, Macfarlane SBJ, Moody JB, Bunari O, Hendrickse RG. Effect of iron prophylaxis on morbidity due to infectious disease. Report on clinical studies in Papua New Guinea. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1986;80:596-602
- 185 Menendez C, Todd J, Alonso PL, Francis N, Lulat S, Ceesay S and al. The response to iron supplementation of pregnant women with the haemoglobin genotype AA or AS. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995;89:289-292
- 186 Gordeuk VR, Thuma PE, Brittenham GM, Zulu S, Simwanza G, Mhangu A and al. Iron chelation with desferrioxamine B in adults with asymptomatic *Plasmodium falciparum* parasitemia. *Blood* 1992;79:308-312
- 187 The Vitamin A and pneumonia Working Group. A meta-analysis of the data from field trials to assess the impact of vitamin A supplementation on pneumonia morbidity and mortality in children. *Bull World Health Organ* 1995 ;73 :609-619.
- 188 Humphrey JH, Agoestina T, Wu L. Impact of neonatal vitamin A supplementation on infant morbidity and mortality. *J Paediatr* 1996 ;128 :489-96
- 189 Glasziou PP, Mackerras DEM. Vitamin A supplementation in infectious diseases : a meta-analysis. *BMJ* 1993 ;306 :366-70.



- 190 Dollimore N, Cutts F, Binka FN, Ross DA, Morris SS, Smith PG. Measles incidence, case fatality, and delayed mortality in children with or without vitamin A supplementation in rural Ghana. *Am J Epidemiol.* 1997 Oct 15;146(8):646-54.
- 191 Ghana VAST study team. Vitamin A supplementation in northern Ghana :effects on clinic attendances, hospital admissions and child mortality. *Lancet* 1993 ;342 :7-12.
- 192 West KP Jr, Pokhrel RP, Katz J, LeClerq SC, Khatry SK, Shrestha SR, Pradhan EK, Tielsch JM, Pandey MR, Sommer A. Efficacy of vitamin A in reducing preschool child mortality in Nepal. *Lancet.* 1991;338(8759):67-71
- 193 Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B; International Child Development Steering Group. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet.* 2007;369(9555):60-70.
- 194 Rodier P. Environmental causes of central nervous system maldevelopment. *Pediatrics* 2004; 113: 1076-1083.
- 195 Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* 2007 ;369 : 145-157
- 196 Grantham-McGregor SM, Lira PI, Ashworth A, Morris SS, Assuncao AM. The development of low birth weight term infants and the effects of the environment in northeast Brazil. *J Pediatr* 1998; 132: 661-666,
- 197 Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA* 2000; 283: 625-632
- 198 Stith AY, Gorman KS, Choudhury N. The effects of psychosocial risk and gender on school attainment in Guatemala. *Appl Psychol* 2003; 52: 614-629.
- 199 Liddell C, Rae G. Predicting early grade retention: A longitudinal investigation of primary school progress in a sample of rural South African children. *Br J Educ Psychol* 2001; 71: 413-428
- 200 Mendez MA, Adair LS. Severity and timing of stunting in the first two years of life affect performance on cognitive tests in late childhood. *J Nutr* 1999; 129: 1555-1562
- 201 Kariger PK, Stoltzfus RJ, Olney D, et al. Iron deficiency and physical growth predict attainment of walking but not crawling in poorly nourished Zanzibari infants. *J Nutr* 2005; 135: 814-819
- 202 Siegel EH, Stoltzfus RJ, Kariger PK, et al. Growth indices, anemia, and diet independently predict motor milestone acquisition of infants in South Central Nepal. *J Nutr* 2005; 135: 2840-2844.
- 203 Berkman DS, Lescano AG, Gilman RH, Lopez SL, Black MM. Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: a follow-up study. *Lancet* 2002; 359: 564-571
- 204 Daniels MC, Adair LS. Growth in young Filipino children predicts schooling trajectories through high school. *J Nutr* 2004; 134: 1439-1446
- 205 Walker SP, Chang SM, Powell CA, Grantham-McGregor SM. Effects of early childhood psychosocial stimulation and nutritional supplementation on cognition and education in growth-stunted Jamaican children: prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1804-1807
- 206 Cheung YB. Growth and cognitive function of Indonesian children: Zero-inflated proportion models. *Stat Med* 2006; 25: 3011-3022

- 207 Grantham-McGregor SM, Powell CA, Walker SP, Himes JH. Nutritional supplementation, psychosocial stimulation, and mental development of stunted children: the Jamaican Study. *Lancet* 1991; 338: 1-5
- 208 Pollitt E, Saco-Pollitt C, Jahari A, Husaini MA, Huang J. Effects of an energy and micronutrient supplement on mental development and behavior under natural conditions in undernourished children in Indonesia. *Eur J Clin Nutr.* 2000 May;54 Suppl 2:S80-90
- 209 Jahari AB, Saco-Pollitt C, Husaini MA, Pollitt E. Effects of an energy and micronutrient supplement on motor development and motor activity in undernourished children in Indonesia. *Eur J Clin Nutr.* 2000 May;54 Suppl 2:S60-8
- 210 Engle PL, Black MM, Behrman JR, Cabral de Mello M, Gertler PJ, Kapiriri L, Martorell R, Young ME; International Child Development Steering Group. Strategies to avoid the loss of developmental potential in more than 200 millions children in the developing world. *Lancet.* 2007 ;369(9557):229-42
- 211 Glewwe P, Jacoby HG, King EM. Early childhood nutrition and academic achievement: a longitudinal analysis. *J Public Econ* 2001; 81: 345-368
- 212 OMS. La prise en charge de la malnutrition sévère : manuel à l'usage des médecins et autres personnels de santé à des postes d'encadrement. Organisation mondiale de la santé, Genève 2000. [http://www.who.int/nut/documents/manage\\_severe\\_malnutrition\\_fra.pdf](http://www.who.int/nut/documents/manage_severe_malnutrition_fra.pdf)
- 213 El-Sayed HL, Nassar MF, Habib NM, Elmasry OA, Gomaa SM. Structural and functional affection of the heart in protein energy malnutrition patients on admission and after nutritional recovery. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(4):502-10.
- 214 Briend A. Dietary management of severe protein-calorie malnutrition in children. Experience in developing countries. *Ann. Med. Interne* 2000 ;151 (8) : 629-634
- 215 Richard-Lenoble D, Chandener J, Duong TH. Antiparasitic treatments in pregnant women and in children in 2003. *Med Trop.* 2003;63(4-5):491-7.
- 216 Bedubourg G, Moris M, Boutin JP. International conference on tropical medicine "Medicine and health in the Tropics" September 11 to 15 2005. Malaria--therapeutic approaches. *Med Trop (Mars).* 2005 Nov;65(5):410-2
- 217 Steve Collins, Nicky Dent, Paul Binns, Paluku Bahwere, Kate Sadler, Alistair Hallam. Management of severe acute malnutrition in children. *Lancet* 2006; 368: 1992–2000
- 218 Schofield C, Ashworth A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high ? *Bulletin of the WHO* 1996 ;74 :223-229
- 219 Ahmed T, Ali M, Ullah MM, Choudhury IA, Haque ME, Salam MA, Rabbani GH, Suskind RM, Fuchs GJ. Mortality in severely malnourished children with diarrhoea and use of a standardised management protocol. *Lancet.* 1999;353(9168):1919-
- 220 Ashworth A, Chopra M, McCoy D, Sanders D, Jackson D, Karaolis N, Sogaula N, Schofield C. WHO guidelines for management of severe malnutrition in rural South African hospitals: effect on case fatality and the influence of operational factors. *Lancet.* 2004 ;363(9415):1110-5
- 221 Deen JL, Funk M, Guevara VC, Saloojee H, Doe JY, Palmer A, Weber MW. Implementation of WHO guidelines on management of severe malnutrition in hospitals in Africa. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:237-243..
- 222 Maitland K, Berkley JA, Shebbe M, Peshu N, English M, Newton CR. Children with severe malnutrition: can those at highest risk of death be identified with the WHO protocol? *PLoS Med.* 2006;3(12):e500.

- 223 Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, Nunn A, Chintu C, Gibb DM; CHAP Trial Team. Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HIV-1-infected Zambian children in the CHAP Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(5):637-45..
- 224 Manary MJ, Brewster DR. Intensive nursing care of kwashiorkor in Malawi. *Acta Paediatr.* 2000 Feb;89(2):138-40
- 225 Brewster DR, Manary MJ, Graham SM. Case management of kwashiorkor: an intervention project at seven nutrition rehabilitation centres in Malawi. *Eur J Clin Nutr.* 1997 Mar;51(3):139-47.
- 226 Briend A. Management of severe malnutrition :efficacious or effective ? *J Pediatr Gastr Nutr* 2001 ;32 :521-522..
- 227 « CLAPSEN », a global approach to the rehabilitation of severe childhood malnutrition in Bolivia Sevilla R, Sejas E, Zalles L, Belmonte G, Chevalier P, Parent G, Katherine H, Kolsteren P. *Sante.* 2000 Mar-Apr;10(2):97-102
- 228 Ashraf H, Ahmed T, Hossain MI, Alam NH, Mahmud R, Kamal SM, Salam MA, Fuchs GJ. Day-care Management of Children with Severe Malnutrition in an Urban Health Clinic in Dhaka, Bangladesh. *J Trop Pediatr.* 2007;53(3):171-8.
- 229 Agueh VD, Makoutodé M, Dramaix M, Dujardin B, Hennart P. Effect of a participation in a community-based nutrition program on children's outcomes. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2004;52(5):415-22
- 230 Agueh VD, Makoutode M, Paraiso MN, Dramaix M, Dujardin B, Hennart P. Underweight prevention and treatment of the young child in Mono (Benin). *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2007;55 :171-177
- 231 Ashworth A. Efficacy and effectiveness of community-based treatment of severe malnutrition. *Food Nutr Bull.* 2006;27(3 Suppl):S24-48.
- 232 Briend A, Lascala R, Prudhon C, Mounier B, Grellety Y, Golden MHN. Ready-to-use therapeutic food for treatment of marasmus. *Lancet* 1999 ;353 :1767-1768.
- 233 Diop EI, 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 ;78 :302-307..
- 234 Ciliberto MA, Manary MJ, Ndekha MJ, Briend A, Ashorn P. Home-based therapy for oedematous malnutrition with ready-to-use therapeutic food. *Acta Paediatr.* 2006;95(8):1012-5..
- 235 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 ;81 :864-870,
- 236 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.
- 237 Sandige H, Ndekha MJ, Briend A, Ashorn P, Manary MJ. Home-based treatment of malnourished Malawian children with locally produced or imported ready-to-use food. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(2):141-6.
- 238 Ashworth A, Khanum S. Cost-effective treatment for severely malnourished children: what is the best approach ? *Health Policy Plan.* 1997 Jun;12(2):115-21.

- 239 Bern C, Zucker JR, Perkins BA, Otieno AJ, Oloo AJ, Yip R. Assessment of potential indicators for protein-energy malnutrition in the algorithm for integrated management of childhood illness. *Bull World Health Organ.* 1997;75 Suppl 1:87-96
- 240 Simoes EA, Desta T, Tessema T, Gerbresellassie T, Dagnew M, Gove S. Performance of health workers after training in integrated management of childhood illness in Gondar, Ethiopia. *Bull World Health Organ.* 1997;75 Suppl 1:43-53
- 241 Hamer C, Kvatum K, Jeffries D, Allen S. Detection of severe protein-energy malnutrition by nurses in The Gambia. *Arch Dis Child.* 2004;89(2):181-4
- 242 Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Quart* 1971 ; 29 : 509-38.
- 243 McKeigue PM. Cardiovascular disease and diabetes in migrants - interactions between nutritional changes and genetic background. In : Shetty PS, McPherson K, eds. *Diet, nutrition and chronic disease. Lessons from contrasting worlds.* Chichester : John Wiley & Sons, 1997 : 59-70.
- 244 Pelletier DL, Rahn M. Trends in body mass index in developing countries. *Food & Nutr Bull* 1998 ; 19 : 223-39
- 245 Jinabhai CC, Taylor M, Sullivan KR. Changing patterns of under- and over-nutrition in South African children-future risks of non-communicable diseases. *Ann Trop Paediatr.* 2005 Mar;25(1):3-15.,
- 246 Popkin BM, Richards MK, Monteiro CA. Stunting is associated with overweight in children of four nations that are undergoing the nutrition transition. *J Nutr* 1996 ; 126 : 3009-16
- 247 Maire B, Lioret S, Gartner A, Delpuech F. Nutritional transition and non-communicable diet-related chronic diseases in developing countries. *Sante.* 2002 Jan-Mar;12(1):45-55.
- 248 Deleuze Ntandou Bouzitou G, Fayomi B, Delisle H. Child malnutrition and maternal overweight in same households in poor urban areas of Benin. *Sante.* 2005 Oct-Dec;15(4):263-70
- 249 Garrett J, Ruel MT. The coexistence of child undernutrition and maternal overweight: prevalence, hypotheses, and programme and policy implications. *Matern Child Nutr.* 2005 Jul;1(3):185-96