

Résumé en français

Introduction et contexte

En 2010, au niveau mondial, le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans était de 57%. Près de la moitié de ces décès (43%) sont survenus dans les 28 premiers jours après la naissance. Au Mali, dans le cercle de Koutiala, le taux de mortalité des enfants de moins d'un an et de moins de 5 ans s'élevait à 118 ‰ et 257 ‰ respectivement. Ce dernier chiffre est parmi les plus élevés du pays. En 2009, dans le cercle de Koutiala, MSF a créé un programme régional médico-nutritionnel pédiatrique consistant en un appui organisationnel, humain et logistique aux Centres de santé communautaire (CSCOM) en charge des soins de santé primaires. L'un de ces centres, le CSCOM de Konséguéla héberge le programme MSF RONI (Recherche Opérationnelle en Nutrition Intégrée) : un programme offrant un paquet complet de soins pédiatriques alliant un volet préventif (appui à la vaccination selon le Programme Elargi de Vaccination national, distribution de moustiquaires et aliments de supplémentation prêt à l'emploi - ASPE) à un volet curatif (consultations pédiatriques, dépistage et traitement du paludisme, transfert à l'hôpital pour les cas sévères). Il concerne une cohorte ouverte composée de tous les enfants nés dans l'aire de santé de Konséguéla (17 villages). RONI permet, grâce à un suivi mensuel des enfants entre leur naissance et l'âge de 24 mois (visite médicales à intervalles fixes avec dispensation des soins et mesures préventives), de mieux définir les leviers les plus efficaces, les plus simples et les moins onéreux qui appliqués conjointement amélioreront la santé des enfants et réduiront de manière significative la mortalité infantile. RONI est mené par MSF depuis 3 ans et demi. Des interventions nouvelles ont été menées dans l'ensemble du cercle de Koutiala entre août et septembre 2012, puis renouvelées entre Août et Septembre 2013 : Il s'agit de campagne de chimio prévention saisonnière du paludisme (CPS) à base de sulfadoxine-pyriméthamine à l'attention de tout enfant entre 3 et 59 mois. Les enfants de la cohorte RONI ont bénéficié de ces actions au même titre que les autres dans la région.

Après plus de 3,5 ans de programme et l'ajout de la CPS, il était intéressant d'analyser l'évolution de l'état de santé des enfants inclus dans le programme RONI pour tenter d'estimer d'éventuelles tendances de la mortalité et de l'incidence de malnutrition aigüe et chronique, et de définir les facteurs associés (en particulier l'effet de l'introduction de la CPS dans la région) au sein de la cohorte RONI.

Méthodes d'analyse : Les données provenaient du carnet de santé du programme remis à la mère à la naissance de l'enfant. Ce carnet accompagne théoriquement chacune des visites programmées de la mère au CSCOM et fait l'objet d'un enregistrement simultané lors de la consultation sur le logiciel EpiData (version 3.5). Nous avons fait le data management de la base de données et l'analyse avec le logiciel STATA (version 12.0). Nous avons traité les données anthropométriques à l'aide du logiciel ENA.

La base de données traitée est celle de Mars 2010 à Avril 2013, elle contient 6234 individus (26289 visites).

Nous avons tout d'abord fait une première analyse descriptive présentant les caractéristiques démographiques et sanitaires de la cohorte.

Nous avons ensuite exploré les facteurs mis en cause dans la malnutrition et la mortalité des enfants. Afin de tenir compte de l'aspect temporel, un modèle de risques proportionnels de Cox a été choisi. Les événements principaux étudiés ont été la mortalité, la malnutrition aigüe sévère et la malnutrition chronique sévère. Des courbes de survie ont permis de visualiser l'évolution des taux d'incidences selon les modalités de certains facteurs et leur significativité confirmée par des tests du log rank.

Dans un troisième temps, nous avons comparé les indicateurs de malnutrition et de mortalité entre 2 échantillons d'enfants, ayant reçu ou non l'intervention CPS à l'aide d'un modèle de survie. La survenue des événements a été évaluée en fonction des 2 modalités qui sont la prise ou non de la chimio prophylaxie.

Intervention CPS : Les enfants éligibles au programme de la CPS sont ceux qui ont 3 mois révolus en début de période d'analyse. Afin de comparer les indicateurs de santé chez des groupes d'enfants éligibles avec et sans CPS, 2 échantillons distincts ont été extraits de la base de données RONI. Deux périodes « comparables » ont été choisies, à savoir du 1^{er} Aout au 1^{er} Avril de l'année suivante sur 2 années consécutives. L'une des deux périodes couvre la distribution CPS ayant eu lieu à partir d'Août 2012.

Résultats : De mars 2010 à avril 2013, 6234 carnets furent enregistrés dans la base de données contribuant à 26289 visites au total. 48,34% des enfants ont eu au moins un épisode de maladies. Les plus fréquemment reportées sont dans l'ordre IRA (Infections respiratoires aiguës), les diarrhées et le paludisme suivi par les dermatoses.

Mortalité

Il y a au total 59 décès dans la base de données. Le taux de mortalité global pour les 3,5 ans est de 0.26 décès/10 000 enfants nés/jr (IC 95% 0,20-0,33). Ce taux change au fil des années, avec une réduction de près de 2 tiers entre mars 2010 et fin 2012 où il passe à 0.11/10 000/jr - (0.06-0.22). Il faudra tenir compte du fait que les causes de décès ne sont pas collectées.

La répartition des décès par classes d'âge au moment du décès montre davantage de décès dans la catégorie 0-6 mois à partir de 2012, respectivement 0 décès en 2010/2011, 3 en 2012 et 1 en 2013. Par ailleurs le nombre de décès pour la catégorie 6 mois/1 an semble diminuer entre 2010 et 2013 en passant progressivement de 15 décès en 2010 à 1 décès pour les 4 premiers mois de 2013. La catégorie d'enfants morts au-delà de l'âge d'un an, quant à elle représente globalement 57,62% des décès. (34 décès sur 59).

La répartition des décès par classe d'âge à l'admission montre une différence significative ($P < 0,001$), avec une part plus élevée pour les admis au-delà de 6 mois. Les parts relatives de décès par rapport à leur catégories d'âge d'admission sont les plus importantes (respectivement 2,25% et 7,78% pour les catégories d'âge de 6 mois et >7 mois.).

La répartition des décès est significativement différente selon les années d'admission ($P = 0,000$) : 39 enfants parmi les décédés avaient été inclus en 2010, soit 67,24% des décès, suivi de 14 (24,14%) décès admis en 2011 et finalement 5 (8,62%) sont des enfants de 2012. Nous observons que les facteurs connus, tels que l'allaitement non exclusif, l'accouchement difficile, l'admission tardive et les épisodes de maladie avant d'intégrer le programme sont des facteurs de risque en analyse non ajustée. Les enfants allaités, ceux admis tôt et ceux ayant reçu tous les antigènes du PEV avant 1 an sont fortement protégés. Les facteurs de risque retenus en multivarié sont l'admission tardive dans le programme (Après 6 mois), le fait d'avoir fait au moins 2 épisodes de maladie et d'être allé en consultation en centre de santé avant même d'avoir commencé le programme, et enfin, le fait que l'enfant ai eu au moins une fois un rapport taille/âge < -3 Z-score.

Malnutrition aigüe

Le taux d'incidence de la MAS est de 4,46 épisodes/100 enfants. On observe que la proportion mensuelle de cas de MAS incident présente une diminution significative entre Mars 2010 et Avril 2013. Les facteurs associés à la MAS sont : Les enfants admis plus jeunes, ($< 2,5$ mois) sont mieux protégés contre la MAS. Le sexe féminin de l'enfant apparait significativement dans l'analyse ajustée comme facteur protecteur. Comme pour le décès, l'allaitement maternel difficile est un facteur de risque très important (risk ratio ajusté = 20.85). On constate aussi que la grande fratrie (>5 enfants) est un important facteur de risque de MAS. Le facteur « épisodes de maladie » est protecteur contre toute logique.

Malnutrition Chronique

La MCS (Malnutrition chronique sévère) présente une incidence de 8,64 épisodes pour 100 enfants vivants par ans. La régression linéaire montre une diminution signification sur les 3 années du programme. ($P = 0,00$ Cuzik). Les facteurs ajustés mettent en évidence l'importance de l'admission

précoce dans le programme. Comme pour la MAS, le sexe féminin est un facteur protecteur, enfin 2 villages semblent être défavorisés et ressortent en facteurs de risque (ajustés).

Intervention CPS

Les deux échantillons représentent 4653 dossiers soit 10267 visites éligibles. Parmi ces visites, 5242 soit 51,06% ont eu lieu pendant la campagne CPS. La couverture de la prophylaxie, d'après les carnets de santé, 90,68% des visites éligibles ayant eu lieu pendant la campagne (D'août 2012 à Octobre 2012) ont eu accès à la CPS. Dans l'échantillon sous CPS, on constate une proportion de décès significativement plus faible : 16,67 % (4 décès sous CPS) contre 83,33 % (20 décès Non-CPS). ($P < 0,001$). Le risque relatif est significativement protecteur ($RR = 0,085$) pour ceux sous CPS ($P = 0,0023$). En analyse de survie une différence semble exister entre les deux groupes et indiquer que les enfants sans CPS décèdent plus tôt.

Discussion : Faute de puissance et en tenant compte de biais possibles, l'étude ne permet pas d'affirmer que la mortalité baisse significativement chez les enfants de la cohorte RONI entre Mars 2010 et Avril 2013. Cependant, il ressort qu'une prise en charge précoce des enfants dans le programme et une reconnaissance anticipée des naissances pourrait permettre d'endiguer une part de la mortalité en repérant par anticipation les enfants les plus vulnérables. Les enfants de plus d'un an représentent 57,62% des décès, une étude plus approfondie de la mortalité dans la cohorte pourrait mieux nous renseigner sur ces enfants. Il faudrait dans ce cas ajouter une variable permettant de récupérer l'information sur les causes de décès et trouver le processus pour enregistrer ces déclarations le plus rapidement possible.

L'efficacité de la vaccination précoce comme élément majeur de lutte contre la mortalité infantile a été observée cependant, il est important que les agents du programme de santé renforcent la surveillance des dossiers d'enfants âgés de plus d'un an et n'ayant pas encore été vaccinés.

On constate une tendance à la baisse pour la proportion mensuelle de cas de MAS et MCS incidents. Dans le cas de la MCS, les facteurs de risques mettent en évidence l'importance de l'admission précoce dans le programme pour prévenir l'installation de la malnutrition chronique.

Concernant la campagne CPS, on note une bonne couverture et des résultats significatifs et encourageants sur la réduction de la mortalité globale. La littérature permet d'appuyer ce résultat. En effet, dans son étude, Dicko A. a mis en évidence le fait que la mise en œuvre de la CPS à base de sulfadoxine-pyriméthamine a permis une réduction de 27% de la mortalité (toutes causes confondues) chez les enfants de 4 à 18 mois.

Conclusion : En conclusion, le programme RONI a permis d'améliorer la santé des enfants de l'aire de santé de Konséguéla en réduisant la malnutrition aigüe et chronique. La récente première campagne CPS vient ajouter une action supplémentaire contre la mortalité des plus de 3 mois. Ces données encourageantes invitent à continuer ces actions en intégrant les enfants le plus précocement possible et en surveillant la compliance à la vaccination avant 1 an. Une étude ultérieure en début d'année 2014 permettra d'enrichir ces résultats avec davantage de puissance et permettre d'affiner certaines conclusions suite à la 2ème campagne CPS de l'été 2013.

English summary

Introduction: In 2012, the global under-5 mortality rate (U5MR) was 57‰, approximately 43% of which occurred during the first 28 days after birth. In Koutiala district, Mali, the mortality rate before age 1 was 118‰, and the U5MR of 257 ‰ which is among the highest in the country.

In 2009, MSF (Doctors without Borders) began implementation of a pediatric program in Koutiala district. This consisted of organizational, human, logistic and material resources support to the local primary health center (CSCOM).

One of these centers, the Konséguéla CSCOM, hosts the RONI (Recherche Opérationnelle en Nutrition Intégrée) program. This program provides to local families a package of preventive measures (vaccination, supplementary ready-to-use food, and mosquito nets) together with the provision of care (pediatrics visits, screening and treatment of malaria, and hospital referrals of severe cases).

This program is targeted at an open cohort of all newborn children of the Konséguéla region aged up to 24 months. It is a longitudinal follow-up program, composed of regular medical visits with distribution of the package components. This follow-up enables better understanding of the most efficient and inexpensive ways to improve child health and reduce mortality. RONI has been led by MSF for 3 and a half years. Between August and September 2012, in the whole region (including Konséguéla) a new intervention was added to the basic MSF strategy, consisting of an anti-malarial treatment distributed, and repeated in 2013 during the same period. The seasonal malaria treatment (SMC) containing sulfadoxine-pyrimethamine is aimed at children aged 3 to 59 months. RONI's children also benefited from this action.

It was therefore interesting to assess RONI's health in this context and length of time, to analyze the trends in mortality and malnutrition incidence rates, and to identify associated factors. We also wanted to observe, at the same time, what could have been the effects of SMC on those indicators.

Methods: Data were recorded in the health record booklets which were distributed to the mother following delivery. These booklets are theoretically brought to all visits to the CSCOM. During the medical consultation, the data are registered by an agent in EpiData (version 3.5). Data management and analysis were done using STATA (version 12.0) and ENA (for the anthropometric data). The database covers the period from March 2010 to April 2013, and contains 6284 files (26 505 visits). We analyzed this database to describe basic demographic and health indicators. We analyzed the factors associated with mortality and malnutrition, using a Cox model to take the time component into account. The main outcome measures were mortality, severe acute malnutrition and severe chronic malnutrition. We constructed survival curves and performed a log rank test to analyze whether incidence rates changed according to various categories of factors. We also investigated the CPS effect on the cohort indicators, comparing the indicators of malnutrition and mortality in two samples with and without CPS. Here, a survival model was also used to evaluate the event according to treatment compliance status.

CPS intervention: Children eligible for admission to the CPS program were those aged 3 months and older at the time of inclusion. In order to compare the indicators of groups of eligible children with and without CPS, 2 samples have been extracted from the database. Two comparable periods have been chosen, which were from the 1 August to 1 April of the following year.

One of the 2 periods covers the August 2012 CPS distribution.

Results: In 3.5 years, 6234 booklets were distributed, representing 26289 visits total. 48,34% of the children had at least one episode of illness. In decreasing order, the most commonly observed pathologies during medical visits were: ARI, diarrhea, malaria and dermatoses.

Mortality:

There has been 59 death between Mach 2010 and April 2013. The global mortality rate during the period was 0.26 deaths/10,000 newborn/days (0.23-0.33). This rate fluctuated over time, with a reduction of almost two thirds between the beginning of the project and 2012, where it reached

0.11/10,000/day - (95%CI: 0.06-0.22). There was not enough power in the annual categories to confirm a trend, and furthermore the causes of death are not known, which prevents from any conclusions. Analysis of mortality by age group showed a significant elevation among the 0-6 months category. Furthermore, the 6m – 1y death rate was greatly reduced. Mortality among children aged one year and older represents 57.62% of those deaths (34 deaths out of 59).

There was a significant difference in death rate according to age group at admission ($P < 0.001$), especially among those who were older than 6 months at admission. The relative parts of death in these age groups are higher than the other age groups (respectively 2,25% and 7,78% for child admitted at 6 and > 7 months).

Disaggregation by year of admission reveals significant heterogeneity ($P < 0.001$). 39 deaths were recorded in 2010, which is 67.24% of the total number of deaths, followed by 14 (24,14%) in 2011 and 5 (8,62%) in 2012.

In the univariate analysis, the factors associated with mortality were: not exclusive breastfeeding, 'difficult birth', late admission, and episodes of sickness. The breastfed child, those admitted into the program early and that have received all the EPI (Expanded Program on Immunization) antigens before age 1 year were strongly protected. In the multivariate analysis, the remaining factors were late admission (after 6 months), having had more than 2 episodes of sickness, having had one visit to the health center before starting the program, and having had a stunting Z-score (below 3) at least once.

The global SAM incidence rate was 4.46 episodes/100 children. We observed that the monthly proportion of the SAM incidence presented a significant decreasing tendency ($P = 0.00$ Cuzik). The associated factors were: early admission age (before 2, 5 months old), female sex, and breastfeeding. We observed that a big family (more than 5 children) was an important risk factor. Episodes of ill health were associated with a lower risk of SAM.

The global incidence of stunting was 8.64 episodes for 100 children per year. When showing linear regressions for the monthly proportion of incidence, we observed a decreasing tendency across the 3.5 years of the program ($P = 0.00$ Cuzik). The adjusted analysis showed the importance of early age of admission into the program. (Breastfeeding problems, MAS episodes).

As with SAM, girls were more protected and finally, 2 villages had elevated risk.

CPS intervention:

The two samples represent 4653 files (10267 eligible visits). Amongst those visits, 5242 (51, 06%) were done during the CPS. We observed programme coverage of the sulfadoxine-pyrimethamine treatment of 90.68%.

In the "CPS" sample, we observed a significantly lower death rate: 16.67 % (4 deaths under CPS) against 83.33 % (20 death Non-CPS). ($P < 0.001$).

The relative risk was significantly lower for those children on CPS ($RR = 0.085$) - ($P = 0.0023$). In the survival analysis, in the CPS sample, lack of power did not allow us to conclude. However, a difference seems to appear in the graph, suggesting earlier mortality among children not receiving SMC.

Discussion: Concerning mortality, there was not enough power and many biases that could mislead the conclusions. Therefore we cannot conclude that the mortality rate is decreasing significantly. However, the study showed that early admission into the program and an early detection of birth could reduce mortality through detection of the most vulnerable children.

Interrogations remained on the death of the children aged 1 year and older which represents 57,62% of deaths. Those questions could lead to a better designed and thorough mortality study later. One should add some variables at this point in order to have information on the death causes and find a more efficient 'field' process that could help register the death faster.

The benefits of on-time vaccination as a major element against mortality has been observed and, in this context, it is important that health workers carry on monitoring the cohort children older than 12 months that have not yet been vaccinated.

We observed a decreasing tendency for SAM and stunting incidence rates with time. In the stunting, the risks factors put in evidence the importance of an early admission in the program in order to prevent the development of chronic malnutrition.

Finally, concerning the CPS campaign, we note a good coverage and significant and encouraging results for mortality. Indeed, a difference seems to appear between the two groups and indicates that the children without CPS die earlier. The global literature shows such a similar effect. Dicko A. for instance showed that CPS sulfadoxine-pyremthamine treatment enabled a 27% reduction of mortality rate (all causes) in a group of children aged 4 to 18 months.

Conclusion: In conclusion, the RONI program has improved child health by reducing acute and chronic malnutrition. The recent CPS campaign is adding another element to that by showing reduced mortality in the eligible age group.

These results support continuing the actions in the program, including children as earlier as possible and monitoring the immunization before age 1 as much as possible. Carrying on the study with more data beginning of 2014 will provide more power and help refine the conclusions (also taking into account 2nd round for CPS during 2013 summer).