

Le drame de la mortalité infantile : comment pourrait-on y remédier ?

Domininique Labie

Département de génétique, développement et pathologie moléculaires, Institut Cochin, Inserm U.567, 24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.
labie@cochin.inserm.fr



► Une série de cinq articles majeurs parus à l'été 2003 dans le *Lancet* souligne le scandale et le défi que représente, au début du XXI^e siècle, la mort, chaque année, de plus de dix millions d'enfants de moins de cinq ans. Les progrès observés ces dernières décennies l'ont été surtout dans les pays riches, et la baisse de cette mortalité, souhaitée par l'OMS en 1990, est loin d'avoir été atteinte selon le dernier rapport paru en 2002 [1]. Ces cinq articles ont été rédigés chacun par un groupe d'auteurs différents, les experts étant d'origines variées (OMS, UNICEF, banque mondiale, diverses ONG, spécialistes de grands instituts et responsables locaux de politique de santé). Trois points émergent

avec insistance [2]: (1) l'importance du problème, qui justifie une approche intégrée tenant compte de causes sous-jacentes telles que les carences nutritionnelles; (2) l'importance et la difficulté d'offrir une couverture sanitaire aux populations les plus défavorisées; (3) la nécessité absolue de données épidémiologiques précises, permettant de définir partout une politique de santé spécifique impliquant des autorités locales. On peut, dans ces conditions se référer à la démarche suivie par les auteurs.

Un premier article propose une analyse épidémiologique des décès chiffrés par l'OMS. Quelles causes? Quelles populations [3]? L'analyse des données révèle que, sur 10,8 millions de décès, 41% surviennent en Afrique subsaharienne et 34% en Asie du Sud. Dit autrement, 42 pays concentrent à eux seuls 90% des décès d'enfants. Un tableau détaillé révèle cependant des différences. Si l'on considère le nombre absolu de décès, les pays asiatiques, Inde, Chine, Pakistan... sont dans le peloton de tête. Mais si l'on considère le taux de mortalité pour 1 000 naissances, ce sont les pays de l'Afrique subsaharienne, Sierra Leone en tête (316‰), qui ont la palme, talonnés par l'Afghanistan (257‰), alors que, dans le sous-continent indien, les taux varient entre 18,8‰ au Kerala et 137,6‰ au Madhya Pradesh. L'étude épidémiologique montre enfin que la majorité des décès survient dans des zones rurales et dans les bidonvilles (*slums*) des grandes villes. Eau polluée, absence de conditions sanitaires minimales, naissances trop rapprochées et alimentation inadéquate ou défaut

d'allaitement maternel sont autant de facteurs aggravants qui interfèrent évidemment avec la cause directe du décès, qu'elle soit infectieuse ou accidentelle. Ces intrications font apparaître les classifications, dont celle de l'OMS, trop simplificatrices, les maladies pouvant être concomitantes ou survenir séquentiellement: on sait que la rougeole se complique de pneumonie et de diarrhée, que le sida accroît la susceptibilité à d'autres infections, que l'hypotrophie facilite les maladies infectieuses, de même qu'un déficit en vitamine A ou en zinc. Sauf dans quelques-uns des pays étudiés, les bilans épidémiologiques sont souvent incomplets en ce qui concerne les catégories les plus démunies.

Parmi les 10,8 millions de décès recensés, 3,9 (33%) surviennent dans le premier mois de vie. Cette proportion varie selon les pays entre 20 et 60%, de façon inversement proportionnelle au taux de mortalité globale. Une évaluation approximative, et incomplète, attribue 24% des décès à une étiologie infectieuse, 29% à une asphyxie, 24% à la prématurité, 7% au tétanos. Les autres causes immédiates sont la diarrhée, une pneumonie, le paludisme, la rougeole même non compliquée, 10% enfin de causes variées ou non déterminées. Quelle que soit la cause du décès, l'hypotrophie en majeure l'incidence de façon considérable (Figure 1). Tenant compte de la variabilité observée, les auteurs ont tenté une typologie basée sur les cinq causes majeures de décès, observant ainsi des regroupements géographiques, et ont défini cinq profils épidé-

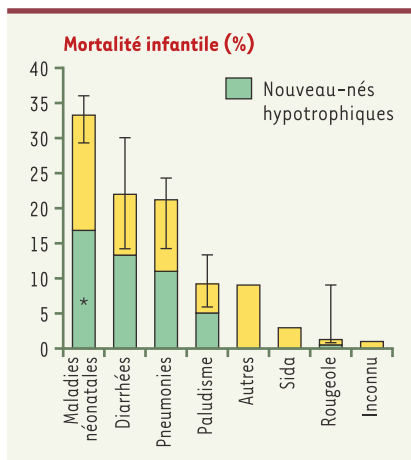


Figure 1. Distribution globale des causes de mortalité chez l'enfant de moins de 5 ans. On a figuré en vert la proportion de décès qui sont imputables à une hypotrophie pondérale dans chacune des causes principales. Ces résultats ne sont évidemment qu'approximatifs. En ce qui concerne les accidents de la néonatalité, ils sont encore en cours d'évaluation (adapté de [3]).

miologiques; les taux de décès sont assez voisins lorsqu'il s'agit de diarrhée ou pneumonie, mais extrêmement variables lorsque le paludisme, le sida ou les accidents de la périnatalité sont en cause (*Tableau 1*). Cette variabilité démontre bien l'importance d'un ciblage national, voire régional, et l'inadéquation d'une évaluation seulement globale. Ces données épidémiologiques ont servi de base à une réflexion sur les modes d'intervention susceptibles de réduire morbidité et mortalité de façon immédiate, par opposition à une action à long terme [4]. Quelles stratégies, quelle efficacité, sachant que les interventions peuvent être préventives ou curatives, et que le prérequis reste l'accessibilité à une population? Les interventions possibles (21 ont été retenues, de l'amélioration des conditions d'hygiène à la délivrance de vraies médications) ont été classées en trois niveaux selon leur efficacité, le niveau 1 définissant une

efficacité certaine, celle-ci étant plus limitée pour les niveaux 2 et 3. Toutes les causes majeures de décès, sauf l'asphyxie néonatale, étaient accessibles à une démarche de niveau 1 et pourraient donc théoriquement être réduites dans un futur proche. Quelques-unes des actions préventives de base sont rappé-

lées dans le *Tableau 2* avec leur incidence. La difficulté majeure reste cependant l'accessibilité des populations. Les données de l'UNICEF montrent, en effet, que celle-ci est très variable. Les auteurs ont cherché à évaluer, dans les 42 pays participant à l'étude, quels pourraient être les résultats dans

Profil*	1	2	3	4	5
Décès (‰)	109	181	41	169	106
Diarrhée (%)	24	20	23	17	~ 20
Pneumonie	24	24	15	19	~ 20
Accident de néonatalité	34	26	48	~ 20	~ 25
Paludisme	< 1	24	< 1	26	6
Sida	< 1	~ 4	< 1	~ 10	23
Autre	15 à 20	< 4	10 à 12	< 1	~ 5

Tableau 1. Répartition des décès d'enfants selon les groupes de pays. * Les chiffres de 1 à 5 correspondent à la classification des pays selon les causes de décès des enfants. Comme l'illustre le tableau, la variation est due essentiellement au paludisme et au sida, l'incidence de ces maladies définissant les groupes (adapté de [3]).

LA PCR EN DE LA RECHERCHE AU TIENT EN 2

LightCycler 20

- La portée de découverte**
 Facilité de réaliser des PCR multiplex (100% de succès en temps réel) et des réactions en temps réel multiplex.
- Précision d'exécution des résultats**
 Multiplex et sondes thermiques ultra-rapides pour un "publish" par autant d'atouts que des sensibilité et une résolution plus élevée que les systèmes basés sur des blocs.
- La sécurité d'une valeur sûre**
 Système de sécurité adaptable à différents protocoles et applications dans le domaine clinique, séquençage, recherche, diagnostic, etc.



l'éventualité d'une couverture universelle. Ils chiffrent ainsi, pour chacune des interventions simples, la proportion de décès évitables. Une action sur l'alimentation maternelle ou la réhydratation orale pourrait chacune sauver 13 à 15% des enfants, 5% environ pourraient l'être par des actions sur le matériel,

l'amélioration du traitement anti-paludéen, un complément alimentaire, la prescription d'antibiotiques, un apport prophylactique de zinc. Pourrait-on envisager une couverture universelle polyvalente, c'est-à-dire associant plusieurs de ces actions? Dans ce cas, on évalue à 60% la proportion de décès

évités, proportion variable selon le profil épidémiologique, l'efficacité étant d'autant plus faible que prédomine une pathologie périnatale. Un ciblage efficace tiendra toujours compte de la faisabilité; dans un cadre donné, sans matériel externe et à peu de frais, il devrait prévenir au moins un tiers des décès. À ces actions ciblées sur des pathologies définies il faut adjoindre des interventions sur d'autres facteurs comme l'espacement des naissances ou un meilleur accès au système de santé. Même si les données sont encore insuffisantes, les auteurs insistent sur l'importance des résultats obtenus avec des méthodes simples. Ne s'est-on pas focalisé sur des pathologies plus rares et souvent onéreuses? Et que peut-on attendre dans ces conditions des services de santé existants? C'est la question que pose un troisième article [5]. Les avancées scientifiques et technologiques de ces dernières années n'ont eu

Action préventive	Nombre de décès $\times 10^3$	% des décès	Taux de couverture %
Allaitement au sein	1301	13	42 à 100
Moustiquaires traitées	691	7	faible
Complément alimentaire	587	6	?
Supplément en zinc	459	5	?
Hygiène obstétricale	411	4	6 à 89
Vaccin anti- <i>Haemophilus</i>	403	4	1%
Qualité de l'eau	326	3	8 à 98

Tableau II. Estimation du nombre de décès évités par des actions préventives. Le tableau ne liste que les causes principales (adapté de [4]).

TEMPS RÉEL DIAGNOSTIC MÉDICAL SYSTEMES

CORAS
TaqMan
48

- L'ensemble du système de PCR en temps réel, pour le diagnostic de routine
- Système de suivi et de contrôle de la PCR en temps réel pour la quantification LRV, HCV et HIV
- Performances égales des ensembles de suivi de la PCR en temps réel
- Diagnostic PCR en temps réel en 2 heures

MARQUAGE
CE-IVD



Diagnostics



que des résultats très insuffisants, essentiellement parce que leur diffusion n'atteint pas les enfants qui en ont le plus besoin. Quelques expériences ponctuelles réussies démontrent l'importance de la formation du personnel de santé, et de son adaptation à la culture locale. Cinq directions sont suggérées pour améliorer la couverture sanitaire, mais outre la réflexion médicale et scientifique les auteurs insistent sur les études d'évaluation coût/efficacité. Où ? Quand ? Par qui ?

C'est sur le manque d'équité dans la distribution qu'insiste une nouvelle équipe d'auteurs [6]. Il est clair que les différences ne cessent de s'accroître, non seulement entre pays riches et pays pauvres, mais, à l'intérieur de ces derniers, entre classes aisées et classes démunies. Il ne s'agit donc plus d'agir dans un contexte existant, mais de modifier en profondeur certaines stratégies. Ce sont, en effet, les populations les plus pauvres qui souffrent le plus de la pollution de l'eau et de l'air, de l'absence

d'équipements sanitaires, de malnutrition. C'est là que les poids de naissance sont insuffisants, les intervalles entre les naissances réduits, les infections fréquentes et la prise en charge aléatoire en cas de maladie. La synergie de ces risques accrus demanderait une couverture plus élevée alors qu'elle est souvent plus faible, que la couverture d'assurance est moindre, le service de santé souvent déficitaire.

Comment réduire ces dysfonctionnements et comment transformer les connaissances en actions [7] ? Diverses options, complémentaires, variables selon les pays, existent, qu'il est impossible de détailler ici. Deux approches ont été suggérées : (1) cibler directement, certaines régions géographiques, certaines minorités ethniques, en améliorant les conditions de vie ; (2) opter pour une couverture générale dont on peut espérer qu'elle atteigne aussi des catégories pauvres. Sauf en ce qui concerne le sida, les traitements proposés sont cependant peu onéreux, mais les actions

entreprises fragmentées et mal coordonnées. Une analyse exhaustive a révélé lacunes et besoins. Elle devrait permettre d'obtenir dans la décennie qui vient les résultats que demande l'OMS. C'est en fait un SOS qui est lancé à tous. ♦

Child survival : a global health challenge

RÉFÉRENCES

1. WHO. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization 2002.
2. Lee JW. Child survival: a global health challenge. *Lancet* 2003; 362: 262.
3. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; 361: 2226-34.
4. Jones G, Steketee RW, Black RE, et al. The Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362: 65-71.
5. Bryce J, el Arifeen S, Parlyo G, et al. The multi-country evaluation of IMCI study group. Reducing child mortality: can public health deliver? *Lancet* 2003; 362: 159-64.
6. Victora CG, Wagstaff A, Schellenberg JA, et al. Applying an equity lens to child health and mortality: more of the same is not enough. *Lancet* 2003; 362: 233-41.
7. The Bellagio study group on child survival. Knowledge into action for child survival. *Lancet* 2003; 362: 323-7.

NOUVELLE

La cible de la warfarine identifiée

Bernard Le Bonniec

Inserm U.428, UFR des sciences pharmaceutiques, 4, avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 6, France. bonniec@pharmacie.univ-paris5.fr

cofacteur (la protéine S), qui, synthétisés par les hépatocytes, sont tous essentiels pour l'hémostase (Figure 2) [2, 3]. D'autres protéines, dont

> Loin d'être d'origine militaire, le nom de warfarin(e) provient du soutien décisif de la *Wisconsin Alumni Research Foundation* dans la mise au point d'un médicament pris quotidiennement par des millions de personnes dans le monde. Il s'agit cependant bien du même principe actif que celui contenu dans ce qui est communément appelé la « mort aux rats ». La warfarine est un dérivé de la coumarine qui, découverte fortuitement dans les années 1920, cible l'enzyme vitamine K époxyde réductase (VKOR). L'existence de la VKOR était établie depuis 1974, puisque c'est un élément crucial du cycle de la vitamine K (Figure 1), mais ni la protéine ni son gène

n'avaient encore été identifiés. Plus qu'un cofacteur, la vitamine K est le cosubstrat d'une γ -glutamyl carboxylase qui, en la consommant, relâche son époxyde. La quantité de vitamine K apportée par l'alimentation étant limitée, il est impératif de recycler cet époxyde en vitamine K réduite, à nouveau disponible pour la γ -glutamyl carboxylase, et c'est cette réaction qu'accomplit la VKOR (Figure 1). La fonction de la γ -glutamyl carboxylase [1] est de transformer en acide γ -carboxy-glutamique les neuf à douze glutamates du domaine amino-terminal de cinq proenzymes (les facteurs VII, IX, X, la prothrombine, et la protéine C) et d'un

le rôle n'est pas toujours bien défini, subissent cette modification post-translationnelle : la protéine Z également d'origine hépatique, l'ostéocalcine impliquée dans le métabolisme osseux, la protéine anti-apoptotique Gas6 exprimée par de nombreuses cellules, et deux protéines transmembranaires dites « riches en prolines » exprimées dans la moelle épinière et la thyroïde. La γ -glutamyl carboxylase reconnaît ses cibles grâce à une séquence particulière portée par le propeptide de toutes les protéines qui subissent cette modification post-translationnelle et qui sont dites « vitamine K dépendantes ». En bloquant la VKOR, la Warfarine interrompt le cycle de