



**HAL**  
open science

# Epidémiologie et transmission mère-enfant des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE) à Madagascar.

Perlinot Herindrainy

## ► To cite this version:

Perlinot Herindrainy. Epidémiologie et transmission mère-enfant des entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (E-BLSE) à Madagascar.. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. NNT: 2018SACLV074 . tel-02078758

**HAL Id: tel-02078758**

**<https://theses.hal.science/tel-02078758>**

Submitted on 25 Mar 2019

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

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

# Epidémiologie et transmission mère-enfant des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu à Madagascar

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

École doctorale n°570 Santé Publique (EDSP)  
Spécialité de doctorat: Santé Publique - Epidémiologie

Thèse présentée et soutenue à Paris, le 19 Novembre 2018, par

**Perlinot HERINDRAINY**

Composition du Jury :

Vincent Gajdos PU/PH, Hôpital Antoine Béchère	Président
Michel Cot DR/HDR, Université Paris Descartes	Rapporteur
Jean-Baptiste Meynard PU/HDR, Ecole du Val-de-Grâce, CESP	Examineur
Judith Mueller PU/HDR, Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique	Examineur
Elisabeth Delarocque-Astagneau PH, HDR Université Paris Saclay	Directeur de thèse
Bich-Tram Huynh Chercheur, Institut Pasteur	Co-Directeur de thèse

## REMERCIEMENTS

*A mes chers fils (**Kerry, Henrio et Hiram**), mes principales sources de motivation.*

*Je tiens à remercier l'Institut Pasteur de Madagascar, qui m'a ouvert la porte de la recherche et qui m'a permis d'évoluer dans un cadre de travail exceptionnel. **Dr Antoine Talarmin**, ancien directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar, merci.*

***Dr Vincent Richard**, « Tonton Vincent », Merci de m'avoir ouvert la porte de l'Unité d'Epidémiologie et de m'avoir confié le programme ChARLI-BIRDY. Merci de votre confiance.*

***Dr Benoît Garin**, « Tonton ChARLI », Merci pour la franche collaboration et la bonne ambiance ayant permis la réalisation d'un travail de qualité dans le cadre du programme ChARLI-BIRDY. Merci également pour les précieux conseils que vous m'avez apporté durant la phase préparatoire de mon projet de thèse.*

***Pr Didier Guillemot**, Merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur cette thèse et d'avoir voulu accepter d'être mon directeur au commencement de cette thèse.*

***Dr Patrice Piola**, qui a bien voulu accepter d'être mon co-directeur au commencement de cette thèse. Merci pour l'honneur que vous m'avez fait.*

***Dr Elisabeth Delarocque-Astagneau**, ma directrice de thèse, la personne sans qui cette thèse n'aurait pas eu lieu. Merci pour votre grande disponibilité. Merci de votre souci du détail. Merci de votre confiance et surtout merci de votre patience durant ces quatre longues années. Vous avez toujours pris le temps de me conseiller et de répondre aux différents e-mails. Faire une thèse à distance n'est pas chose aisée mais vous avez su atténuer cette difficulté.*

***Dr Bich-Tram Huynh**, ma co-directrice de thèse, merci d'avoir accepté d'être ma co-directrice. Merci pour votre investissement dans le monitoring du programme ChARLI-BIRDY Madagascar depuis 2012. Six années très riches sur le plan professionnel mais humain aussi, une belle expérience. Six années qui m'ont énormément appris et qui me serviront de base solide tout au long de ma carrière à venir.*

*Ce travail est le fruit des apprentissages acquis à vos côtés. Merci également pour la franchise et les précieux conseils que vous m'avez apporté durant ces six années de collaboration.*

***Dr Jean-Marc Collard**, Merci pour la franche collaboration et la bonne ambiance ayant permis la réalisation d'un travail de qualité dans le cadre du programme BIRDY.*

***Dr Laurence Baril**, Chef de l'Unité d'Epidémiologie et de Recherche Clinique. Merci d'avoir bien voulu accepter de me laisser du temps à la rédaction de ce rapport. Merci de votre compréhension.*

*Aux différents membres du jury :*

***Pr Michel Cot**, vous me faites honneur d'avoir accepté de rapporter ce travail. Merci*

***Pr Jean Baptiste Meynard**, merci d'avoir accepté de rapporter ce travail malgré votre emploi du temps chargé.*

***Pr Judith Mueller**, merci d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

***Pr Vincent Gajdos**, merci d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*A ma femme et amie **Randy** qui m'a toujours poussé à continuer les études, merci pour ta confiance et ton soutien.*

*A mes enfants qui ont supporté mes fréquents moments d'absence, merci pour ce sacrifice.*

*Aux différents membres de ma famille et à mes amis qui m'ont soutenu durant ces années, merci.*

*Je tiens ici à remercier les équipes **BIRDY (Madagascar, Paris, Cambodge et Sénégal)** et toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail.*

## PUBLICATIONS

1. Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, **Herindrainy P**, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Feno H, et al. Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012-2014. *Emerging infectious diseases*. 2018;24(4):710-7.
2. **Herindrainy P**, Rabenandrasana MAN, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana FMJ, Padget M, de Lauzanne A, et al. Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in neonates: A community based cohort in Madagascar. *PloS one*. 2018;13(3):e0193325.
3. Padget M, Tamarelle J, **Herindrainy P**, Ndir A, Diene Sarr F, Richard V, et al. A community survey of antibiotic consumption among children in Madagascar and Senegal: the importance of healthcare access and care quality. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(2):564-73.
4. Huynh BT, Padget M, Garin B, **Herindrainy P**, Kermorvant-Duchemin E, Watier L, et al. Burden of bacterial resistance among neonatal infections in low income countries: how convincing is the epidemiological evidence? *BMC infectious diseases*. 2015;15:127.
5. Chereau F\*, **Herindrainy P**\*, Garin B, Huynh BT, Randrianirina F, Padget M, et al. Colonization of extended-spectrum-beta-lactamase- and NDM-1-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in the community in a low-income country: a potential reservoir for transmission of multiresistant Enterobacteriaceae to neonates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(6):3652-5. (\*co-first author).
6. **Herindrainy P**, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, Buisson Y, Genel N, et al. Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PloS one*. 2011;6 (7):e22738.

## SOMMAIRE

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	7
<b>LISTE DES ABBREVIATIONS</b> .....	9
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	10
1.1 Infections chez les enfants dans les pays à revenu faible ou intermédiaire .....	10
<b>1.1.1 Mortalité infanto-juvénile</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1.2 Les infections : une des causes majeures de mortalité</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1.3 Spécificité de la période néonatale</b> .....	<b>11</b>
1.2 Infections bactériennes résistantes aux antibiotiques.....	14
<b>1.2.1 Définition et épidémiologie de la résistance aux antibiotiques</b> .....	<b>14</b>
<b>1.2.2 Les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE)</b> 16	
<b>1.2.3 Classification de BLSE et méthodes d'identification d'E-BLSE</b> .....	<b>18</b>
<b>2 PROBLEMATIQUE</b> .....	20
2.1 Situation du problème .....	20
2.2 Situation à Madagascar .....	21
2.3 Objectifs du travail.....	26
<b>3 POPULATION ET METHODES</b> .....	27
3.1 Organisation générale du travail .....	27
3.2 Programme BIRDY.....	28
<b>3.2.1 Objectifs</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2.2 Méthodes</b> .....	<b>29</b>
<b>4 RESULTATS</b> .....	32
4.1 <b>ARTICLE 1: Colonization of Extended-Spectrum-Beta-Lactamases and NDM-1-Producing Enterobacteriaceae among Pregnant Women in the Community in a Low-Income Country: a Potential Reservoir for Transmission of Multiresistant Enterobacteriaceae to Neonates</b> .....	32
<b>4.1.1 Problématique</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1.2 Méthodes</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1.3 Résultats</b> .....	<b>35</b>
<b>4.1.4 Discussion</b> .....	<b>41</b>
4.2 <b>ARTICLE 2: Acquisition of Extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonates: a community based cohort in Madagascar</b> .....	48
<b>4.2.1 Problématique</b> .....	<b>48</b>
<b>4.2.2 Méthodes</b> .....	<b>48</b>
<b>4.2.3 Résultats</b> .....	<b>51</b>
<b>4.2.4 Discussion</b> .....	<b>64</b>
4.3 <b>ARTICLE 3: Infections néonatales</b> .....	86
<b>4.3.1 Problématique</b> .....	<b>86</b>
<b>4.3.2 Méthodes</b> .....	<b>86</b>
<b>4.3.3 Résultats</b> .....	<b>89</b>
<b>4.3.4 Discussion</b> .....	<b>91</b>
<b>5 DISCUSSION ET PERSPECTIVES</b> .....	93
5.1 Principaux résultats .....	93
<b>5.1.1 Portage maternel d'E-BLSE</b> .....	<b>93</b>
<b>5.1.2 Acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés</b> .....	<b>94</b>
<b>5.1.3 Infections néonatales</b> .....	<b>95</b>
5.2 Forces et limites du présent travail.....	95
<b>5.2.1 Forces</b> .....	<b>95</b>

<b>5.2.2</b>	<b>Limites .....</b>	<b>96</b>
5.3	La suite de ce travail .....	97
<b>5.3.1</b>	<b>Transmission mère-enfant d'E-BLSE.....</b>	<b>97</b>
<b>5.3.2</b>	<b>Etude des communautés microbiennes.....</b>	<b>98</b>
<b>5.3.3</b>	<b>Infections néonatales .....</b>	<b>99</b>
5.4	Recherche sur l'antibiorésistance à Madagascar .....	99
5.5	Mise en place d'un système de surveillance de la résistance à Madagascar .....	100
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	102
7	ANNEXES .....	112
<b>7.1</b>	<b>Annexe 1 : Questionnaires recrutement et accouchement (Q1 et Q2). .....</b>	<b>112</b>
<b>7.2</b>	<b>Annexe 2 : Diagnostic et prise en charge des nouveau-nés &amp; nourrissons : algorithme. ....</b>	<b>120</b>
<b>7.3</b>	<b>Annexe 3 : Score de Ballard du nouveau-né.....</b>	<b>125</b>
<b>7.4</b>	<b>Annexe 4 : Questionnaires de suivi (Q3 et Q4).....</b>	<b>127</b>
<b>7.5</b>	<b>Annexe 5 : Questionnaires arrêt prématuré de l'étude (Q5).....</b>	<b>134</b>
<b>7.6</b>	<b>Annexe 6 : Questionnaires suivi d'hospitalisation (Q6).....</b>	<b>135</b>
<b>7.7</b>	<b>Annexe 7 : Questionnaire complémentaire: Article1.....</b>	<b>140</b>
<b>7.8</b>	<b>Annexe 8 : Calendrier utilisé pour déterminer les dates précises dans le cadre du questionnaire complémentaire (Article1). ....</b>	<b>147</b>
<b>7.9</b>	<b>Annexe 9 : Visuel utilisé pour identifier l'antibiotique consommé dans le cadre du questionnaire complémentaire (Article1). ....</b>	<b>148</b>
<b>7.10</b>	<b>Annexe 10 : Questionnaires complémentaires (Article2). ....</b>	<b>151</b>

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1:** Causes de décès des moins de 5 ans en 2015 dans le monde.
- Figure 2:** Causes de décès chez les nouveau-nés en 2015 dans le monde.
- Figure 3:** Consommation d'antibiotique dans le monde en 2010.
- Figure 4:** Prévalence globale du portage rectal d'E-BLSE en communautaire par région de l'Organisation Mondiale de la Santé.
- Figure 5:** Classification d'Ambler.
- Figure 6:** Trois tests de synergie positifs chez 3 souches bactériennes différentes.
- Figure 7:** Site d'étude à Moramanga (Milieu rural).
- Figure 8:** Site d'étude à Antananarivo (Milieu urbain).
- Figure 9:** La fréquence des visites de suivi des enfants BIRDY.
- Figure 10:** La fréquence des souches d'E-BLSE isolées chez les femmes enceintes entre Juin 2013 et Mars 2014 à Madagascar.
- Figure 11:** Recherche d'E-BLSE dans les selles : mode opératoire.
- Figure 12:** Diagramme de flux de sujet inclus dans l'étude.
- Figure 13:** Acquisition d'E-BLSE selon les sites d'études.
- Figure 14:** Acquisition d'E-BLSE selon les statuts de colonisation de la mère.
- Figure 15:** Acquisition d'E-BLSE selon les poids à la naissance des nouveau-nés.
- Figure 16:** Acquisition d'E-BLSE selon les modes d'accouchement.
- Figure 17:** Acquisition d'E-BLSE selon la prise d'antibiotique de la mère pendant l'accouchement.
- Figure 18:** Diagramme de flux de sujet inclus dans l'étude.
- Figure 19:** Sources d'acquisition d'E-BLSE par le nouveau-né.



## LISTE DES TABLEAUX

**Tableau 1:** Définition des infections néonatales sévères.

**Tableau 2:** Description de la population de l'étude.

**Tableau 3:** Description de l'environnement de la femme enceinte.

**Tableau 4:** Colonisation des E-BLSE chez les femmes enceintes.

**Tableau 5:** Facteurs associés à la colonisation des E-BLSE chez les femmes enceintes a Madagascar.

**Tableau 6:** Caractéristiques des mères et des nouveau-nés inclus dans l'étude.

**Tableau 7:** Espèces bactériennes identifiées chez les mères colonisées par des E-BLSE.

**Tableau 8:** Résistance associées chez les espèces productrices de BLSE isolées chez les femmes enceintes.

**Tableau 9:** Espèces bactériennes identifiées chez les nouveau-nés lors de la première acquisition et durant le premier mois de vie.

**Tableau 10:** Résistance associées chez les espèces productrices de BLSE isolées chez les nouveau-nés.

**Tableau 11:** Résistance associées chez les couples mères-enfant colonisés par des E-BLSE de la même espèce.

**Tableau 12:** Facteurs associés à l'acquisition des E-BLSE chez les nouveau-nés (Régression de Cox, analyses univariée et multivariée).

**Tableau 13:** Caractéristiques des mères et nouveau-nés inclus dans l'étude selon le site d'étude.

## LISTE DES ABBREVIATIONS

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**AIDS :** Acquired Immune Deficiency Syndrome

**BGN :** Bacilles à Gram Négatifs

**BIRDY:** Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low-income countries

**BMR:** Bactéries multirésistantes

**BRICS :** Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud

**CMI :** Concentration Minimale Inhibitrice

**C3G :** Céphalosporines de 3<sup>e</sup> Génération

**C4G :** Céphalosporines de 4<sup>e</sup> Génération

**CRP :** Protéine C-réactive

**DVSSE :** Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique

**E-BLSE :** Entérobactéries productrices de Béta-Lactamase à Spectre Etendu

**GLASS :** Global Antimicrobial resistance Surveillance System

**HGT :** Horizontal Gene Transfer

**IC:** Intervalle de Confiance

**IPM :** Institut Pasteur de Madagascar

**LCR :** Liquide Céphalo-Rachidien

**MINSP :** Ministère de la Santé Publique Malagasy

**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé

**OR:** Odds ratio

**PPN :** Petits Poids à la Naissance

**PRFI :** Pays à Revenu Faible ou Intermédiaire

**WGS :** Whole Genome Sequencing

# 1 INTRODUCTION

La résistance aux antibiotiques constitue l'une des plus grandes menaces pour la santé publique mondiale (1). On estime à 700 000 par an le nombre de décès suite aux infections résistantes aux antibiotiques (2). La résistance aux antibiotiques est un phénomène naturel, mais elle est accélérée par la prescription inappropriée d'antibiotique, de mauvaises pratiques de contrôle des infections chez l'homme et l'utilisation inadéquate d'antibiotique en agriculture et élevage (3). La résistance réduit la capacité à traiter les infections bactériennes courantes, entraînant l'augmentation de la durée de l'infection, un risque accru de complications et une létalité accrue. De plus, du fait de l'inefficacité du traitement due à la résistance, les patients restent contagieux plus longtemps, et sont donc plus susceptibles de transmettre les infections à d'autres individus (4). Parmi les bactéries responsables d'infections résistantes aux antibiotiques, les entérobactéries comme *Klebsiella pneumoniae* résistant aux Carbapénèmes et *Escherichia coli* résistant au Fluoroquinolone sont particulièrement concernées (5).

La résistance aux antibiotiques risque de compromettre le progrès accompli dans le traitement des infections depuis la découverte des antibiotiques et la contribution de ces médicaments à l'amélioration de la survie des enfants, en particulier chez les nouveau-nés (6) dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) où vivent plus de 80% de la population mondiale.

## ***1.1 Infections chez les enfants dans les pays à revenu faible ou intermédiaire***

La banque mondiale a défini les pays à revenu faible comme les pays ayant un revenu national brut par habitant inférieur ou égal à 1 005 dollars et les pays à revenu intermédiaire un revenu national brut compris entre 1 006 et 12 235 dollars (8).

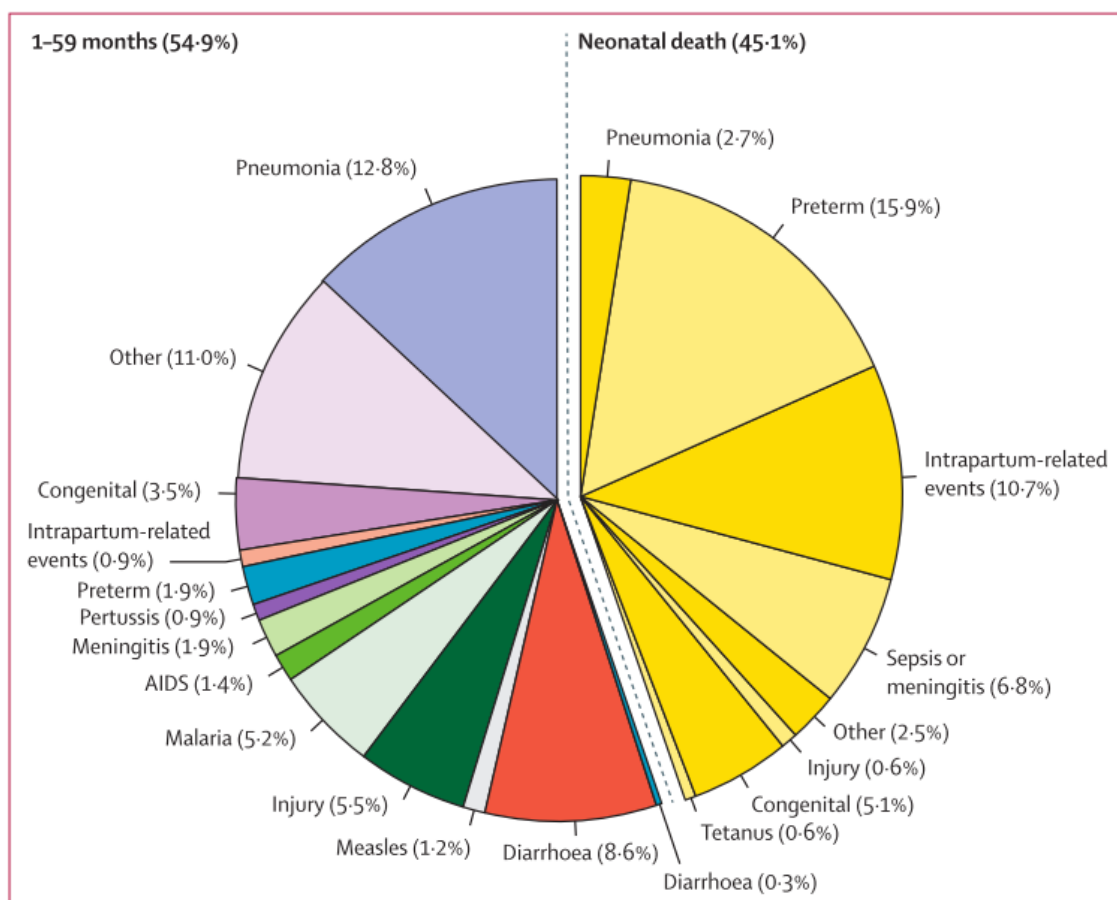
### **1.1.1 Mortalité infanto-juvénile**

La mortalité infanto-juvénile, définie par le nombre d'enfants qui meurent avant l'âge de cinq ans, représente un véritable problème de santé publique dans les PRFI. En effet, selon l'estimation en 2015, 5.9 millions d'enfants de moins de 5 ans décèdent annuellement dans le monde dont 45.1% pendant la période néonatale (7). La période néonatale correspond aux quatre premières semaines de vie d'un enfant (1<sup>er</sup> mois de vie). Les PRFI sont les plus concernés puisque 99% de ces décès surviennent dans ces pays. En Afrique, on observe à 4 millions de décès infanto-juvéniles par an dont 73% sont dues à des infections (8, 9). Le taux

de mortalité infanto-juvénile reste élevé dans les PRFI (42.5 pour 1000 naissances vivantes en 2015) (10).

### 1.1.2 Les infections : une des causes majeures de mortalité

Les pathologies infectieuses occupent une grande place parmi les causes de décès de moins de 5 ans dans le monde. En effet, 42.4% de décès survenu pendant la période infanto-juvénile sont causés par des maladies infectieuses. Les principales causes infectieuses de ces décès survenant avant l'âge de 5 ans sont : la pneumonie, la diarrhée et le sepsis néonatal et la méningite (Figure 1). En Afrique Sub-Saharienne, la principale cause infectieuse de décès est la pneumonie (7, 11).

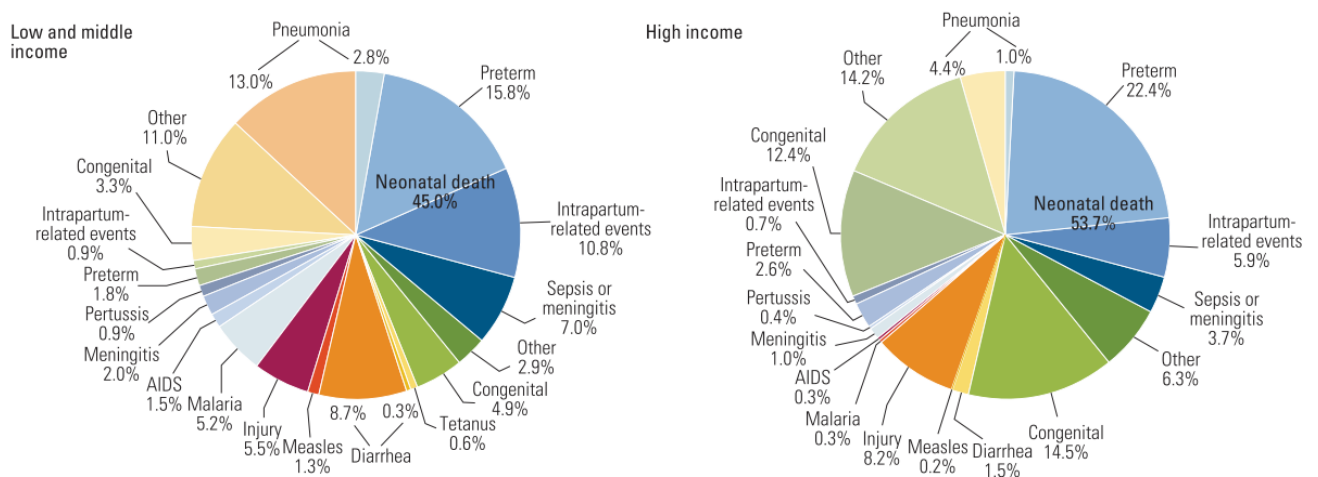


**Figure 1: Causes de décès des moins de 5 ans en 2015 dans le monde** (Source Liu et al. 2016).

### 1.1.3 Spécificité de la période néonatale

On estime à 5.9 millions le nombre de décès avant l'âge de cinq ans dont 2.7 millions (45.1%) surviennent durant la période néonatale. La mortalité post-néonatale a diminué considérablement ces vingt-cinq dernières années grâce à différentes interventions dont les

vaccinations. Cependant, la mortalité néonatale reste un problème de santé publique surtout dans les PRFI. En effet, en 2015, parmi les 3.587 millions de décès d'enfants de moins de cinq ans survenus dans dix pays des régions Sub-Saharienne, la part relative des décès néonataux a augmenté de 30.9% à 62.3% (2-4, 11-13). Septicémies et méningites représentent les principales causes de décès chez les nouveau-nés derrière la prématurité et les événements liés à l'accouchement (Figure 2) (7).



AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome

**Figure 2: Causes de décès chez les nouveau-nés en 2015 dans le monde (Source Liu et al. 2016).**

L'infection néonatale sévère est l'une des pathologies néonatales les plus fréquentes. L'incidence des infections néonatales sévères varie selon les études, 15 pour 1000 naissances vivantes en Asie et 20 pour 1000 naissances vivantes en Afrique (12). Elle est cependant probablement sous-estimée dans les PRFI du fait de son évolution potentiellement rapidement fatale, en quelques heures, d'un accès aux soins qui reste limité et des difficultés de diagnostic de certitude. En effet, le diagnostic de l'infection néonatale sévère est difficile car les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques et difficiles à différencier de celles d'étiologies non infectieuses (13); des examens bactériologiques sont donc nécessaires pour confirmer l'infection mais ils ne sont pas toujours disponibles surtout dans les PRFI ou peu fiables (14). Ainsi, un travail récent a porté sur les infections néonatales probables en Afrique Sub-Saharienne, Asie du Sud et Amérique Latine et en a estimé le nombre à 7 millions en 2012 (15-17).

Les infections néonatales sévères ont été classées en trois types: la septicémie, la méningite et l'infection respiratoire. Pour chacun de ces types d'infections, il y a trois niveaux de classement : le niveau 1 correspond à la présence de pathogènes identifiés dans un site normalement stérile (sang, liquide céphalorachidien). Tandis que le niveau 2, correspond à la

présence d'au moins 3 signes cliniques évocateurs. En ce qui concerne le niveau 3, c'est la présence d'au moins 2 signes cliniques évocateurs (Tableau 1) (18). Ces infections, le plus souvent systémiques peuvent s'aggraver très rapidement. Les infections néonatales sont potentiellement graves à cause de l'immaturité du nouveau-né, surtout chez les prématurés (8, 19).

**Tableau 1 : Définition des infections néonatales sévères (18).**

	<b>Type I : Septicémie</b>	<b>Type II : Méningite</b>	<b>Type III : Infection respiratoire</b>
<b>Niveau 1</b>	Présence des pathogènes identifié par une méthode validée et sur un site normalement stérile.  Si un germe normalement considéré non pathogène est isolé de l'hémoculture: le <b>niveau1</b> requiert son identification à partir d'au moins deux hémocultures prélevées sur deux sites différents ou à deux moments différents, <b>PLUS</b> 1 des critères selon le <b>niveau2</b> .	Présence des pathogènes identifié par une méthode validée et sur le liquide céphalo-rachidien (LCR).  Si un germe normalement considéré comme non pathogène est identifié à partir du LCR, le <b>niveau 1</b> requiert en plus tous les critères de <b>niveau 2</b> : la pléocytose du LCR <b>ET</b> les critères de température <b>ET</b> 1 ou plusieurs critères cliniques.	Présence d'infiltrat ou ombre ou liquide dans une cavité intrapleurale ou un fissure interlobaire sur la radiographie thoracique. <b>Et</b> Présence des pathogènes identifié par une méthode validée et provenant d'un échantillon des voies respiratoires supérieures. <b>Ou</b> Présence des pathogènes identifié par une méthode validée et sur un site normalement stérile. <b>Et</b> Présence d'au moins 3 signes cliniques : - Température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ - Tachypnée ou brûlure nasale ou tirage intercostal ou grognement. - Désaturation ou augmentation des besoins en oxygène ou saturation en oxygène $< 95\%$ . - Apnée - Augmentation des sécrétions respiratoires ou besoins d'aspiration accrus. - Toux ou respiration sifflante ou crépitations. - Augmentation de la CRP ou de la procalcitonine.
<b>Niveau 2</b>	Ne répondant pas aux critères du niveau 1 <b>Et</b> Présence d'au moins 3 signes cliniques évocateurs : - Température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ - Tachycardie ou épisodes de bradycardie. - Épisodes d'apnée ou besoin accru en oxygène ou besoin accru en assistance respiratoire. - Léthargie ou hypotonie ou irritabilité. - Difficulté d'alimentation ou distension abdominale. - Pâleur ou mauvaise perfusion ou hypotension. - Acidose métabolique.	Pléocytose du LCR <b>OU</b> présence d'anticorps IgM dirigés contre un agent pathogène spécifique dans le LCR. <b>Et</b> Présence des pathogènes identifié par une méthode validée sur un site normalement stérile (autre que le LCR). <b>Et</b> Température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ Présence d'au moins un des critères suivants : - Antécédents de convulsions - Léthargie ou irritabilité - Coma - Apnée - Fontanelle bombée - Raideur de la nuque	Présence d'infiltrat ou ombre ou liquide dans une cavité intrapleurale ou un fissure interlobaire sur la radiographie thoracique. <b>Et</b> Présence d'au moins 4 critères suivants : - Température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ - Tachypnée ou brûlure nasale ou tirage intercostal ou grognement. - Désaturation ou augmentation des besoins en oxygène ou saturation en oxygène $< 95\%$ . - Apnée - Augmentation des sécrétions respiratoires ou besoins d'aspiration accrus. - Toux ou respiration sifflante ou crépitations. - Augmentation de la CRP ou de la procalcitonine
<b>Niveau 3</b>	Ne répondant pas aux critères du niveau 1 et 2 <b>Et</b> Présence d'au moins 2 signes cliniques évocateurs : - Température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ - Tachypnée ou tirage intercostal ou grognement ou cyanose. - Antécédents : difficulté d'alimentation, convulsions.	<b>3a</b> : Pléocytose du LCR <b>Et</b> Aucun agent pathogène identifié à l'aide d'une méthode validée sur un site stérile. <b>Et</b> Température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ <b>Et</b> Présence d'au moins 3 des critères suivants : - Antécédent de convulsions - Léthargie ou irritabilité - Coma - Apnée - Fontanelle bombée - Raideur de la nuque <b>3b</b> : Absence de ponction lombaire <b>Et</b> Température $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ ou $\leq 35.5^{\circ}\text{C}$ <b>Et</b> Présence d'au moins 4 des critères suivants : - Antécédent de convulsions - Léthargie ou irritabilité - Coma - Apnée - Fontanelle bombée - Raideur de la nuque	Présence d'au moins 2 critères suivants : Difficulté à respirer/Tachypnée - Tirage intercostal sévère - Brûlure nasal - Grognement - Respiration sifflante - Stridor - Fièvre

Selon le moment de survenue, l'infection bactérienne néonatale a été classée en infection néonatale très précoce, précoce et infection néonatale tardive. Les infections néonatales très précoces sont les infections survenant entre la naissance et le 3<sup>e</sup> jour de vie. Les infections néonatales précoces sont les infections survenant entre le 3<sup>e</sup> jour et le 7<sup>e</sup> jour de vie tandis que les infections néonatales tardives surviennent entre le 7<sup>e</sup> jour et le 28<sup>e</sup> jour de vie. Cette classification permet de guider l'antibiothérapie car elle implique des différences en termes d'étiologie bactérienne et physiopathologie. En effet, les infections néonatales précoces et très précoces résultent principalement de la transmission verticale des bactéries de la mère au nouveau-né au moment de l'accouchement, tandis que les infections néonatales tardives sont dues aux pathogènes acquis après la naissance (transmission horizontale), le plus souvent à domicile ou l'hôpital. (20).

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme favorisant la survenue d'une infection néonatale tels que le manque de prise en charge prénatale, l'accouchement à domicile par des personnes non qualifiées, le manque d'hygiène durant l'accouchement, la prématurité, le faible poids à la naissance ou le manque de pratique d'allaitement maternel exclusif pour les infections néonatales tardives (21-26). De plus, la promiscuité et le manque d'hygiène lié à la précarité dans les PRFI constituent un facteur facilitant la transmission interindividuelle des bactéries. Toutes ces conditions (infections, manques de prise en charge et d'hygiène) qui sont présentes dans les PRFI sont aussi des facteurs favorisant l'émergence et la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques.

## ***1.2 Infections bactériennes résistantes aux antibiotiques***

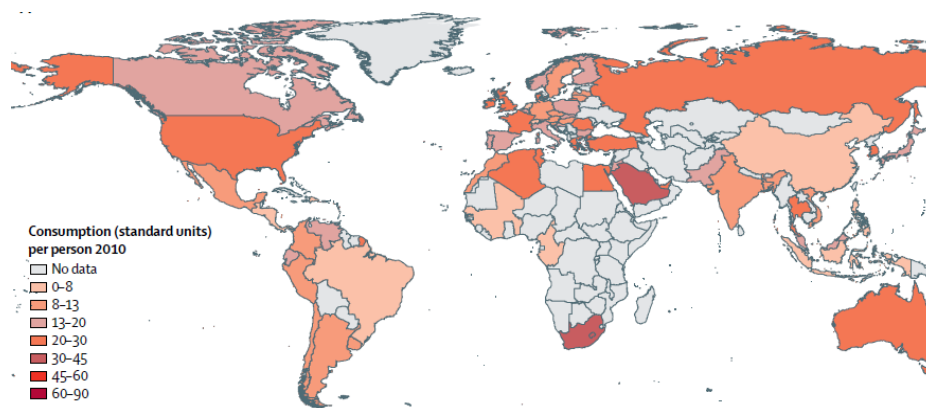
### **1.2.1 Définition et épidémiologie de la résistance aux antibiotiques**

La résistance est la capacité que possède un agent infectieux pathogène de s'opposer à l'action d'un médicament. Une souche bactérienne est dite résistante à un antibiotique si la concentration minimale inhibitrice (CMI) de cet antibiotique est supérieure aux concentrations obtenues dans le sérum d'un malade traité à des doses standard par cet antibiotique. La multi-résistance est généralement définie comme la résistance des bactéries à au moins trois classes d'antibiotiques (27).

Les bactéries multirésistantes s'acquièrent soit par voie endogène, par mutation de gènes ou par acquisition de gènes de résistance par des bactéries initialement sensibles aux

antibiotiques (transmission horizontale, Horizontal Gene Transfer, HGT), soit par voie exogène, inter-humaine ou à partir de l'environnement. L'utilisation excessive et/ou irrationnelle des antibiotiques exerce une pression de sélection au sein des nombreuses populations bactériennes commensales qui composent les écosystèmes des sujets traités et qui transfèrent ensuite leur résistance in vivo aux bactéries pathogènes et développant ainsi un réservoir de bactéries résistantes. Par conséquent, elle augmente le risque d'infections pour lesquelles les choix thérapeutiques sont au mieux restreints et coûteux et au pire inexistant (28).

L'utilisation généralisée des antibiotiques, pour les soins à l'hôpital et en ambulatoire dans les dernières décennies a exercé une pression de sélection sur les bactéries sensibles et favorisé la survie des bactéries résistantes aux antibiotiques. Les variations de la résistance aux antibiotiques d'un pays à l'autre sont en partie imputables à différentes quantités et qualités des antibiotiques consommés (29). Dans les PRFI, l'utilisation excessive et inappropriée des antibiotiques est en partie liée au manque de moyens de diagnostic bactériologique (hémoculture, coproculture, examens cyto bactériologiques des urines, ...) pour identifier les bactéries responsables d'infections (30). La consommation d'antibiotiques était stable ou avait légèrement diminué dans les pays à revenu élevé entre 2000 et 2010. Tandis que cette consommation a considérablement augmenté dans les PRFI, les taux les plus élevés étant observés dans les pays du BRICS (Brésil, Russie, Inde, Chine et Afrique du Sud) et en Afrique occidentale francophone (Figure 3). L'utilisation des antibiotiques ne se limite pas seulement à la médecine humaine mais à l'élevage également, contribuant ainsi à une pression de sélection favorisant l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques (31).



Exprimé en unités standard (c.-à-d. Pilule, capsule ou ampoule) par personne

**Figure 3: Consommation d'antibiotique dans le monde en 2010** (Source: Van Boeckel et al. 2014)



La résistance aux antibiotiques semble avoir atteint des niveaux élevés dans les milieux hospitaliers des PRFI (32). De plus l'augmentation de la résistance aux antibiotiques, plus coûteux, utilisés aux traitements de 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> intention est préoccupante. Ainsi, les taux de résistance aux céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération dans ces hôpitaux (51% des *Klebsiella spp* et 46% des *Escherichia coli*) suggèrent une dissémination importante des souches résistantes, incluant l'E-BLSE. La sélection en milieu hospitalier de souches bactériennes virulentes et multirésistantes fait en particulier toute la gravité des infections, dites nosocomiales, provoquées par ces bactéries (28). Une résistance acquise peut apparaître chez un malade au cours du traitement, mais aussi progresser au sein d'une population d'agents infectieux.

Dans les PRFI, les données hospitalières ne donnent qu'une vue partielle de la problématique car ces populations ayant un accès limité aux structures de soins, seule une minorité des épisodes infectieux font l'objet d'une prise en charge hospitalière. Les données centrées sur les infections néonatales acquises en communauté sont peu nombreuses et sont réalisées dans des hôpitaux ruraux ou des structures de soins de 1<sup>er</sup> niveau (33).

### 1.2.2 Les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE)

Dans les PRFI, les infections néonatales sont principalement causées par les entérobactéries (12, 32). L'un des facteurs aggravant les infections causées par ces bactéries est la multirésistance (34). Parmi les bactéries multirésistantes, les bacilles Gram négatifs (BGN) et particulièrement les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE) sont les plus fréquemment isolées (32, 35, 36). Les Beta-Lactamase à Spectre Etendu (BLSE) sont des enzymes qui inactivent les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines et confèrent à la bactérie une résistance aux pénicillines, céphalosporines et aztréonam. La sensibilité aux carbapénèmes reste intacte, sauf en présence d'autres mécanismes de résistances (37, 38) et les carbapénèmes restent le traitement de référence pour les infections pédiatriques graves dues aux E-BLSE (39). Ce traitement est onéreux et ces antibiotiques sont administrés uniquement par voie parentérale, par conséquent, difficiles à administrer et souvent non disponibles dans les PRFI (40) où l'incidence des infections dues aux E-BLSE est particulièrement élevée (41).

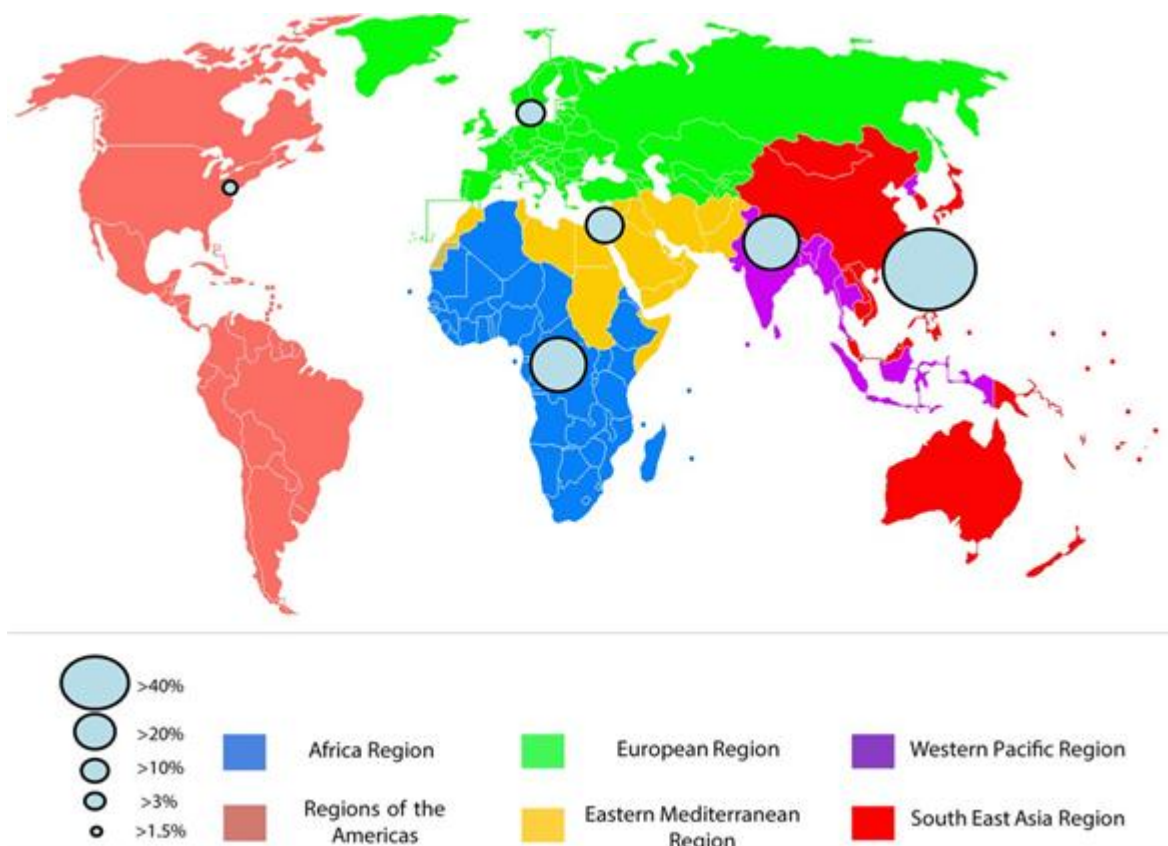
Identifiée pour la première fois dans un milieu hospitalier en Europe vers le début des années 1980, l'E-BLSE a émergé dans le milieu communautaire en 2000 et depuis, elle a disséminé dans toutes les régions du monde (42). En effet, près de 900 bêta-lactamases ont été

identifiées, avec une augmentation très significative entre 1990 et 2010 (43). La répartition géographique des E-BLSE n'est pas homogène et leur prévalence en milieu communautaire varie d'un pays à l'autre (44, 45), avec une prévalence élevée en Asie et certaines régions d'Afrique, une prévalence plus basse mais toujours significative en Europe et dans le continent d'Amérique (Figure 4) (46). Les enzymes prédominantes sont les CTX-M (cf. 1.2.2) (47, 48). Des entérobactéries productrices de carbapénemases ont été identifiées pour la première fois en 1993, dès lors une grande variété de carbapénemases appartenant aux trois classes de beta-lactamase (classe Ambler A, B et D) a été identifiée (49). Dans une étude réalisée à New Delhi (Inde) sur la septicémie, la proportion d'E-BLSE est passée de 40% en 2002 à 61% en 2009 et la proportion d'entérobactéries productrices de carbapénemase de 2.4% à 52% (50).

Les facteurs de risque de colonisations et d'infections par d'E-BLSE les plus fréquemment rapportés dans le monde sont l'exposition aux antibiotiques, l'antécédent d'hospitalisation et le voyage international (42, 47, 51).

Les infections néonatales dues aux E-BLSE sont responsables de séjours plus longs à l'hôpital, de complications plus fréquentes et de mortalité plus élevée que les infections néonatales dues aux bactéries sensibles (52, 53).

Malgré ces potentiels d'émergence et de dissémination, peu de données sont disponibles sur la résistance bactérienne dans les PFRI. Les systèmes de surveillance de la résistance qui sont un des outils essentiels pour lutter contre la résistance aux antibiotiques sont insuffisants ou n'existent pas dans de nombreux PRFI. (54).

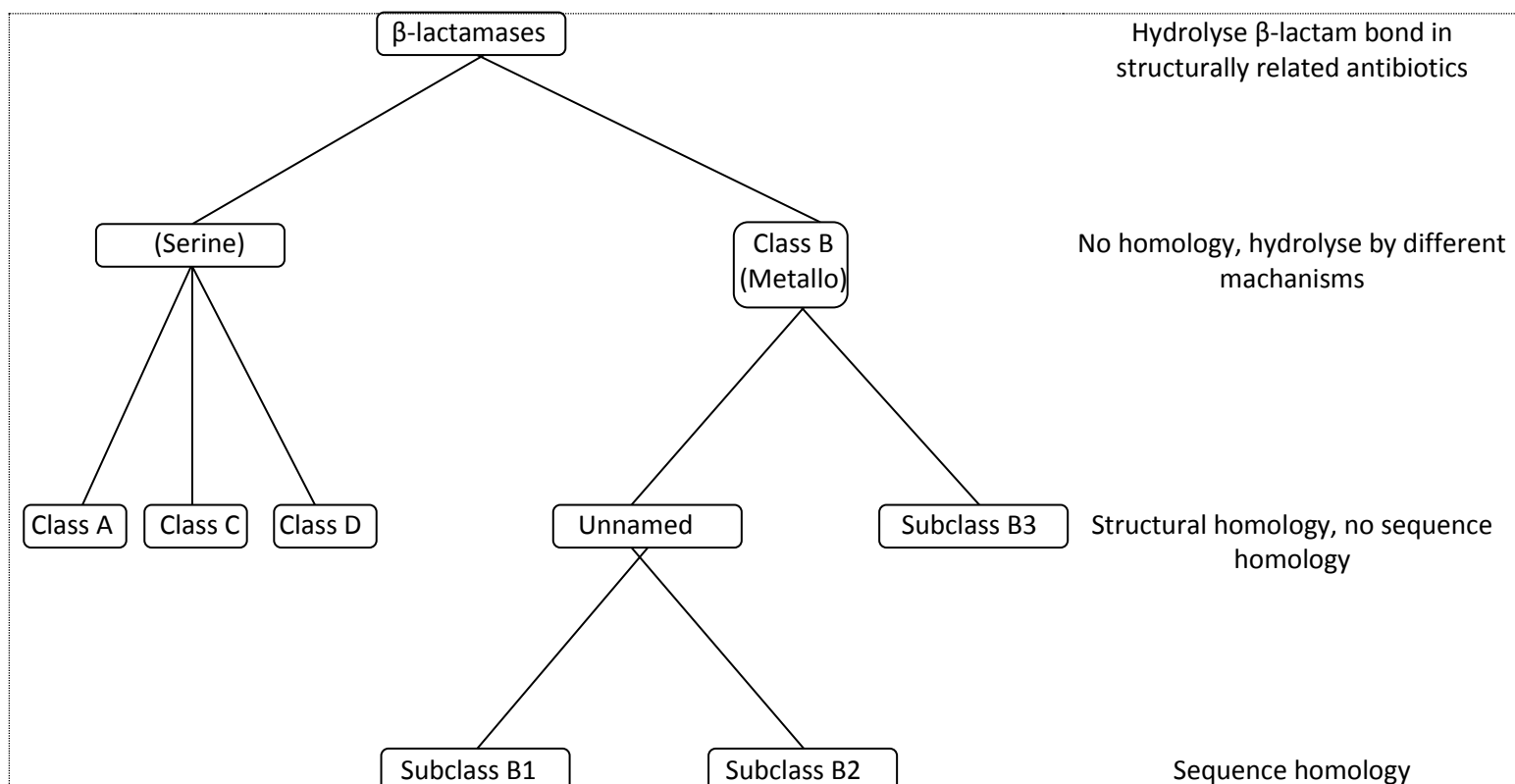


**Figure 4: Prévalence globale du portage rectal d'E-BLSE en communautaire par région de l'Organisation Mondiale de la Santé. (Source: Karanika et al. 2016 )**

### 1.2.3 Classification de BLSE et méthodes d'identification d'E-BLSE

Les bêta-lactamases sont généralement classées selon deux schémas: la classification moléculaire d'Ambler et la Classification fonctionnelle Bush-Jacoby-Medeiros (55, 56).

Les bêta-lactamases sont des enzymes d'inactivation de type sérine (classes A, C et D) ou métalloenzymes (classe B) selon la classification d'Ambler, dont les substrats sont les bêtalactamines, constituant la principale et la plus importante famille d'antibiotiques, pouvant être classée en sous-groupes selon la structure du noyau de base (pénème, oxapénème, pénème, céphème, oxacéphème, azétididone, ...) (Figure 5). La classification de Bush-Jacoby-Medeiros rend compte de la diversité fonctionnelle de ces enzymes et de leur spectre d'action. L'inactivation enzymatique (perte de l'activité antibiotique) survient lors de l'ouverture du cycle bêta-lactame (structure de base des bêtalactamines retrouvée dans tous les sous-groupes).



**Figure 5: Classification d'Ambler (Source: Hall et al. 2005)**

Ces BLSE confèrent une résistance aux pénicillines et céphalosporines à l'exception des céphamycines. Cependant la résistance aux Céphalosporines de 3<sup>e</sup> Génération (C3G), Céphalosporines de 4<sup>e</sup> Génération (C4G) et à l'aztréonam est plus ou moins marquée selon les enzymes et les souches. Ces BLSE sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam.

Il existe quatre grandes familles de BLSE: les enzymes de type TEM, SHV, CTX-M et OXA. Les BLSE de type TEM, SHV et CTX-M sont les plus largement répandues.

Les premières BLSE dérivées par mutation ponctuelle sont des pénicillinases TEM-1, TEM-2 et SHV-1. La nature des mutations détermine le spectre d'action de l'enzyme. Plus récemment de nouvelles BLSE non dérivées des pénicillinases TEM et SHV ont émergé : des cefotaximases de type CTX-M et des ceftazidimases de type PER, GES et VEB pour ne citer que les plus fréquentes (56-59). Quelles que soit les méthodes utilisées pour la mise en évidence des enzymes BLSE dans les entérobactéries, ces méthodes passent par trois étapes: les cultures sur milieux sélectifs, l'identification des colonies et la confirmation du phénotype BLSE.

Pour les cultures, la méthode la plus simple est l'utilisation de milieux de culture sélectifs (MacConkey, Drigalski Agar) additionnés de céfotaxime et/ou de ceftazidime à différentes concentrations.

Les tests de confirmation actuellement utilisés, tels que les tests de disques combinés, les tests de synergie à double disque et Etest, reposent généralement sur le principe selon lequel une E-BLSE en présence d'un inhibiteur de la  $\beta$ -lactamase (clavulanate) présente une susceptibilité accrue à la céphalosporine ou au monobactam (Figure 6).

Les milieux chromogéniques combinent la détection présumée des BLSE avec l'identification des bactéries. Ceux-ci incorporent un substrat chromogène qui se forme comme un colorant dans la colonie bactérienne lors de l'hydrolyse par l'enzyme bactérienne ciblée, ce qui entraîne une différenciation facile des pathogènes ciblés de la flore. Les milieux chromogéniques commerciaux actuellement disponibles pour la détection des E-BLSE comprennent chromID ESBL (bioMérieux), Brilliance ESBL (Oxoid Ltd., Basingstoke, Royaume-Uni) et CHROMagar ESBL (CHROMagar, Paris, France) (60).



**Figure 6: Trois tests de synergie positifs chez 3 souches bactériennes différentes (Image en « bouchon de Champagne »).**

## 2 PROBLEMATIQUE

### 2.1 Situation du problème

L'émergence et la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques sont préoccupantes. Le pronostic des infections est aggravé lorsqu'elles sont dues à une BMR (38) et les dépenses liées à leur prise en charge sont plus élevées (52).

Les PRFI regroupent 80% de la population mondiale. Dans ces pays, il existe des conditions favorisant l'émergence de bactéries résistantes ainsi que leur diffusion, parmi lesquels, l'usage

irrationnel des antibiotiques (prescription excessive, prescription par des « soignants informels », accès à des marchés parallèles de distribution...) et les mauvaises conditions d'hygiène (64-68). Malgré le potentiel d'émergence et de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques, peu de données sont disponibles sur la résistance bactérienne dans les PRFI. L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques pourrait augmenter de façon substantielle la mortalité de nombreuses infections bactériennes (34). En effet, selon l'estimation de l'OMS, près de la moitié des décès néonatal tardifs (7-27 jours de vie) sont directement attribués aux infections bactériennes (61).

## ***2.2 Situation à Madagascar***

### ***Situation géographique***

Madagascar, île du continent africain classée quatrième du monde de par sa superficie estimée à 587 047 km<sup>2</sup>, se situe au sud-ouest de l'Océan Indien et est séparé de 400 km de la côte sud-est de l'Afrique par le canal de Mozambique. Il s'étend sur une longueur de 1.500 kilomètres entre le Cap Sainte-Marie au sud et le cap d'Ambre à l'extrême nord, et sur près de 500 kilomètres dans sa plus grande largeur. Il possède plus de 5 000 kilomètres de côte. Le pays est constitué de 60% de zones enclavées et inaccessibles, surtout pendant la saison des pluies. L'enclavement constitue ainsi un sérieux problème au développement.

### ***Situation démographique***

Selon les résultats de l'Enquête Périodique auprès des Ménages (EPM) 2010, la population est estimée à un peu plus de vingt millions d'individus, dont 20% en milieu urbain et 80% en milieu rural. Un ménage compte en moyenne 4,8 individus (62). La population malgache se caractérise par sa très grande jeunesse puisque près des deux tiers ont moins de 25 ans (64%) et près de la moitié ont moins de 15 ans (47%) (63). Les estimations de la croissance annuelle moyenne de la population pour la période de 2010 à 2015 est de 2,5% si elle a été de trois pourcent pour la période de 1990 à 1995 selon les tendances démographiques énoncées dans le rapport sur le développement humain 2010 du Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD) (64). L'Enquête Démographique et de Santé IV (EDS-IV) réalisée en 2008-2009 fait état d'un Indice Synthétique de Fécondité (ISF) à 4,8 et d'un taux brut de natalité à 33,4‰. L'ISF est deux fois et demie plus élevé dans les ménages les plus pauvres que dans les plus riches et c'est en milieu rural que le niveau de la fécondité est le plus élevé. La fécondité demeure malgré tout précoce puisque 32% des adolescentes de 15-19 ans ont

déjà commencé leur vie reproductive : 26% ont déjà eu, au moins, un enfant, et six pourcent des jeunes étaient enceintes du premier enfant (65). Cette précocité reproductive chez les adolescentes est parmi les causes de morbidité et de mortalité maternelle et néonatale.

### *Situation socioculturelle*

Madagascar a été peuplé par les migrations successives provenant d'Indonésie et d'Afrique. Malgré cette origine, la langue reste unique pour les dix-huit ethnies. Cette unicité dans la diversité constitue un atout majeur dans le développement socioculturel du pays. Diverses religions sont librement pratiquées dans le pays, dont les religions chrétienne et musulmane ainsi que les croyances traditionnelles.

Selon l'Enquête Nationale sur le Suivi des Objectifs du Millénaire pour le Développement 2012 (ENSOMD 2012), le taux brut de scolarisation (fréquentation) est de 10% pour le préscolaire, 108% pour le primaire (ce taux indique que des enfants de moins de six ans ou de plus de 10 ans fréquentent le primaire), 46% pour le collège, 22% pour le lycée et cinq pourcent pour le supérieur et un enfant de six ans sur quatre seulement entre pour la première fois en 1ère année du primaire.

En matière de genre, la participation des femmes au développement du pays (faible participation des femmes sur le plan politique) et à l'activité économique (difficulté de trouver un emploi de qualité, difficulté d'accès aux ressources productives) reste encore très difficile. L'ENSOMD 2012 montre que le ratio d'alphabétisation femmes-hommes de 15 à 24 ans est inférieur à un. Les femmes sans instruction et de niveau d'instruction primaire sont nombreuses avec respectivement un ratio femmes-hommes de 1,10 et 1,18 dans tout Madagascar. En outre, plus le niveau d'instruction augmente, plus les femmes sont devenues moins nombreuses que les hommes (le ratio femmes-hommes est de 0,82 pour le niveau secondaire ou plus). Ces constats (faible scolarisation, problèmes de genre) accentués par des us et coutumes inappropriés et des mauvaises pratiques traditionnelles sont parmi les facteurs qui font obstacle à l'efficacité des activités de promotion de la santé tant dans le domaine préventif (malnutrition, mortalité maternelle et infantile) qu'au niveau de la stimulation de la demande d'offres de soins.

### *Situation économique*

L'économie de Madagascar est fortement dépendante du reste du monde. Le commerce extérieur est essentiellement constitué de produits agricoles, des produits de la pêche et des mines. Entre 2006 et 2010, il est noté une alarmante dégradation du marché du travail, marquée par une augmentation du chômage et du sous-emploi et, surtout, une explosion du secteur informel de subsistance, un effondrement du pouvoir d'achat des travailleurs et un creusement sensible des inégalités. Les résultats obtenus en matière de réduction de la pauvreté au cours des dernières années ont ainsi été effacés et même inversés.

En 2013, Madagascar se place au 151ème rang sur 187 pays pour l'Indice de Développement Humain (IDH) (66), au 118ème selon Transparency International et au 142ème selon Doing Business. Le Produit Intérieur Brut (PIB) a reculé de -3,7% en 2009, une stagnation en 2010, une très légère reprise en 2011 (1,9 %) et une reprise en 2012 et 2013 autour de trois pourcent par an. En outre, plus de la moitié de la population malgache vit dans l'extrême pauvreté (56,5 %) mesuré à travers le seuil national (374 941 Ariary) et près des trois quarts (77%), si le seuil est de 1,25 dollars Parité du Pouvoir d'Achat (PPA) de 2005 de la Banque Mondiale.

Il existe une double relation de causalité entre la pauvreté et la sous-nutrition. En effet, la sous-nutrition affecte le développement cognitif des enfants, les capacités d'apprentissage et leurs performances scolaires et leur productivité à l'âge adulte. Par ailleurs, il est prouvé que les adultes ayant souffert de sous-nutrition dans leur enfance sont plus à risque de développer des maladies chroniques. A l'échelle d'un pays, l'ensemble de ces effets de sous-nutrition peuvent entraîner des pertes économiques équivalents à deux pourcent voire trois pourcent du produit intérieur brut.

### *Contexte sanitaire*

L'organisation du système de santé se fait sur quatre niveaux :

- le niveau central en charge de la coordination générale du secteur santé, des orientations politiques et stratégiques, de la définition des normes et standards ;
- le niveau intermédiaire ou régional, représentant du ministère au niveau régional et sous le rattachement direct du Secrétariat Général, la Direction Régionale de Santé Publique (DRSP) a pour mission de «planifier, conduire, suivre et évaluer» la mise en œuvre des programmes d'intérêt national au niveau des districts sanitaires de la région sanitaire ;



- le niveau périphérique ou district, représenté par le Service de District de la Santé Publique (SDSP) dont la mission consiste à coordonner et à appuyer les formations sanitaires de base et de première référence dans l'offre des services de santé. Ce niveau constitue la pierre angulaire du système de santé et doit disposer d'une autonomie de décision et financière ;
- le niveau communautaire participant dans la promotion de la santé et dans le fonctionnement et la gestion des structures sanitaires de base.

L'organisation des soins fait appel à trois échelons :

- Le premier échelon, se trouvant au niveau du district sanitaire, est constitué par :
  - ✓ la fourniture de services au niveau communautaire à travers les agents communautaires et les agents de santé en stratégie avancée ;
  - ✓ les formations sanitaires de base pour les premiers contacts et porte d'entrée de l'utilisateur dans le système de santé: Centre de Santé de Base (CSB) Niveau 1 et 2 offrant le Paquet Minimum d'Activités (PMA);
- Le deuxième échelon, constitué par les Centres Hospitaliers de Référence de District (CHRD) sans chirurgie assurant le Paquet Complémentaire d'Activités (PCA) et les CHRD avec chirurgie représentant les hôpitaux de premier recours ou de premier niveau de référence;
- Le troisième échelon, formé par les Centres Hospitaliers de Référence Régionale (CHRR) et les Centres Hospitalier Universitaires (CHU): ce sont les hôpitaux de deuxième recours ou de deuxième référence.

### ***Résistance aux antibiotiques***

A Madagascar, une étude sur l'évaluation de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier pédiatrique a montré que les prescriptions étaient le plus souvent probabilistes (i.e ne s'appuyant pas sur des résultats de prélèvements bactériologiques) du fait d'un nombre insuffisant de laboratoires de microbiologie et du coût élevé des examens bactériologiques (67). En effet, en pratique pédiatrique dans les PRFI, les diagnostics des syndromes infectieux sévères sont souvent basés uniquement sur des manifestations cliniques et que les médecins diagnostiquent et traitent sans avoir la confirmation de l'agent pathogène (68). Une étude récente réalisée à Madagascar et au Sénégal sur la consommation d'antibiotiques en milieu communautaire chez l'enfant a montré des taux élevés de consommation d'antibiotiques

souvent pour des symptômes suggérant une infection virale (69). Ainsi cet usage inapproprié des antibiotiques pourrait créer des conditions favorables à l'émergence des bactéries résistantes.

Une étude sur les infections nosocomiales en chirurgie et en réanimation dans les hôpitaux d'Antananarivo, Madagascar en 2006-2008 a permis d'observer que 47% des bactéries isolées étaient des entérobactéries, dont 23% étaient résistantes aux céphalosporines de troisième génération (C3G) et 21% produisaient une BLSE (41). Une autre étude réalisée en 2011 sur le portage rectal des BGN résistants aux C3G en milieu hospitalier pédiatrique a estimé un portage de 31% à l'admission ; parmi les patients porteurs des BGN résistants aux C3G, 75% n'avaient aucun antécédent d'hospitalisation, ce qui suggérait une acquisition en milieu communautaire (70). De plus, en 2009, Herindrainy et al ont estimé la prévalence de la colonisation intestinale par des E-BLSE à 10% en milieu communautaire. Cette estimation était alors l'une des plus élevées rapportées en dehors du milieu hospitalier (71).

Ces résultats indiquent que les bactéries multirésistantes (BMR) ne se limitent pas seulement en milieu hospitalier mais circulent également dans les milieux communautaires.

Actuellement, peu de données sont disponibles sur la colonisation par des E-BLSE ainsi que leur origine durant la période néonatale dans les PRFI, en particulier à Madagascar (72-77). L'épidémiologie, le mode d'acquisition, et les facteurs de risque d'acquisition ainsi que les mesures pour contrôler les E-BLSE sont peu étudiés chez l'enfant (74) et en particulier le nouveau-né. Cependant, quelques études rapportent des prévalences de colonisation par d'E-BLSE élevées aussi bien en milieu hospitalier (néonatal et pédiatrique) (72, 78) qu'en milieu communautaire chez des enfants âgés de 1 à 6 ans (40, 79). Globalement, les E-BLSE restent insuffisamment étudiés sur le continent africain (40, 72, 73).

Enfin, la plupart des études sur les infections bactériennes néonatales sévères, les bactéries responsables et leur sensibilité aux antibiotiques ont été essentiellement conduites en milieu hospitalier et en particulier dans les unités de soins intensifs néonataux (81-83). Dans ces études la part de la transmission nosocomiale est donc importante et le profil des bactéries responsables, en particulier les entérobactéries en est le reflet (34). Cependant, l'accès aux soins de santé des populations dans les PRFI et en particulier à l'hôpital est limité pour diverses raisons (géographiques, financières, culturelles,...) (67). Ainsi, de nombreuses infections néonatales pourraient ne pas être prises en charge en milieu hospitalier et donc

diagnostiquées ce d'autant qu'elles peuvent survenir très rapidement après la naissance et que l'accouchement a souvent lieu à domicile.

Pour toutes ces raisons, l'incidence des infections bactériennes néonatales résistantes ou non aux antibiotiques dans les PRFI est mal connue (12, 19, 33, 71).

Les bactéries qui vont coloniser l'intestin d'un nouveau-né proviennent de différentes sources telles que les contacts maternels (microbiote vaginal, microbiote rectal, microbiote de la peau et lait maternel) (80) et familial, l'environnement aussi bien hospitalier que communautaire. Le portage maternel d'E-BLSE est susceptible de jouer un rôle important dans la colonisation et/ou l'infection des nouveau-nés au cours de la première semaine de vie (81, 82). Cependant, le rôle de l'exposition nosocomiale, communautaire ou materno-infantile dans l'acquisition d'E-BLSE chez le nouveau-né fait l'objet de peu d'étude jusqu'à présent. La majorité des études disponibles sur l'acquisition d'E-BLSE sont réalisées dans des milieux hospitaliers et les plus souvent, ce sont des études transversales (83-86).

### ***2.3 Objectifs du travail***

Le présent travail de recherche a pour but d'étudier la transmission mère-enfant d'E-BLSE dans un pays à faibles ressources. Pour ce faire, notre travail comportait trois objectifs principaux:

1. Estimer la prévalence de la colonisation par E-BLSE chez les femmes enceintes en milieu communautaire à Madagascar et explorer les facteurs associés.
2. Estimer l'incidence de la colonisation rectale par d'E-BLSE (première acquisition) chez les nouveau-nés et explorer les facteurs de risque.
3. Estimer l'incidence infections néonatales sensibles ou résistantes aux antibiotiques.

Pour répondre à ces objectifs, trois études ont été réalisées dans le cadre du programme "Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low-income countries" (BIRDY) à Madagascar (description du programme Chap. 3.2).

Les méthodes et résultats de ces trois différentes études sont présentés sous forme d'article publié ou en cours de rédaction dans le chapitre résultats de ce manuscrit (Article 1, Article 2 et Article 3).

### 3 POPULATION ET METHODES

#### ***3.1 Organisation générale du travail***

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre du programme BIRDY qui est un projet de recherche multicentrique financé par la Direction de la Coopération Internationale de Monaco à Madagascar. Initié depuis septembre 2012 à Madagascar et depuis 2014 au Cambodge et Sénégal, ce programme est coordonné à l'échelle internationale par l'équipe de l'Unité de Pharmaco-épidémiologie des Maladies Infectieuses de l'Institut Pasteur à Paris : Didier Guillemot, Elisabeth Delarocque-Astagneau, Bich-Tram Huynh, Michael Padget, avec l'appui de Maud Seguy et Fanny Cherblanc, Division Internationale.

Le travail sur le terrain, à savoir le recueil de données, la collaboration avec l'ensemble des partenaires, agents communautaires, a été assuré par des sages-femmes et infirmier (Aina, Narindra, Domoina, Nierie, Eudoxie, Vololona, Eugénie, Marco), des travailleurs sociaux (Tanjona, Faniry, Mirindra, Hérald, Andry, Toky, Ravaka), des enquêteurs (Fenitra, Elie, Andrina, Rivo) et des chauffeurs (Mamy, Vonjy, Eric, Rodin). La supervision du travail sur le terrain a été assurée par des médecins (Tanjona Rahelirivao, Miora Rakotobe, Feno Herisoa, Feno Rakotoarimanana, Mino Andriambololona, Heritiana). Patrice Piola s'occupait de la coordination épidémiologique tandis que la coordination bactériologique a été assurée par Benoît Garin et Jean-Marc Collard qui a rejoint le projet en 2014. Des équipes de laboratoire de l'Institut Pasteur de Madagascar étaient impliquées dans ce projet (Frédérique Randrianirina, Elisoa Ratsima, Noah Rabenandrasana). La gestion des bases de données a été assurée par Hasina, Dimitri et Lydos. Mlle Myriam Landau, infirmière et Volontaire Internationale de Monaco a rejoint le programme BIRDY à Madagascar en juillet 2016.

J'ai assuré la coordination « terrain » du programme. J'ai été impliqué dans le choix des sites d'études, la finalisation et l'adaptation du protocole au contexte local, l'identification des futurs collaborateurs du projet, l'élaboration des questionnaires et le data management, la préparation et le suivi du budget, la soumission du protocole et des modifications au Comité National d'Ethique Malagasy.

J'ai participé au recrutement des équipes de terrain. J'ai élaboré les outils (Standard Operating Procedures) nécessaires pour la réalisation pratique du projet avec l'aide de l'équipe de coordination du programme BIRDY à Paris. J'ai assuré la formation de l'équipe et dirigé

l'équipe BIRDY pour les séances de formation des partenaires sur le terrain (médecins cliniciens, sages-femmes, matrones, agents communautaires) avant le démarrage du projet.

J'ai préparé et envoyé des rapports mensuels des inclusions et des événements cliniques graves du projet à l'équipe de coordination à Paris.

La première étape de mon projet de thèse qui consistait à estimer la prévalence de portage des E-BLSE chez les femmes enceintes et identifier les facteurs de risque de portage a nécessité une investigation supplémentaire. Réalisée en collaboration avec Fanny Chereau (Mastère Pasteur Cnam). J'ai participé à l'élaboration du questionnaire complémentaire, à la supervision du recueil des données complémentaires ainsi qu'à l'analyse et la rédaction de l'article.

La réalisation de la deuxième étape de mon travail de thèse (cohorte pédiatrique pendant la période néonatale) qui est un projet niché dans le programme BIRDY a nécessité l'élaboration d'un protocole spécifique. J'ai rédigé le protocole, élaboré les questionnaires complémentaires pour ce projet. J'ai créé une base de données sur Access pour les données biologiques et participé à la création d'une base de donnée OpenClinica avec le data manager du programme BIRDY pour les données épidémiologiques et réalisé l'analyse et la rédaction de l'article.

## **3.2 Programme BIRDY**

### **3.2.1 Objectifs**

Objectif principal : Estimer l'incidence des infections bactériennes résistantes aux antibiotiques : infection néonatale (<28 jours de vie), infections du nourrisson et de l'enfant.

Objectifs secondaires :

- Estimer l'incidence des infections néonatales bactériennes (sensibles ou résistantes),
- Caractériser l'étiologie bactérienne et la sévérité des infections néonatales dans les pays à faibles revenus,
- Etudier la transmission verticale des bactéries multirésistantes (part des infections à BMR issues de la mère versus issues de l'environnement/entourage),
- Analyser les conséquences médicales et économiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques notamment au regard des traitements disponibles et des recommandations thérapeutiques.

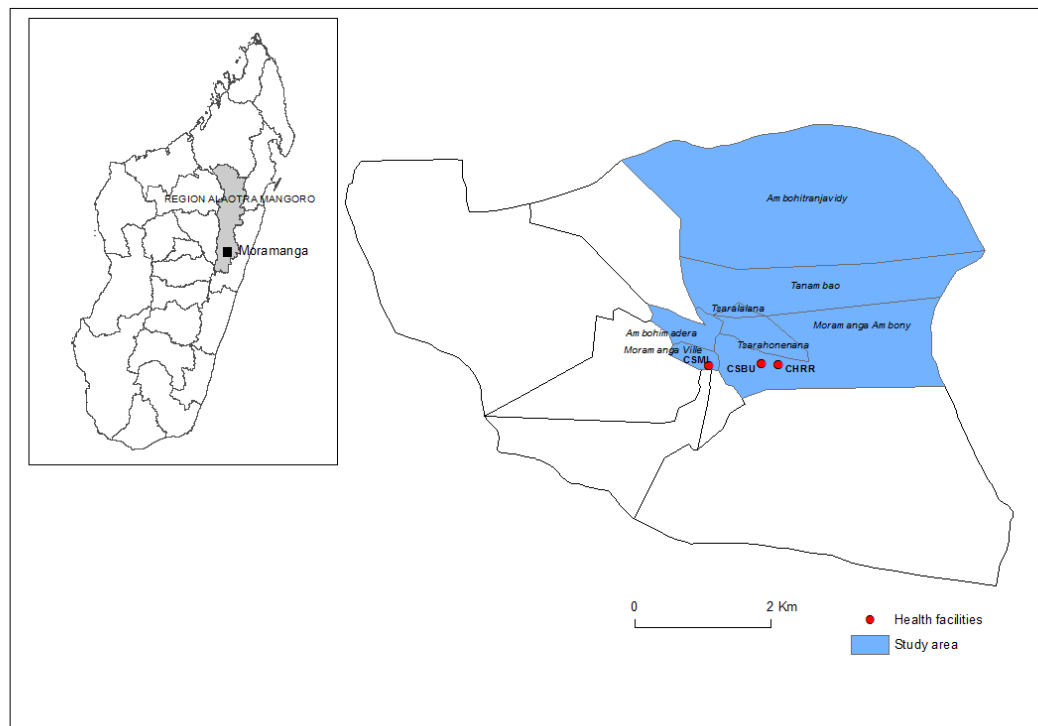
### 3.2.2 Méthodes

Le programme BIRDY a été mené sur deux sites (Urbain et Rural). Le choix des sites a été fait parce que le mode de vie et l'accès aux soins entre les populations urbaine et rurale sont différents. Nous avons tenu compte également des niveaux socioéconomiques (bas/moyen/élevé) de la population pour la sélection des quartiers dans ces sites..

Pour le site rural, Moramanga a été choisi pour des raisons de faisabilité parce que l'IPM y a déjà développé des activités de recherche et possède des données de recensement de la population.

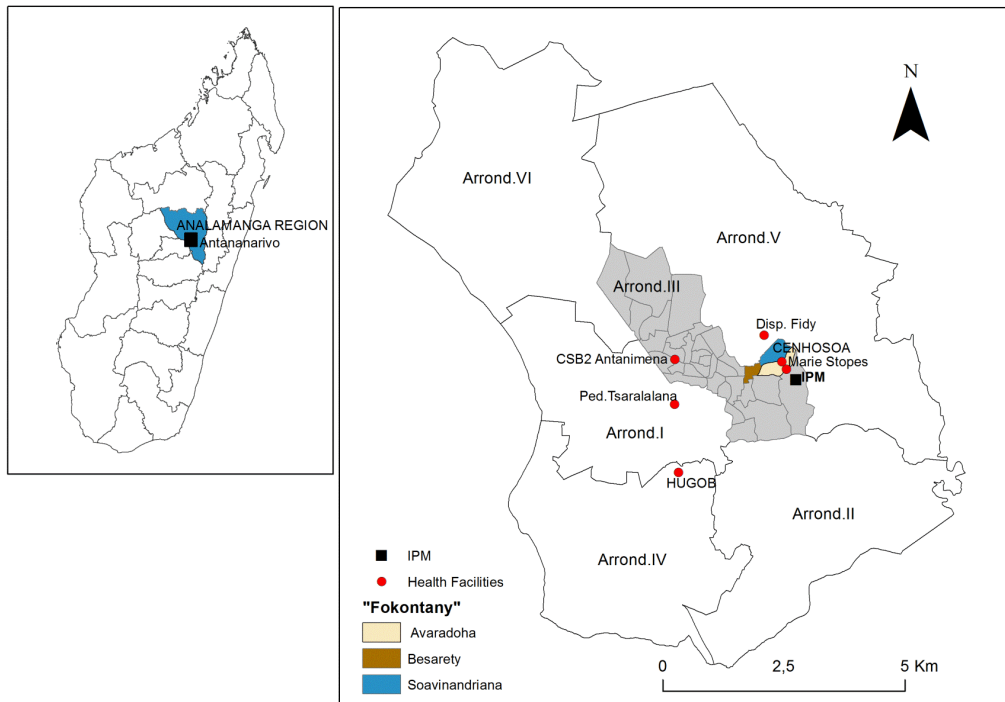
Pour le site urbain, Antananarivo a été choisi pour des raisons de faisabilité également parce que les 3 quartiers d'étude sont à proximité de l'IPM.

- MORAMANGA (milieu rural) : 6 quartiers (Ambohimadera, Ambohitranjavidy, Moramanga ville, Tanambao, Tsarahonenana et Tsaralalana) du district de Moramanga à 115 km d'Antananarivo (Figure7).



**Figure 7: Site d'étude à Moramanga (Milieu rural).**

- ANTANANARIVO (milieu urbain) : trois quartiers du 3ème arrondissement de la Commune Urbaine d'Antananarivo (Figure 8) proches de l'Institut Pasteur de Madagascar : Avaradoha, Besarety, Soavinandriana.

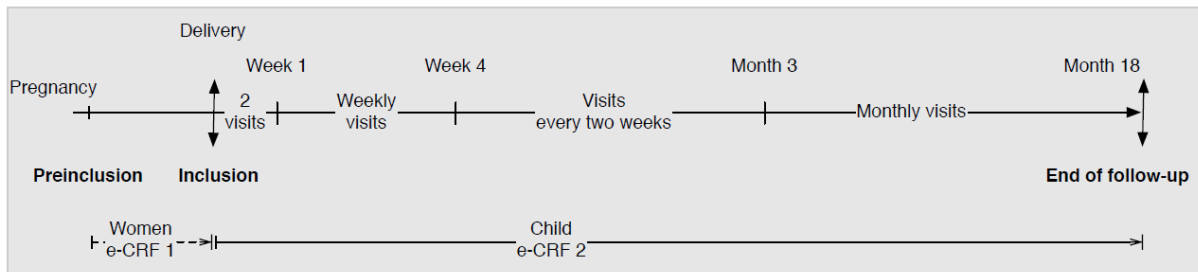


**Figure 8: Site d'étude à Antananarivo (Milieu urbain).**

Le programme BIRDY est une cohorte prospective multicentrique de nouveau-nés suivis jusqu'à l'âge de 18 mois. Le recrutement des nouveau-nés se fait à deux moments : au moment de l'accouchement ou en amont de l'accouchement lors d'une phase appelée pré-inclusion (3ème trimestre de la grossesse). Ces deux moments de recrutement ont été faits ainsi qu'une confrontation mensuelle des données de naissances du programme BIRDY au registre de naissances officiel de la Mairie afin d'assurer l'exhaustivité d'inclusion des nouveau-nés dans les zones d'études. A l'inclusion, les données épidémiologiques ainsi que les caractéristiques sociodémographiques sont recueillies à l'aide des questionnaires "Q1" et "Q2" standardisés administrés aux mères par un enquêteur après information et consentement de participation (Annexe 1). Un prélèvement rectal est effectué chez la mère au moment de l'accouchement pour détecter le portage des entérobactéries productrices de BLSE. Par la suite, les enfants sont suivis dès leur naissance sur les 18 premiers mois de vie, de manière passive et active. Le suivi passif consiste à demander à la mère de contacter le médecin d'études cliniques du programme BIRDY à tout épisode fébrile de l'enfant ou en présence de

critères évoquant une infection (critères définis dans l'Annexe 2 « Algorithme adapté des recommandations de prise en charge OMS »).

En cas de suspicion d'infection néonatale constaté par les enquêteurs du programme BIRDY lors des visites systématiques, le nouveau-né a été examiné par un médecin qui a recherché la présence des facteurs de risque d'infection (Annexe 2).



**Figure 9: La fréquence des visites de suivi des enfants BIRDY.**

Une fiche d'information décrivant ces critères a préalablement été remise et expliquée à la mère. Un suivi actif rapproché a été également mis en place notamment pour minimiser le nombre d'infections non identifiées et non caractérisées. Pendant la première semaine de vie, Deux visites à domicile ont été programmées : la première au maximum dans les trois jours suivant l'accouchement. Durant cette visite initiale, l'enquêteur réalise sur le nouveau-né un score de Ballard. Il s'agit d'un examen clinique non-invasif du nouveau-né évaluant des critères de maturité physiques et neurologiques permettant d'estimer l'âge gestationnel (Annexe 3). Ensuite le rythme des visites systématiques est d'une par semaine durant le 1er mois de vie, puis de 2 fois par mois jusqu'à 3 mois puis une fois par mois de 3 à 18 mois (Figure 9). Ces visites ont été assurées par les enquêteurs et ont permis de rapporter la survenue d'un épisode infectieux qui n'aurait pas été identifié, à l'aide des questionnaires "Q3" lors d'une évaluation médicale et "Q4" lors d'une visite systématique à domicile, de détecter l'existence d'une éventuelle infection au moment de la visite (selon les critères définis dans l'algorithme), de rappeler à la mère l'importance de poursuivre la participation de son enfant dans la cohorte et de donner des informations utiles pour le suivi de l'enfant ( Annexe 4). L'enfant a été également pesé et mesuré (taille, périmètre brachial et périmètre céphalique). Si pour des raisons diverses, le suivi de l'enfant n'a pas pu se faire jusqu'à 18 mois, un questionnaire "Q5" est enregistré par les enquêteurs du programme BIRDY (Annexe 5).

En cas d'hospitalisation, un questionnaire "Q6" est administré par les médecins cliniciens tous 48h pour une réévaluation de l'état de santé de l'enfant (Annexe 6).



## 4 RESULTATS

### **4.1 ARTICLE 1: Colonization of Extended-Spectrum-Beta-Lactamases and NDM-1-Producing Enterobacteriaceae among Pregnant Women in the Community in a Low-Income Country: a Potential Reservoir for Transmission of Multiresistant Enterobacteriaceae to Neonates**

#### 4.1.1 Problématique

Les infections bactériennes sévères sont responsables de la majorité des décès de la période néonatale dans les PRFI (8, 17). Ces infections bactériennes néonatales sévères sont difficiles à diagnostiquer car les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques et difficiles à différencier de celles d'étiologies non infectieuses (13); des examens bactériologiques sont donc nécessaires pour confirmer l'infection mais ils ne sont pas toujours disponibles ou peu fiable dans les PRFI (14). Parmi les bactéries les plus souvent responsables de sepsis néonatal dans les PRFI, les entérobactéries sont les plus fréquemment isolées (8, 19). La production de BLSE est le principal mécanisme de résistance contre les céphalosporines chez les entérobactéries, la variante CTX-M, plus particulièrement CTX-M15 étant la plus fréquente (42, 87). Dans les PRFI où la septicémie néonatale causée par les E-BLSE peut être associée à des taux de mortalité plus élevés (88), les mères colonisées pourraient représenter une source de transmission chez les nouveau-nés.

Tous ces éléments justifient de documenter la colonisation par des E-BLSE chez les femmes enceintes à Madagascar, ainsi que les facteurs favorisant cette colonisation.

#### 4.1.2 Méthodes

##### *Cadre et population de l'étude*

Il s'agit d'une étude transversale dont la population d'étude est l'ensemble des mères qui ont accouché entre le juin 2013 et mars 2014 dans le cadre du programme BIRDY.

Toutes les femmes enceintes vivant dans les zones d'étude ont été identifiées par des enquêteurs du programme BIRDY en étroite collaboration avec les agents communautaires responsables des quartiers dans les zones d'études. L'inclusion était réalisée après l'information éclairée faite par les enquêteurs et la signature du consentement éclairé par les femmes enceintes. Un échantillon de selles a été prélevé au moment de l'accouchement pour la détection d'E-BLSE.

Entre les mois de juin 2013 et mars 2014, 356 femmes ont accouché et ont été incluses dans la présente étude. L'étude des facteurs de risque a été effectuée sur un sous-échantillon de 231

femmes qui ont accouché pendant une période de 6 mois (de juin 2013 à septembre 2013 et de janvier 2014 à mars 2014).

Un questionnaire complémentaire aux questionnaires du programme BIRDY (Annexe 7) a été élaboré pour ce projet afin de recueillir des informations concernant les facteurs de risques potentiels de colonisation par d'E-BLSE.

Ce questionnaire complémentaire a été administré dans un délai maximum de 5 semaines après l'accouchement. Il comportait plusieurs modules permettant de décrire un ensemble de données concernant des facteurs de risques présumés associés à la colonisation par d'E-BLSE chez les femmes enceintes et qui n'étaient pas ou pas assez couverts par les questionnaires du programme BIRDY.

Notamment, la consommation d'antibiotiques durant les 12 mois précédents l'accouchement a pu être affinée grâce à ce questionnaire complémentaire. Celui-ci a permis de préciser la date de l'antibiothérapie, le nom de la molécule consommée, le prescripteur de l'ordonnance (si pertinent), le lieu d'achat, la compliance (définie comme l'adéquation entre la durée de prise prescrite et la durée de prise effective). En cas d'absence d'ordonnance ou de facture d'achat mentionnant la date, un calendrier spécifique adapté aux célébrations malgaches et aux événements familiaux personnels a été utilisé afin d'identifier les dates des antibiothérapies (Annexe 8). Si la mère ne pouvait pas fournir une ordonnance ou facture permettant d'identifier le nom de la molécule ou bien le nom commercial, il lui était demandé d'identifier ce dernier à l'aide d'un visuel des plaquettes et comprimés d'antibiotiques les plus courants à Madagascar (Annexe 9). Les questions portaient également sur la fréquentation de structures de soins, la notion d'hospitalisation dans l'entourage, les consommations alimentaires ou le contact avec des animaux.

### ***Méthodes microbiologiques***

Les selles fraîches ont étéensemencées sur un milieu Drigalski additionnée de 3 mg / litre de ceftriaxone au Centre de Biologie Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar. Les isolats ont été incubés pendant 24 à 48 h à 37 ° C. Tout type d'oxydase et de colonies à Gram négative ont été identifiés sur API 20E (bioMérieux, Marcy l'Etoile France).

Le test de sensibilité aux antibiotiques a été déterminé par la méthode de diffusion sur milieu Mueller-Hinton (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) selon les recommandations du Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM). Les diamètres d'inhibition ont été lus sur l'appareil ADAGIO (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France). La production de BLSE a été confirmée par test la synergie à double disque.

Les Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) de carbapénèmes ont été obtenues par Etest (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). L'ADN génomique a été extrait avec le kit de purification d'ADN génomique GeneJET (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Les gènes TEM (68), SHV (89) et CTX-M bêta-lactamase (57) ont été sélectionnés par PCR. Pour les isolats producteurs de BLSE également résistants à la céfoxitine, on a déterminé la présence de gènes AmpC (87) et CMY-2 (90). Les isolats producteurs de BLSE montrant une susceptibilité réduite aux carbapénèmes ont été criblés pour les gènes OXA-48 (58), KPC (91) et NDM-1 (92). Tous les NDM-1 positifs et la moitié des produits de PCR CTX-M positifs ont été séquencés (Cogenics). Pour les résultats de PCR CTX-M-négatifs, les produits de PCR SHV et TEM ont été séquencés.

### *Analyse statistique*

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de Stata12 (Stata Corp., College Station, TX). Une régression logistique univariée a été faite pour identifier les facteurs associés à la colonisation d'E-BLSE. La force de l'association entre chaque exposition et le statut de colonisation par l'E-BLSE est donnée par un Odds ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95% (IC95%) estimés par régression logistique univariée et le seuil de significativité statistique a été fixé à une valeur de  $p < 0,05$ . Les variables explicatives associées en univariée à la colonisation par d'E-BLSE à un seuil  $p \leq 0.20$  ont été introduites dans une analyse multivariée par régression logistique. En cas de variables corrélées, la variable la plus pertinente a été conservée pour être introduite dans l'analyse multivariée. Le site a aussi été pris en compte dans l'analyse. Une approche manuelle pas à pas descendante a été adoptée afin d'obtenir un modèle final. A chaque étape était retirée du modèle la variable ayant la valeur p la plus élevée au test de Wald. L'analyse de l'adéquation du modèle final aux données a été réalisée par le test de Hosmer et Lemershow.

### 4.1.3 Résultats

#### *Caractéristiques sociodémographiques*

Parmi les 356 femmes incluses, 149 femmes (41.8%) vivaient en milieu urbain à Antananarivo et 207 femmes (58.2%) vivaient en milieu rural à Moramanga. La moyenne d'âge de ces femmes était de 26 ans. Concernant le niveau scolaire, 27.5% des femmes enceintes n'ont pas suivi une scolarité au-delà du primaire tandis que 20.8 % d'entre elles ont au moins obtenu leur baccalauréat. Presque trois quart (73.9%) des femmes ont accès à l'électricité. Enfin, la majorité de ces femmes (338 soit 94.9%) vit en couple (mariée ou union libre) (Tableau 2).

**Tableau 2: Description de la population de l'étude.**

<b>Variables</b>	<b>Effectif</b>
<b>Site (n, %)*</b>	
Antananarivo	149 (41.8)
Moramanga	207 (58.2)
<b>Age (année) (m, ET)*</b>	26 (21 ; 32)
<b>Parité (m, ET)</b>	1 ( 0 , 2)
<b>Situation matrimoniale (n, %)</b>	
Célibataire, divorcée, ou veuve	18 (5.1)
Mariée ou union libre	338 (94.9)
<b>Scolarité (n, %)</b>	
Absent ou primaire	98 (27.5)
Secondaire partiel	184 (51.7)
Baccalauréat ou études supérieures	74 (20.8)
<b>Electricité (n, %)</b>	
Oui	263 (73.9)
Non	93 (26.1)

\*Le nombre total des participants était 356. Les données sont présentées en médiane (Ecart Type) ou nombre (%)

Parmi les 356 femmes enceintes incluses dans la présente étude, 239 (67.1%) étaient sans emploi et seulement 14 (3.9%) avaient un emploi de bureau ou de cadre supérieur dont la majorité (11/14 ; 78.6%) vivaient à Antananarivo (milieu urbain) ( $p < 0.001$ ). Le nombre moyen de personnes vivant sous le même toit que les femmes enceintes était de 4.4 et ne différait pas entre site urbain et site rural ( $p = 0.4$ ), avec en moyenne 1.5 [IC à 95%: 1.4-1.6] pièce pour dormir. (Tableau 3).

**Tableau 3: Description de l'environnement de la femme enceinte.**

	Sites d'étude		p
	Antananarivo (Urbain) N=149 (41.8%)	Moramanga (rural) N=207 (58.2%)	
<b>Profession</b>			<b>&lt;0.001</b>
Sans emploi	83 (34.7)	156 (65.3)	
Emploi manuel	55 (53.4)	48 (46.6)	
Emploi de bureau	11 (78.6)	3 (21.4)	
<b>Personnes vivant à domicile</b>			<b>0.4</b>
Médiane (ET)	4.5 (2.6 ; 6.4)	4.3 (2.3 ; 6.3)	
<b>Pièces pour dormir</b>			<b>0.1</b>
Médiane (ET)	1.4 (0.7)	1.6 (0.8)	
<b>Fumeurs actifs</b>			<b>0.3</b>
Oui	7 (4.7)	6 (2.9)	
Non	142 (95.3)	201 (97.1)	
<b>Fumeurs passifs</b>			<b>0.2</b>
Oui	72 (48.3)	85 (41.1)	
Non	77 (51.7)	122 (58.9)	

Le suivi de grossesse des femmes incluses dans le site urbain (à Antananarivo) avait été assuré, pour la majorité, par des sages-femmes (51.7%) et médecins (43.0%). Tandis que dans le site rural (à Moramanga), le suivi avait été assuré par des sages-femmes (86.0%), infirmier(ère)s (8.7%) et matrones (3.4%). Une seule femme a été suivie par un médecin durant sa grossesse à Moramanga.

Presque toutes les femmes ont bénéficié d'un suivi médicalisé de leur grossesse puisque seulement 2.5% n'ont pas été suivies durant leur grossesse et 2.0% ont été suivies par des matrones. Toutefois, seules 52.5% d'entre elles ont accouché au sein d'une structure médicalisée (hôpital, maternité ou clinique privée) contre 47.5% hors structure médicalisée (c'est-à-dire au domicile familial, au domicile de la matrone ou au domicile de la sage-femme). Le lieu d'accouchement différait selon le site urbain ou rural. En effet, 63% de femmes ont accouché au sein d'une structure médicalisée à Antananarivo contre 37% à Moramanga (p=0.001).

### ***Consommation d'antibiotique***

Parmi les 231 femmes enceintes auxquelles le questionnaire complémentaire a été administré, 79 (34.2%) ont rapporté avoir consommé des antibiotiques au cours de l'année précédente parmi lesquelles 22 avaient reçu plus d'un antibiotique. La plupart des antibiotiques appartenaient à la famille bêtalactamine (79.4%). Trente-six femmes enceintes ont été

colonisé par d'E-BLSE (27 *E. coli*, 4 *Klebsiella spp.*, 4 *Enterobacter cloacae*, 1 *Morganella morganii*).

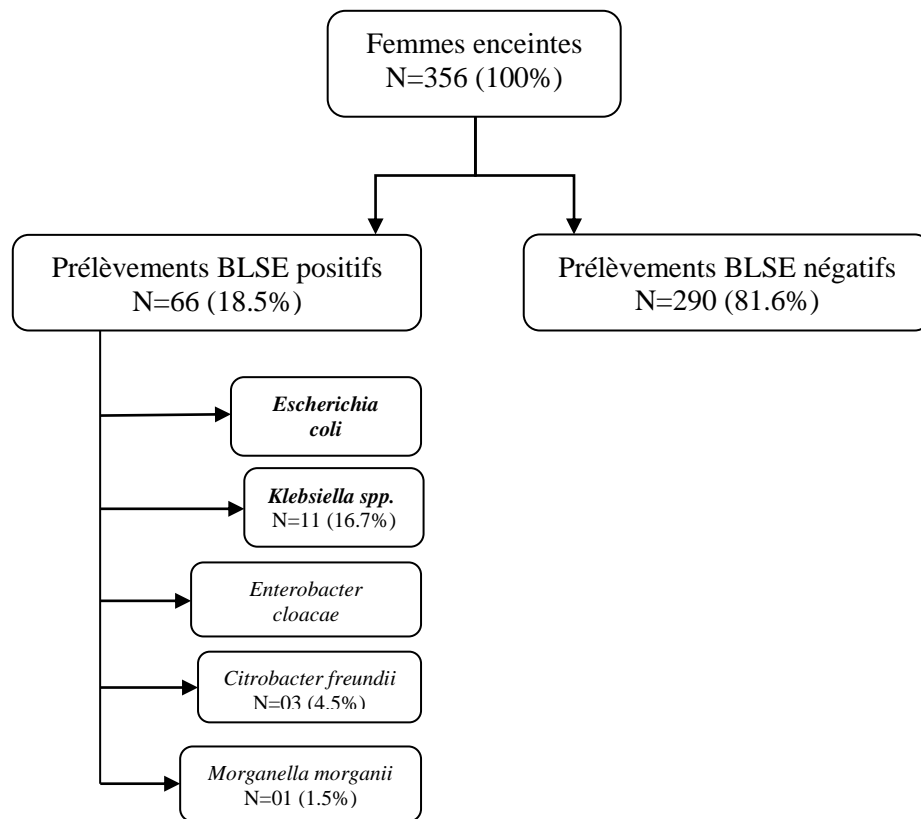
### ***Colonisation maternelle par des E-BLSE***

Parmi les 356 femmes enceintes incluses, 66 ont été colonisés par des E-BLSE, représentant ainsi une prévalence de 18.5% (IC à 95%: 14.5% - 22.6%). Cette prévalence ne différait pas significativement entre le site urbain, Antananarivo) (22.1%) et le site rural, Moramanga (15.9%) ( $P = 0.14$ ). La prévalence était significativement différentes entre les 3 périodes, 9.6% entre Juin et Septembre 2013, 25.4% entre Octobre et Décembre 2013, et 25.6% entre Janvier et Mars 2014 ( $p = 0.001$ ) (Tableau 4).

**Tableau 4 : Colonisation des E-BLSE chez les femmes enceintes.**

Variables	N(%) de portage d'E-BLSE		p
	Positif (n=66)	Négatif (n=290)	
<b>Site</b>			
Antananarivo	33 (22.1)	116 (77.9)	0.14
Moramanga	33 (15.9)	174 (84.1)	
<b>Période d'accouchement</b>			
Juin et septembre 2013	19 ( 9.6)	176 (90.4)	<b>0.001</b>
Octobre décembre 2013	32 (25.4)	93 (74.6)	
Janvier et mars 2014	9 (25.6)	27 (74.4)	

Les 66 E-BLSE isolées étaient *Escherichia coli* (n=46), *Klebsiella spp.* (n=11), *Enterobacter cloacae* (n=5), *Citrobacter freundii* (n=3), et *Morganella morganii* (n=1) (Figure 10).



**Figure 10 : La fréquence des souches d'E-BLSE isolées chez les femmes enceintes entre Juin 2013 et Mars 2014 à Madagascar.**

Quarante-cinq isolats portaient un gène de résistance CTX-M, 15 portaient le gène SHV et CTX-M, et 2 portaient le gène SHV. Tous les gènes séquencés étaient des SHV-12, CTX-M-15 et entérobactérie TEM-1 non productrice de BLSE. La résistance au Céfoxitine était associée au gène de résistance AmpC pour les 4 de ces 62 isolats des entérobactéries productrices de BLSE: 1 isolat d'*Enterobacter cloacae* (DHA), 1 isolat de *Citrobacter freundii* (CIT, FOX), 1 isolat d'*Escherichia coli* (MOX), et 1 isolat de *Morganella morganii* (DHA). Les isolats *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, et *Enterobacter cloacae* portaient un gène de résistance CMY-2 également. AmpC est une céphalosporinase et inductible par les bêtalactamines inductrices (acide clavulanique, cefoxitine et imipénème). Un gène de résistance NDM-1 a été détecté dans une souche *Klebsiella pneumoniae* avec une sensibilité réduite à l'Imipenem (CMI 3mg/litre). Dans 4 souches d'*Escherichia coli* productrices de bêta-lactamase, aucun gène de résistance d'E-BLSE et aucune résistance au Céfoxitine ont été détectés. Une forte sensibilité au fosfomycine (97%) et amikacine (100%) a été trouvée tandis que 36% des souches étaient résistantes à la ciprofloxacine.

## ***Facteurs de risque de colonisation maternelle par des E-BLSE***

### **Analyse univariée**

L'analyse des facteurs associés à la colonisation par des E-BLSE a porté sur les femmes ayant répondu au questionnaire complémentaire, soit 231 femmes sur 356. Les caractéristiques des 125 femmes non incluses ne différaient pas significativement de celles de 231 femmes incluses pour l'âge moyen, le niveau scolaire, le statut marital, l'accès à l'électricité, le mode d'approvisionnement en eau, le type de toilettes, l'indice de promiscuité, la personne ayant suivi la grossesse, l'accouchement en structure médicalisée ou la consommation d'antibiotiques. Les facteurs significativement associés ( $p < 0.05$ ) à une colonisation par d'E-BLSE en analyse univariée étaient les suivants: avoir un âge supérieur à 25 ans (OR 2.2 ; IC95% 1.1-4.7), avoir une proche avec antécédent d'hospitalisation (OR 2.3 ; IC95% 1.0-4.9), avoir son baccalauréat ou avoir fait des études supérieures (OR 3.4 ; IC95% 1.2-9.6), avoir un accès privatif à l'eau de boisson (robinet intérieur ou bouteilles) (OR 4.3 ; IC95% 1.5-12.5) et avoir accouché avec un médecin ou sage-femme (OR 3.0 ; IC95% 1.1-8.0) (Tableau 5).

### **Analyse multivariée**

Les variables explicatives ayant une valeur de  $p \leq 0.20$  en analyse univariée ont été retenues pour l'analyse multivariée : le site, la catégorie d'âge, la scolarité, la personne chargée de l'accouchement, le type d'habitat, le type de latrines, l'approvisionnement en eau de boisson ainsi que la cohabitation avec un ancien hospitalisé.

Le modèle final montre que l'accès privatif à l'eau de boisson et vivre dans une maison individuelle sont indépendamment associés à la colonisation par d'E-BLSE avec un OR 3.8 (IC95% 1.2-11.6) et OR 2.2 (IC95% 1.0-4.8) respectivement (ajusté à la période d'accouchement, juin à septembre 2013 ou janvier à mars 2014, et au site d'étude). La consommation d'antibiotique n'était pas significativement associée à la colonisation par des E-BLSE (Tableau 5).



**Tableau 5 : Facteurs associés à la colonisation par des E-BLSE chez les femmes enceintes à Madagascar.**

Variables	N(%) de portage d'E-BLSE		Analyse univariée	Analyse multivariée	p
	Positif (n=36)	Négatif (n=195)	OR (IC à 95%)	aOR <sup>a</sup> (IC à 95%)	
<b>Site</b>					
Antananarivo	20 (55.6)	80 (41.0)	Réf.		
Moramanga	16 (44.4)	115 (59.0)	0.6 (0.3-1.1)		
<b>Age</b>					
≤ 25 ans	13 (36.1)	109 (55.9)	Réf.		
> 25 ans	23 (63.9)	86 (44.1)	2.2 (1.1-4.7)		
<b>Situation matrimoniale</b>					
Célibataire, divorcée, ou veuve	1 (2.8)	6 (3.1)	Réf.		
Mariée ou union libre	35 (97.2)	189 (96.9)	1.1 (0.1-9.5)		
<b>Scolarité</b>					
Absent ou primaire	6 (16.7)	59 (30.3)	Réf.		
Secondaire partiel	17 (47.2)	98 (50.3)	1.7 (0.6-4.6)		
Baccalauréat ou études supérieures	13 (36.1)	38 (19.5)	3.4 (1.2-9.6)		
<b>Electricité</b>					
Oui	28 (77.3)	141 (72.3)	Réf.		
Non	8 (22.2)	54 (27.7)	0.7 (0.3-1.7)		
<b>Personne chargée de l'accouchement</b>					
Personne non qualifiée <sup>b</sup>	5 (13.9)	62 (32.3)	Réf.		
Personne qualifiée <sup>c</sup>	31 (86.1)	130 (67.7)	3.0 (1.1-8.0)		
<b>Type d'habitat</b>					
Cohabitation avec plusieurs ménages	16 (44.4)	64 (32.8)	Réf.	Réf.	0.06
Maison individuelle	20 (55.6)	131 (67.2)	1.6 (0.8-3.4)	2.2 (1.0-4.8)	
<b>Approvisionnement en eau de boisson</b>					
Robinet public	16 (44.4)	118 (60.5)	Réf.	Réf.	
Puits, source	13 (36.1)	65 (33.3)	1.5 (0.7-3.3)	2.2 (0.8-6.2)	
Robinet intérieur	7 (19.5)	12 (6.2)	4.3 (1.5-12.5)	3.8 (1.2-11.6)	
<b>Latrines</b>					
Toilettes publics	24 (66.7)	156 (80.0)	Réf.		
Toilettes à usage privatif	12 (33.3)	39 (20.0)	2.0 (0.9-4.3)		
<b>Possession d'animaux de basse-cour</b>					
Non	27 (75.0)	144 (73.8)	Réf.		
Oui	9 (25.0)	51 (26.1)	0.9 (0.4-2.1)		
<b>Consommation de poulet</b>					
<1 fois/semaine	24 (66.7)	130 (66.7)	Réf.		
≥1 fois/semaine	12 (33.3)	65 (33.3)	1 (0.5-2.1)		
<b>Antécédents d'hospitalisation (&lt; 1 an)</b>					
Non	34 (94.4)	187 (95.9)	Réf.		
Oui	2 (5.6)	8 (4.1)	1.4 (0.3-6.8)		
<b>Cohabitation avec un ancien hospitalisé</b>					
Non	23 (63.9)	156 (80.0)	Réf.		
Oui	13 (36.1)	39 (20.0)	2.3 (1.0-4.9)		
<b>Antécédents de prise d'antibiotique (&lt;1an)</b>					
Non	22 (61.1)	130 (66.7)	Réf.		
Oui	14 (38.9)	65 (33.3)	1.3 (0.6-2.6)		

#### Antécédents de prise d'antibiotique (<3mois)

Non	29 (80.6)	165 (84.6)	Réf.
Oui	7 (19.4)	30 (15.4)	1.3 (0.5-3.3)

Réf., référence.

<sup>a</sup>Odds Ratio ajusté à la période d'accouchement, juin à septembre 2013 ou janvier 2013 à mars 2014, et au site d'étude

<sup>b</sup>Incluant matrones, infirmier(e)s ou absence.

<sup>c</sup>Incluant médecins et sage-femmes.

#### 4.1.4 Discussion

Les objectifs de cette étude étaient d'estimer la prévalence de la colonisation digestive par des E-BLSE en milieu communautaire chez les femmes enceintes et d'étudier les facteurs de risques associés à cette colonisation. Première enquête réalisée à Madagascar sur la colonisation digestive par des E-BLSE en milieu communautaire chez les femmes enceintes, ce travail révèle la présence d'un important réservoir d'E-BLSE dans la communauté. Les résultats obtenus montrent en effet une prévalence globale de colonisation par des E-BLSE de 18.5% (IC 95% 14.5-22.6) parmi les femmes enceintes dans les zones géographiques de l'étude.. Cette prévalence est proche de celles estimée à 15% en 2013 en Tanzanie (93) et en Inde (15% entre 2007 et 2009) (94). Une étude antérieure, réalisée en milieu communautaire à Madagascar en 2009 estimée une prévalence de portage d'E-BLSE de 10% dans la population générale (71). Nos résultats suggèrent une augmentation de la prévalence de colonisation, en cohérence avec l'augmentation mondiale de portage d'E-BLSE en milieu communautaire (42). Peu de données sont disponibles sur la prévalence de colonisation d'E-BLSE dans les pays en développement, en particulier chez les femmes enceintes, malgré le risque de transmission des mères aux nouveau-nés (81, 82, 95).

L'isolement d'une souche de *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémase NDM-1 à Madagascar en milieu communautaire, est très préoccupant. Il est important de noter que la femme colonisée par cette souche n'a signalé aucun contact hospitalier ou antibiothérapie récents. D'ailleurs, très peu des femmes enceintes incluses dans la présente étude (4.3%) avaient un antécédent d'hospitalisation dans les douze derniers mois, ce qui suggère la possibilité d'une transmission communautaire dont le point de départ est probablement l'hôpital. La diffusion de cette souche multirésistante pourrait évoluer sans qu'il soit nécessaire de réensemencer la population à partir du réservoir hospitalier. Cependant, des études (48, 96, 97) ont montré que même en l'absence d'antécédent d'hospitalisation au cours de trois, six, ou même douze derniers mois; on ne peut pas garantir que les souches d'E-BLSE isolées soient des « souches communautaires » au sens strict.

Quant aux espèces bactériennes isolées, nos résultats ont montré une prédominance d'*Escherichia coli* (69.7%) suivi de *Klebsiella spp.* (16.7%). L'espèce *Escherichia coli*, principale responsable des infections des voies urinaires, est la bactérie la plus fréquemment isolée en milieu communautaire tandis que *Klebsiella pneumoniae* causant des infections des voies respiratoires ou intra-abdominales se rencontre en général à l'hôpital.

La colonisation intestinale des bactéries largement répandues dans la communauté peut être le point de départ d'infections nosocomiales. En effet, une étude réalisée par Lipsitch et *al.* a montré que la diminution de la sensibilité des bactéries qui circule dans la communauté constitue un obstacle à la lutte contre les bactéries résistantes dans les hôpitaux (98). L'augmentation de la prévalence de colonisation dans la communauté augmente le risque que d'autres individus deviennent porteurs via la transmission interhumaine ou via l'environnement. On ne dispose malheureusement pas de données sur la durée du portage asymptomatique ou sur le niveau de diffusion intra-familiale des E-BLSE ; ces données permettraient de mieux comprendre l'épidémiologie de ces bactéries dans la communauté.

L'accès privatif à l'eau de boisson et avoir une maison individuelle sont 2 facteurs indépendamment associés à la colonisation par d'E-BLSE. Ces conditions reflètent un niveau socioéconomique plus élevé dans une population défavorisée et peuvent être en corrélation avec un accès plus fréquent aux services de soins de santé ou une consommation plus élevée d'antibiotiques (94). Cependant, nous n'avons trouvé aucune association entre la consommation individuelle d'antibiotiques et la colonisation par des E-BLSE ceci pourrait être expliqué par un manque de puissance de notre étude. De plus, en raison du design transversal de l'étude, l'interprétation des facteurs de risque doit être prudente.

Enfin, nous avons observé une différence de prévalence de colonisation maternelle par E-BLSE selon la période d'accouchement. La période d'octobre à mars correspond à la saison des pluies à Madagascar, qui peut être associée à une augmentation de la diarrhée bactérienne et de la transmission oro-fécale d'E-BLSE.

Cette étude met en évidence une prévalence communautaire significative de colonisation par des E-BLSE chez les femmes enceintes dans un pays en développement et décrit un portage maternel d'une souche de NDM-1, indiquant que les femmes enceintes peuvent représenter une source substantielle de transmission d'*Entérobactérie* multirésistants chez les nouveau-nés.

La principale limite de notre étude est le faible effectif de notre population. Ainsi, l'étude a probablement manqué de la puissance nécessaire pour mettre en évidence le rôle de la

consommation d'antibiotiques dans les 12 mois précédents l'accouchement. Nous n'avons pas non plus pu étudier l'effet de plusieurs traitements par antibiotiques ou les modalités d'usage comme la durée du traitement ou le respect de la durée prescrite.

En conclusion, cette étude en milieu communautaire a permis de mettre en évidence l'existence d'un important réservoir d'E-BLSE chez les femmes enceintes à Madagascar. Nos résultats suggèrent que le risque de colonisation serait plus élevé chez les femmes provenant d'un milieu socio-économiques plus favorable au sein d'une population globalement défavorisée.

# Colonization of Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase- and NDM-1-Producing *Enterobacteriaceae* among Pregnant Women in the Community in a Low-Income Country: a Potential Reservoir for Transmission of Multiresistant *Enterobacteriaceae* to Neonates

Fanny Chereau,<sup>a,b,c</sup> Perlinot Herindrainy,<sup>d</sup> Benoit Garin,<sup>e</sup> Bich-Tram Huynh,<sup>a,b,c</sup> Frederique Randrianirina,<sup>f</sup> Michael Padget,<sup>a,b,c</sup> Patrice Piola,<sup>d</sup> Didier Guillemot,<sup>a,b,c,g</sup> Elisabeth Delarocque-Astagneau<sup>a,b,c</sup>

Inserm UMR 1181, Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases (B2PHI), Paris, France<sup>a</sup>; Institut Pasteur, UMR 1181, B2PHI, Paris, France<sup>b</sup>; University Versailles St-Quentin-en-Yvelines, UMR 1181, Biostatistics, B2PHI, Montigny-le-Bretonneux, France<sup>c</sup>; Epidemiology Unit, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar<sup>d</sup>; Laboratoire de Bactériologie Expérimentale, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar<sup>e</sup>; Centre de Biologie Clinique, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar<sup>f</sup>; AP-HP, Raymond Poincaré Hospital, Garches, France<sup>g</sup>

The spread of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) in low-income countries, where the burden of neonatal sepsis is high, may have a serious impact on neonatal mortality rates. Given the potential for mother-to-child transmission of multiresistant bacteria, this study investigated the ESBL-PE rectal colonization among pregnant women at delivery in the community in Madagascar and estimated a prevalence of 18.5% (95% confidence interval, 14.5% to 22.6%). One strain of *Klebsiella pneumoniae* isolated was also a New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 (NDM-1) producer.

Severe bacterial infections are responsible for a large number of neonatal deaths in low-income countries (LICs) (1, 2), with *Enterobacteriaceae* most frequently isolated in neonatal sepsis (3, 4). The production of plasmid-borne extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBL) is the main mechanism of resistance against expanded-spectrum cephalosporins (ESC) among *Enterobacteriaceae*, with the CTX-M-15 variant being the most common enzyme (5). In LICs, where neonatal sepsis caused by ESBL-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) may be associated with higher fatality rates (6), colonized mothers could represent a source of transmission to neonates. The objectives of this study were to estimate the prevalence of ESBL-PE rectal colonization among pregnant women in Madagascar in an urban area, Antananarivo, and a

semirural area, Moramanga, and to identify associated risk factors.

This study was conducted in the context of an international pediatric cohort, the BIRDY (bacterial infections and antibiotic resistance disease among young children in low-income countries) program, approved by the Ethics Committees of Ministry of Health, Madagascar, and Institut Pasteur, France. All pregnant women living in the study areas were identified by medical or community workers and enrolled after giving written informed consent. A stool sample was taken at delivery for ESBL-PE screening. Among the women enrolled, 356 gave birth between June 2013 and March 2014 and were included in the present study. A risk factor analysis was conducted on a subset of 231 women who delivered during a 6-month period (June to September 2013 and January to March 2014). Sociodemographic characteristics, previous health care exposure, and antibiotic consumption (collected with prescription documents, remaining tablets, or visual aid) were recorded. Fresh stools were plated onto Drigalski agar supplemented with 3 mg/liter of ceftriaxone at the clinical laboratory of Institut Pasteur of Madagascar. Plates were incubated for 24 to 48 h at 37°C. Every oxidase and Gram-negative colony type was

TABLE 1 Characteristics of the participants in Madagascar, 2013 to 2014

Characteristic	Participant data <sup>a</sup>
Study area	
Antananarivo	149 (41.8)
Moramanga	207 (58.2)
Age (yr)	26 (21, 32)
Parity	1 (0, 2)
Marital status	
Single, divorced, or widow	18 (5.1)
Married or consensual union	338 (94.9)
Education	
Absent or primary school	98 (27.5)
Junior school graduate	184 (51.7)
High school or university graduate	74 (20.8)
Electricity access	
Yes	263 (73.9)
No	93 (26.1)

<sup>a</sup> The total no. of participants was 356. Data shown are median (interquartile range) or number (%).

Received 6 January 2015 Returned for modification 25 January 2015

Accepted 28 March 2015

Accepted manuscript posted online 6 April 2015

**Citation** Chereau F, Herindrainy P, Garin B, Huynh B-T, Randrianirina F, Padget M, Piola P, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E. 2015. Colonization of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase- and NDM-1-producing *Enterobacteriaceae* among pregnant women in the community in a low-income country: a potential reservoir for transmission of multiresistant *Enterobacteriaceae* to neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 59:3652–3655. doi:10.1128/AAC.00029-15.

Address correspondence to Fanny Chereau, fanny.chereau@inserm.fr.

F.C. and P.H. contributed equally to this article.

Copyright © 2015, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

doi:10.1128/AAC.00029-15

TABLE 2 Factors associated with ESBL-PE colonization among pregnant women in Madagascar, 2013 to 2014<sup>a</sup>

Factor	No. (%) of women by ESBL status		Univariate analysis <sup>b</sup>		Multivariate analysis	
	Positive (n = 36)	Negative (n = 195)	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Study area						
Antananarivo	20 (55.6)	80 (41.0)	Ref			
Moramanga	16 (44.4)	115 (59.0)	0.6 (0.3–1.1)	0.11		
Age						
≤25 yr	13 (36.1)	109 (55.9)	Ref			
>25 yr	23 (63.9)	86 (44.1)	2.2 (1.1–4.7)	0.03		
Marital status						
Single, divorced, or widow	1 (2.8)	6 (3.1)	Ref			
Married or consensual union	35 (97.2)	189 (96.9)	1.1 (0.1–9.5)	0.9		
Education						
Absent or primary school	6 (16.7)	59 (30.3)	Ref			
Junior school graduate	17 (47.2)	98 (50.3)	1.7 (0.6–4.6)	0.29		
High school or university graduate	13 (36.1)	38 (19.5)	3.4 (1.2–9.6)	0.02		
Electricity access						
Yes	28 (77.8)	141 (72.3)	Ref			
No	8 (22.2)	54 (27.7)	0.7 (0.3–1.7)	0.49		
Birth attendant						
Unskilled worker <sup>c</sup>	5 (13.9)	62 (32.3)	Ref			
Skilled worker <sup>d</sup>	31 (86.1)	130 (67.7)	3.0 (1.1–8.0)	0.03		
Type of house						
Shared land use with other families	16 (44.4)	64 (32.8)	Ref		Ref	
Individual house	20 (55.6)	131 (67.2)	1.6 (0.8–3.4)	0.18	2.2 (1.0–4.8)	0.06
Drinking water supply						
Public tap	16 (44.4)	118 (60.5)	Ref		Ref	
Spring, well	13 (36.1)	65 (33.3)	1.5 (0.7–3.3)	0.34	2.2 (0.8–6.2)	0.15
Private inside access	7 (19.5)	12 (6.2)	4.3 (1.5–12.5)	0.01	3.8 (1.2–11.6)	0.02
Toilet facilities						
Shared with neighbors or public toilets	24 (66.7)	156 (80.0)	Ref			
Private	12 (33.3)	39 (20.0)	2.0 (0.9–4.3)	0.08		
Farmyard animals						
No	27 (75.0)	144 (73.8)	Ref			
Yes	9 (25.0)	51 (26.1)	0.9 (0.4–2.1)	0.89		
Poultry consumption						
<1/wk	24 (66.7)	130 (66.7)	Ref			
≥1/wk	12 (33.3)	65 (33.3)	1 (0.5–2.1)	1.00		
Hospitalization in the last year						
No	34 (94.4)	187 (95.9)	Ref			
Yes	2 (5.6)	8 (4.1)	1.4 (0.3–6.8)	0.69		
Close relative hospitalized						
No	23 (63.9)	156 (80.0)	Ref			
Yes	13 (36.1)	39 (20.0)	2.3 (1.0–4.9)	0.04		
Antibiotic treatment in the last year						
No	22 (61.1)	130 (66.7)	Ref			
Yes	14 (38.9)	65 (33.3)	1.3 (0.6–2.6)	0.52		
Antibiotic treatment in the last 3 mo						
No	29 (80.6)	165 (84.6)	Ref			
Yes	7 (19.4)	30 (15.4)	1.3 (0.5–3.3)	0.54		

<sup>a</sup> ESBL-PE, extended-spectrum-β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*.<sup>b</sup> OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval; Ref, reference.<sup>c</sup> Includes traditional birth attendants, nurses, or no attendant.<sup>d</sup> Includes doctors and midwives.

identified with the API 20E system (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Antibiotic susceptibility testing was determined by the disk diffusion method on Mueller-Hinton agar (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) according to the recommendations of the Antibiogram Committee of the French Society of Microbiology (CASFM).

Inhibition diameters were read with the ADAGIO apparatus (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France). Production of ESBL in ESC-resistant *Enterobacteriaceae* was confirmed by the double-disk synergy test (CASFM). When suitable, carbapenem MICs were obtained using Etest (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France). Genomic DNA

was extracted with the GeneJET genomic DNA purification kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). Plasmid-borne *bla*<sub>TEM</sub> (7), *bla*<sub>SHV</sub> (8), and *bla*<sub>CTX-M</sub> β-lactamase genes (9) were screened by PCR. For ESBL-producing isolates also resistant to cefoxitin, the presence of *bla*<sub>AmpC</sub> (10) and *bla*<sub>CMY-2</sub> genes (11) were determined. ESBL-producing isolates showing a decreased susceptibility to carbapenems were screened for *bla*<sub>OXA-48</sub> (12), *bla*<sub>KPC</sub> (13), and *bla*<sub>NDM-1</sub> (14) genes. All of the positive NDM-1 and half of the positive CTX-M PCR products were sequenced (Cogenics); for CTX-M-negative PCR results, SHV and TEM PCR products were sequenced. Statistical analyses were performed using Stata12 (Stata Corp., College Station, TX). All variables were analyzed by univariate logistic regression to identify factors associated with ESBL-PE colonization and, when associated with a *P* value of <0.2, were included in a multivariate model (manual backward logistic regression). Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were estimated, and the statistical significance was set at a *P* value of <0.05.

Among the 356 women included (Table 1), 66 were colonized with ESBL-PE, representing a prevalence of 18.5% (95% CI, 14.5% to 22.6%), with no significant difference between Antananarivo (22.1%) and Moramanga (15.9%) (*P* = 0.14) but a significant difference according to the delivery period. The prevalence was 9.6% between June and September 2013, 25.4% between October and December 2013, and 25.6% between January and March 2014 (*P* = 0.001 between the three periods). The 66 ESBL-producing isolates included *E. coli* (*n* = 46), *Klebsiella* spp. (*n* = 11), *Enterobacter cloacae* (*n* = 5), *Citrobacter freundii* (*n* = 3), and *Morganella morganii* (*n* = 1). Forty-five isolates carried a *bla*<sub>CTX-M</sub> gene, 15 carried *bla*<sub>SHV</sub> and *bla*<sub>CTX-M</sub> genes, and 2 carried a *bla*<sub>SHV</sub> gene. All of the sequenced genes were SHV-12, CTX-M-15, and non-ESBL TEM-1. Cefoxitin resistance was associated with *bla*<sub>AmpC</sub> genes among 4 of these 62 ESBL-PE isolates: 1 *Enterobacter cloacae* (DHA), 1 *Citrobacter freundii* (CIT, FOX), 1 *E. coli* (MOX), and 1 *Morganella morganii* (DHA) isolate. The *E. coli*, *Citrobacter freundii*, and *Enterobacter cloacae* isolates also carried a *bla*<sub>CMY-2</sub> gene. A *bla*<sub>NDM-1</sub> gene was detected in a *Klebsiella pneumoniae* isolate exhibiting a reduced susceptibility to imipenem (MIC of 3 mg/liter). In 4 ESBL-producing *E. coli* isolates, no *bla*<sub>ESBL</sub> gene, and no cefoxitin resistance, was detected. High susceptibility to fosfomycin (97%) and amikacin (100%) was found, while 36% of isolates were resistant to ciprofloxacin.

Of the 231 women interviewed, 79 had taken antibiotics during the previous year, and 22 received more than 1 antibiotic course. Most antibiotics belonged to the β-lactam family (79.4%). Thirty-six women were colonized with ESBL-PE (27 *E. coli*, 4 *Klebsiella* spp., 4 *Enterobacter cloacae*, 1 *Morganella morganii*). Several factors were identified in univariate analysis (Table 2); only private inside access to drinking water and living in an individual house remained associated with ESBL-PE colonization in the multivariate logistic regression model (adjusted for delivery period, June to September 2013 or January to March 2014, and study area). Antibiotic consumption was not significantly associated with ESBL-PE colonization.

Our estimation of the ESBL-PE colonization rate among pregnant women in the community (18.5%) is similar to those reported in Tanzania (15% in 2013) (15) and India (15% in 2007 to 2009) (16). A previous community-based study conducted in Madagascar in 2009 estimated an ESBL-PE carriage rate of 10% (17). Our results suggest an increase in the prevalence of coloni-

zation, consistent with the worldwide increase of ESBL-PE carriage in the community (18). Data on ESBL-PE colonization rates in LICs are scarce, especially among pregnant women, despite a risk of transmission from mothers to neonates (19–21). The isolation of an NDM-1-producing *K. pneumoniae*, the first NDM-1-PE identified in Madagascar, is of great concern. Importantly, the woman colonized with this strain did not report any recent hospital contact or antibiotherapy, suggesting a community acquisition. Living in an individual house and having a private inside access to drinking water were associated with ESBL-PE colonization. These conditions reflect a higher socioeconomic status in a globally underprivileged population and may correlate with more frequent access to health care services or a higher antibiotic consumption (16). However, we did not find any association between individual antibiotic consumption and ESBL-PE colonization. Due to the cross-sectional design of the study, the interpretation of the risk factors must be cautious. Finally, we observed a difference in the prevalence of ESBL-PE colonization according to the delivery period. The period from October to March corresponds with the rainy season in Madagascar, which may be associated with an increase of bacterial diarrhea and ESBL-PE fecal transmission.

This study highlights a significant prevalence of ESBL-PE colonization among pregnant women in the community in an LIC and describes an NDM-1-PE maternal carriage, indicating that pregnant women may represent a substantial source for transmission of multiresistant *Enterobacteriaceae* to neonates.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Department of International Cooperation of the Principality of Monaco and by the French government's Investissement d'Avenir program, Laboratoire d'Excellence "Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases" (grant ANR-10-LABX-62-IBEID). Fanny Chereau received a grant from Pierre Ledoux Foundation and a grant from Institut Pasteur International Division.

We thank all of the participating BIRDY study groups, physicians, laboratory staff, field interviewers, and community workers for their involvement in this project and the mothers for their cooperation during the data collection.

#### REFERENCES

- Seale AC, Blencowe H, Manu AA, Nair H, Bahl R, Qazi SA, Zaidi AK, Berkley JA, Cousens SN, Lawn JE. 2014. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 14:731–741. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70804-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70804-7).
- Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE. 2012. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 379:2151–2161. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60560-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1).
- Zaidi AKM, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. 2005. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 365:1175–1188. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71881-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71881-X).
- Waters D, Jawad I, Ahmad A, Lukšić I, Nair H, Zgaga L, Theodoratou E, Rudan I, Zaidi AKM, Campbell H. 2011. Aetiology of community-acquired neonatal sepsis in low and middle income countries. *J Glob Health* 1:154–170.
- Bush K. 2010. Alarming β-lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Curr Opin Microbiol* 13:558–564. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2010.09.006>.
- Kayange N, Kamugisha E, Mwizambolya DL, Jeremiah S, Mshana SE. 2010. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC Pediatr* 10:39. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-10-39>.

7. Weill F-X, Demartin M, Fabre L, Grimont PAD. 2004. Extended-spectrum-beta-lactamase (TEM-52)-producing strains of *Salmonella enterica* of various serotypes isolated in France. *J Clin Microbiol* 42:3359–3362. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.42.7.3359-3362.2004>.
8. Arlet G, Rouveau M, Philippon A. 1997. Substitution of alanine for aspartate at position 179 in the SHV-6 extended-spectrum beta-lactamase. *FEMS Microbiol Lett* 152:163–167. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1097\(97\)00196-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1097(97)00196-1).
9. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Ernst S, Casellas JM. 1996. Sequences of beta-lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 40:509–513.
10. Pérez-Pérez FJ, Hanson ND. 2002. Detection of plasmid-mediated *AmpC* beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 40:2153–2162. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.6.2153-2162.2002>.
11. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Giamarellou H. 1996. Characterization of the plasmidic beta-lactamase CMY-2, which is responsible for cephamycin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 40:221–224.
12. Poirel L, Héritier C, Tolùn V, Nordmann P. 2004. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 48:15–22. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.1.15-22.2004>.
13. Queenan AM, Bush K. 2007. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 20:440–458, table of contents. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00001-07>.
14. Nordmann P, Poirel L, Carrère A, Toleman MA, Walsh TR. 2011. How to detect NDM-1 producers. *J Clin Microbiol* 49:718–721. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01773-10>.
15. Nelson E, Kayega J, Seni J, Mushi MF, Kidenya BR, Hokororo A, Zuechner A, Kihunrwa A, Mshana SE. 2014. Evaluation of existence and transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria from postdelivery women to neonates at Bugando Medical Center, Mwanza-Tanzania. *BMC Res Notes* 7:279. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-7-279>.
16. Pathak A, Chandran SP, Mahadik K, Macaden R, Lundborg CS. 2013. Frequency and factors associated with carriage of multidrug-resistant commensal *Escherichia coli* among women attending antenatal clinics in central India. *BMC Infect Dis* 13:199. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-199>.
17. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, Buisson Y, Genel N, Decré D, Arlet G, Talarmin A, Richard V. 2011. Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PLoS One* 6:e22738. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022738>.
18. Woerther P-L, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. 2013. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 26:744–758. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00023-13>.
19. Chan GJ, Lee ACC, Baqui AH, Tan J, Black RE. 2013. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 10:e1001502. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001502>.
20. Denkel LA, Schwab F, Kola A, Leistner R, Garten L, von Weizsäcker K, Geffers C, Gastmeier P, Piening B. 2014. The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL-E). *J Antimicrob Chemother* 69:2230–2237. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dku097>.
21. Kothari C, Gaiind R, Singh LC, Sinha A, Kumari V, Arya S, Chellani H, Saxena S, Deb M. 2013. Community acquisition of  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in neonatal gut. *BMC Microbiol* 13:136. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-13-136>.



## **4.2 ARTICLE 2: Acquisition of Extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonates: a community based cohort in Madagascar**

### 4.2.1 Problématique

La mortalité néonatale globale a diminué, passant de 3,9 millions de décès en 2000 à 2,7 millions en 2015 (7). Néanmoins, ce déclin a été plus lent que la mortalité post-néonatale des moins de cinq ans (99). Les infections bactériennes sont les principales causes de mortalité néonatale dans les pays où le taux de mortalité est très élevé (61). En 2014, on estime à 6,9 millions le nombre de cas d'infection néonatale bactérienne sévère dans les PRFI (7).

Dans les PRFI, les infections néonatales sont principalement causées par des *Entérobactéries*, plus spécifiquement *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* (12, 32). L'un des facteurs aggravant le pronostic des nouveau-nés infectés par ces bactéries est la multirésistance qui représente un véritable défi pour la prise en charge médicale. Les E-BLSE sont les plus fréquemment isolées et plus préoccupantes (32, 35, 36, 100). D'abord identifiées dans les milieux hospitaliers, les E-BLSE ont émergé dans la communauté depuis le début des années 2000 (42). L'E-BLSE résiste aux bêta-lactames et aux céphalosporines (101). Les antibiotiques de la famille des Carbapénèmes restent le dernier recours pour traiter les infections pédiatriques causées par des E-BLSE. Elles sont cependant onéreuses et souvent indisponibles dans les PRFI (38-40).

Après la naissance, le tractus intestinal des nouveau-nés est colonisé par les flores maternelle (vaginale, intestinale et peau) et environnementale (102), qui représente la première étape pour les infections néonatales potentielles (103). La colonisation maternelle par des E-BLSE est donc susceptible de jouer un rôle important dans la colonisation et/ou infection des nouveau-nés au cours de la première semaine de vie (81).

Face à ce constat, nous avons voulu estimer l'incidence de la colonisation par des E-BLSE chez les nouveau-nés ainsi que les facteurs de risque d'acquisition.

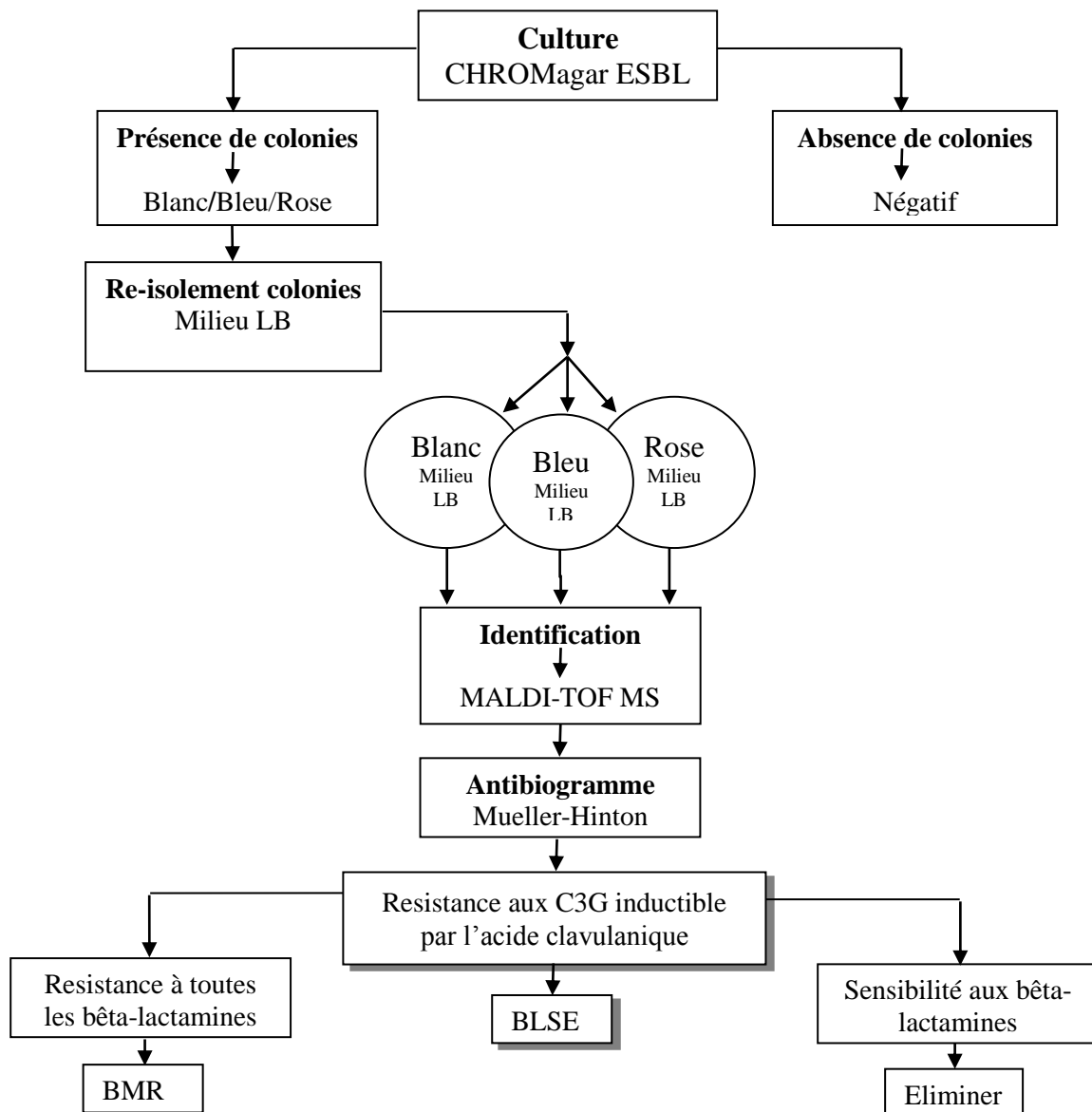
### 4.2.2 Méthodes

L'étude a été réalisée entre le 1<sup>er</sup> octobre 2015 et 30 septembre 2016 dans les zones d'études du programme BIRDY à Madagascar. Des investigations complémentaires au programme BIRDY ont été réalisées durant la période néonatale. Lors des visites systématiques de suivi du nouveau-né déjà effectuées dans le cadre du programme BIRDY (Jour 0, Jour 3, Jour 7, Jour 14, Jour 21, Jour 28), des prélèvements rectaux (écouvillonnage

rectal ou prélèvement de selles émises) ont été réalisés et des questionnaires complémentaires recueillant des renseignements concernant les soins à domicile, l'alimentation et l'état de santé du nouveau-né ont été administrés (Annexe 10).

Au moment de l'accouchement ou juste après l'accouchement (si accouchement à domicile), des prélèvements de selles ont été réalisés chez la mère à la recherche d'E-BLSE dans le cadre du programme BIRDY.

Tous les prélèvements ont été analysés au laboratoire de l'Institut Pasteur de Madagascar. Pour des prélèvements de selles, 1 g d'échantillon a été mis en suspension dans 9 ml d'eau physiologique et une dilution au 1/10 a été préparée. L'écouvillon rectal était mis en suspension dans 1 ml d'eau physiologique puis passé au vortex. Les cultures ont été faites sur des milieux sélectifs CHROMagar ESB (CHROMagar, Paris, France). La présence de BLSE dans les isolats a été confirmée par le test de synergie (méthode doubles disques). Le test de synergie a été réalisé en plaçant le disque de céfotaxime (30 µg), de ceftazidime (30 µg) et de combinaison d'amoxicilline / acide clavulanique (20 µg / 10 µg) sur une culture de bactéries sur la plaque d'agar de Muller-Hinton, avec un 20 mm distance entre chaque disque de centre à centre. Ensuite, les plaques ont été incubées à 37°C pendant 18 à 24 heures. L'amélioration de la zone d'inhibition entre les disques contenant l'acide clavulanique et le céfotaxime ou la ceftazidime a indiqué la présence de la production de BLSE. *E. coli* ATCC 25922 et *K. pneumoniae* ATCC 700603 ont été utilisés comme souches de contrôle de qualité internes. Et les colonies ont été identifiées par le spectromètre de masse MALDI-TOF, Bruker. La sensibilité aux antibiotiques de chaque souche a été déterminée. Amoxicilline, ticarcilline, ticarcilline- acide clavulanique, cefalotine, amoxicilline-acide clavulanique, aztreonam, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, imipénème, ertapénème, ceftioxime, gentamicine, acide nalidixique, ciprofloxacine ont été testés. L'interprétation des phénotypes a été réalisée suivant les recommandations du Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie 2015 (104).



**Figure 11: Recherche d'E-BLSE dans les selles: mode opératoire.**

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de Stata14 (Stata Corp., College Station, TX). Les proportions et moyennes ont été comparées en utilisant le test Chi2 et test Student, respectivement. Le seuil de significativité statistique a été fixé à une valeur de  $p < 0,05$ . Nous avons pris comme hypothèse qu'à la naissance, l'intestin des nouveau-nés n'était pas colonisé par des E-BLSE (102). Les 18 nouveau-nés qui ont eu leur premier prélèvement après les 2 premières semaines de vie n'étaient pas inclus dans l'analyse (105). Les caractéristiques de ces 18 nouveau-nés non inclus dans l'analyse ne différaient pas significativement de ceux inclus pour le sexe, le lieu d'accouchement, le poids à la naissance, l'antécédent d'hospitalisation et la prise d'antibiotique durant le 1<sup>er</sup> mois de vie. Nous avons

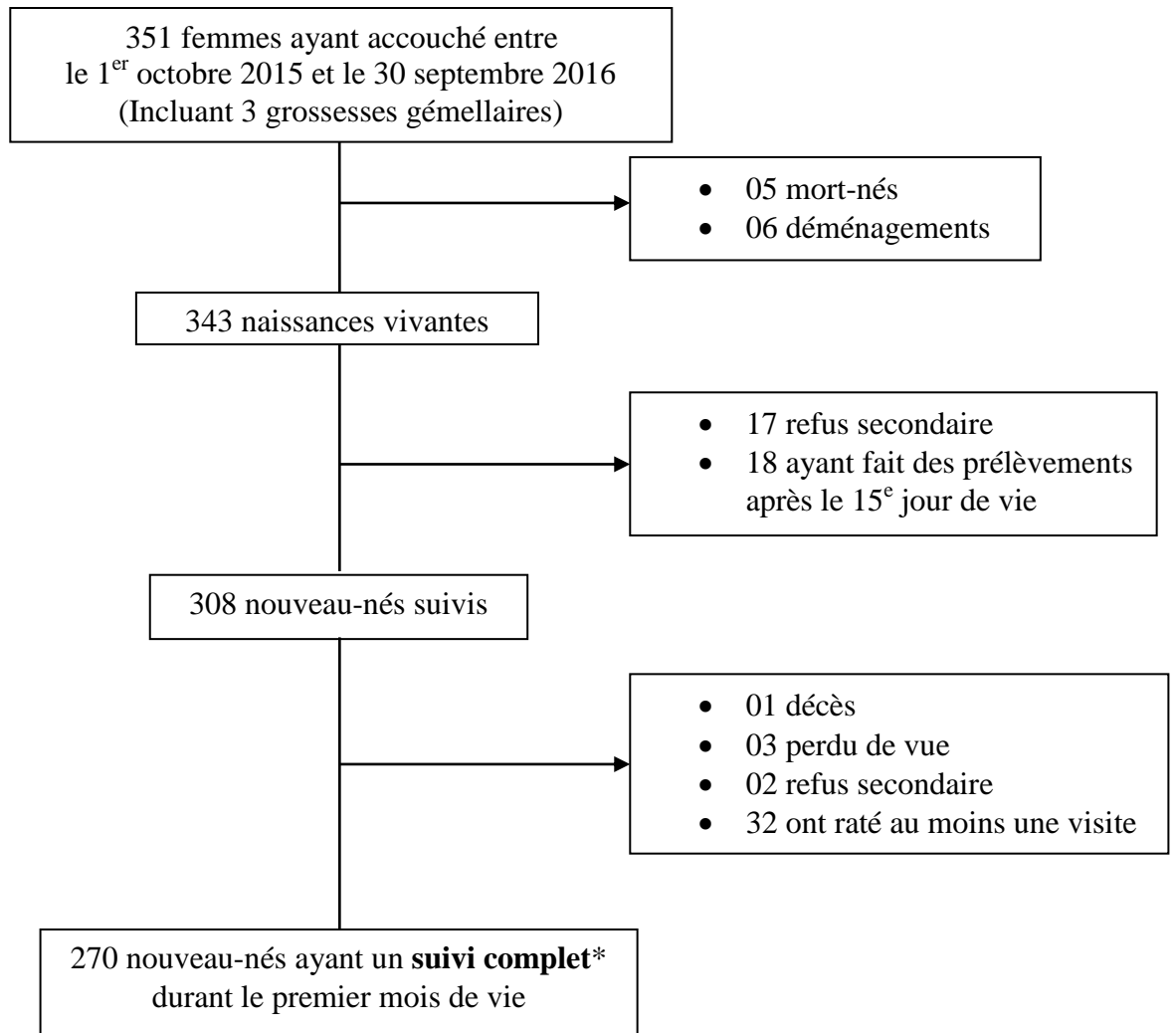
défini comme petit poids à la naissance, un poids inférieur à 2500 g. Nous avons réalisé des analyses de survie et l'évènement d'intérêt considéré était la première acquisition d'E-BLSE survenant au cours du premier mois de vie du nouveau-né. Le suivi a donc été censuré après le premier mois, à la date du décès, la date du retrait ou la date de la dernière visite pour les nouveau-nés perdus de vue. Nous avons calculé les taux d'incidence de la première acquisition d'E-BLSE pour 1000 jours de nouveau-nés. Les courbes d'acquisition d'E-BLSE ont été obtenues par la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test log rank. Pour identifier les facteurs associés à la première acquisition d'E-BLSE, nous avons utilisé un modèle à risques proportionnels de Cox. Nous avons pris en compte les variables potentiellement associées à l'acquisition d'E-BLSE, telles que la colonisation maternelle par des E-BLSE, la consommation d'antibiotique ainsi que l'hygiène (possession et type des latrines, douches). Pour toutes les variables incluses dans le modèle de Cox, l'hypothèse de risque proportionnel a été validée par le test de Schoenfeld. Toutes les variables ayant une valeur de  $p < 0.2$  dans l'analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié. Une analyse manuelle pas-à-pas descendante a été conduite pour identifier les facteurs indépendamment et significativement associés à l'acquisition par les nouveau-nés d'E-BLSE. Nous avons également testé une éventuelle interaction entre la colonisation maternelle par d'E-BLSE et la césarienne ; et les antibiotiques pendant l'accouchement, respectivement. Une valeur de  $p < 0.05$  a été considérée comme significative.

### 4.2.3 Résultats

#### *Caractéristiques de la population d'étude*

Entre le 1<sup>er</sup> octobre 2015 et le 30 septembre 2016, 340 mères et 343 nouveau-nés vivants ont été inclus dans l'étude (Figure 12). A la fin de l'étude, le nombre moyen des visites était 4.96 (Ecart type (ET)=0.04) et 270 nouveau-nés avaient des suivis complets (6 visites).

Parmi les 1755 échantillons prélevés chez les nouveau-nés, 678 (39%) étaient des échantillons de selles et 1077 (61%) étaient des écouvillons endorectaux. Et parmi les 275 échantillons maternels, 177 (64%) étaient des échantillons de selles et 98 (36%) étaient des écouvillons endorectaux.



\* **Suivi complet** : Toutes les visites prévues durant la période de suivi ont été effectuées (J0, J3, J7, J14, J21 et J28).

**Figure 12: Diagramme de flux de sujet inclus dans l'étude.**

Les caractéristiques générales des mères et des nouveau-nés sont présentées dans le Tableau 6. L'âge moyen de la mère était 27.5 ans (Etendue 26.8-28.2), 29.1% étaient primipares. Plus de la moitié (54.7%) avaient atteint le niveau d'étude secondaire partiel et plus de deux tiers (67.4%) étaient sans emploi. La quasi-totalité des foyers utilisaient des toilettes extérieures type latrines (92.9%) et 25.6% n'avaient pas accès à l'électricité.

Au total, 153 (44.6%) des femmes enceintes ont accouché hors structure médicalisée, c'est-à-dire au domicile familial, au domicile de la matrone ou au domicile de la sage-femme, une proportion significativement plus élevée en milieu rural qu'en milieu urbain, 51.3% et 29.5% respectivement ( $p < 0.001$ ). Parmi les 343 nouveau-nés inclus dans l'étude, 48.1% étaient des garçons. Le poids moyen à la naissance était 3067.6g (ET=23.8, range : [1610-4200]); et 7.3% avaient un petit poids à la naissance (poids inférieur à 2500g).

**Tableau 6: Caractéristiques des mères et des nouveau-nés inclus dans l'étude.**

	Total	Site urbain	Site rural	p
<b>Mères</b>	<b>340 (100)</b>	<b>103 (30.3)</b>	<b>237 (69.7)</b>	
<b>Age</b>	n (%)	n (%)	n (%)	
Moyenne (ET)	27.5 (6.5)	26.7 (5.8)	27.9 (6.7)	0.5
Mediane (p25-p75)	26 (23 ; 32)	25 (23 ; 29)	26 (23 ; 32)	
<b>Statut matrimonial</b>				
Célibataire, divorcée ou veuve	18 (5.3)	2 (1.9)	16 (6.8)	0.1
Mariée ou union libre	322 (94.7)	101 (98.1)	222 (93.3)	
<b>Portage d'E-BLSE</b>	275 (100.0)	77 (28.0)	198 (72.0)	0.7
Oui	54 (19.6)	16 (20.8)	38 (19.2)	
Non	221 (80.4)	61 (79.2)	160 (80.8)	
<b>Scolarité</b>				
Absent ou primaire	77 (22.7)	18 (17.5)	59 (24.9)	0.1
Secondaire partiel	186 (54.7)	56 (54.4)	130 (54.9)	
Baccalauréat ou études supérieures	77 (22.6)	29 (28.1)	48 (20.2)	
<b>Parité</b>				
Primipare	99 (29.1)	33 (32.0)	66 (27.9)	0.4
Multipare	241 (70.9)	70 (68.0)	171 (72.1)	
<b>Latrines</b>				
Intérieures	24 (7.1)	13 (12.6)	11 (4.6)	0.008
Extérieures	316 (92.9)	90 (87.4)	226 (95.4)	
<b>Electricité</b>				
Oui	253 (74.4)	89 (86.4)	164 (69.2)	0.001
Non	87 (25.6)	14 (13.6)	73 (30.8)	
<b>Profession</b>				
Sans emploi	229 (67.4)	63 (61.2)	166 (70.0)	0.06
Travail manuel	101 (29.7)	34 (33.0)	67 (28.3)	
Travail de bureau	10 (2.9)	6 (5.8)	4 (1.7)	
<b>Personne qui a suivi la grossesse</b>				
Pas de suivi	10 (2.9)	2 (1.9)	8 (3.4)	0.9
Matrones	7 (2.1)	2 (1.9)	5 (2.1)	
Personnels de santé	323 (95.0)	99 (96.2)	224 (94.5)	
<b>Nouveau-nés</b>	<b>343 (100)</b>	<b>105 (30.6)</b>	<b>238 (69.4)</b>	
<b>Sexe</b>				
Masculin	165 (48.1)	52 (49.5)	113 (47.5)	0.7
<b>Lieu d'accouchement</b>				
Centre de santé	190 (55.4)	74 (70.5)	116 (48.7)	<.001
Domicile	153 (44.6)	31 (29.5)	122 (51.3)	
<b>Accouchement par Césarienne</b>				
Oui	29 (8.5)	17 (16.2)	12 (5.0)	0.001
Non	314 (91.5)	88 (83.8)	226 (95.0)	
<b>Accouchement difficile</b>				
Oui	25 (7.3)	13 (12.4)	12 (5.0)	0.016
Non	318 (92.7)	92 (87.6)	226 (95.0)	
<b>Poids à la naissance (gr)</b>	329 (100)	101 (30.7)	228 (69.3)	
< 2500	24 (7.3)	15 (14.9)	9 (3.9)	<0.001
>= 2500	305 (92.7)	86 (85.1)	219 (96.1)	
<b>Hospitalisation durant le premier mois de vie</b>	308 (100)	89 (28.9)	219 (71.1)	

Non	297 (96.4)	82 (92.1)	215 (98.2)	0.01
Oui	11 (3.6)	7 (7.9)	4 (1.8)	
<b>Prise d'antibiotique durant le premier mois de vie</b>	<b>308 (100)</b>	<b>89 (28.9)</b>	<b>219 (71.1)</b>	
Non	303 (98.4)	88 (98.9)	215 (98.2)	1
Oui	5 (1.6)	1 (1.1)	4 (1.8)	

ET, Ecart Type; personnels de santé: médecins, sages-femmes ou infirmier(e)s; gr, gramme.

Sur les 275 mères pour lesquelles un prélèvement était disponible, 54 (19.6%) étaient colonisées par des E-BLSE. La majorité des espèces identifiées étaient *Escherichia coli* (n=28, 49.1%) et *Klebsiella pneumoniae* (n=6, 10.5%) (Tableau 7).

**Tableau 7 : Espèces bactériennes identifiées chez les mères colonisées par des E-BLSE.**

BACTERIES	n	%
<b>N=57</b>		
<i>Escherichia coli</i>	28	49
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	10
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	5
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	1	2
<i>Acinetobacter guillouiae</i>	1	2
Non identifiés	14	25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	2

#### **Résistance associées chez les E-BLSE isolées chez les femmes enceintes**

Les résistances observées ne se limitaient pas aux bêta-lactamines et affectaient également d'autres familles d'antibiotiques. Chez les femmes enceintes, la résistance d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* aux quinolones était de 42,9% et de 33,3%, respectivement. Tandis que 53,6% d'*Escherichia coli* et 50% de *Klebsiella pneumoniae* étaient résistants aux aminoglycosides (Tableau 8).

**Tableau 8: Résistance associées chez les espèces productrices de BLSE isolées chez les femmes enceintes.**

BACTERIES	RESISTANCE			
	*Acide NAL.	CIPRO	GENTA	
n= 57	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<i>Escherichia coli</i>	28 (49.1)	12 (42.9)	10 (35.7)	15 (53.6)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (10.5)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (5.3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
<i>Acinetobacter spp.</i>	6 (10.5)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
Non identifiés	14 (24.6)	8 (57.1)	6 (42.9)	6 (42.9)

\*Acide NAL.: Acide Nalidixique, CIPRO: Ciprofloxacine, GENTA: Gentamicine

### **Acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés**

Sur les 1755 prélèvements collectés durant le suivi, 83 prélèvements étaient positifs à E-BLSE. *Escherichia coli* était l'espèce la plus fréquemment isolée (n = 28, 34%), suivie de *Klebsiella pneumoniae* (n = 20, 25%) (Tableau 9). Onze souches d'E-BLSE n'ont pas pu être identifiées. Lorsque nous avons considéré la première acquisition seulement (n = 55), *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* sont restées les espèces les plus fréquentes (n = 17, 31% et n = 14, 26%, respectivement) (Tableau 9). Trente-huit prélèvements étaient positifs à E-BLSE durant la première semaine de vie.

Trente-cinq nouveau-nés ont été exclus de l'analyse de survie (18 avec un échantillon fourni après le 15<sup>e</sup> jour de vie, 17 refus secondaires) (Figure 10).

**Tableau 9: Espèces bactériennes identifiées chez les nouveau-nés lors de la première acquisition et durant le premier mois de vie.**

<b>BACTERIES</b>	<b>Première acquisition</b>	<b>Durant le suivi</b>
	N=55 Fréquence (%)	N=83 Fréquence (%)
<i>Escherichia coli</i>	17 (31)	28 (34)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (25)	20 (25)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (3)	5 (6)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6 (11)	7 (9)
<i>Acinetobacter nosocomialis</i>	3 (5)	4 (5)
<i>Acinetobacter guillouiae</i>	1 (2)	1 (1)
Non identifiés	6 (11)	11 (13)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1 (2)	1 (1)
<i>Acinetobacter pittii</i>	1 (2)	1 (1)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (2)	1 (1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0 (0)	1 (1)
<i>Pichia norvegensis</i>	1 (2)	1 (1)
<i>Acinetobacter ursigii</i>	1 (2)	1 (1)
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1 (2)	1 (1)

### **Résistance associées chez les E-BLSE isolées chez les nouveau-nés**

Chez les nouveau-nés, la résistance d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* aux quinolones était respectivement de 46,4% et 25%. Quant aux aminoglycosides, il a été trouvé une résistance croisée de 35,7% pour l'*Escherichia coli* et de 60% pour le *Klebsiella pneumoniae* (Tableau 10).



**Tableau 10: Résistance associées chez les espèces productrices de BLSE isolées chez les nouveau-nés.**

BACTERIES	RESISTANCES			
	Distribution	*Acide NAL.	CIPRO	GENTA
n= 83	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<i>Escherichia coli</i>	28 (33.7)	13 (46.4)	9 (32.1)	10 (35.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20 (24.1)	5 (25.0)	7 (35.0)	12 (60.0)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (6.0)	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (40.0)
<i>Acinetobacter spp.</i>	15 (18.1)	6 (40.0)	7 (46.7)	8 (53.3)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<i>Pichia norvegensis</i>	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non identifiés	11 (13.3)	2 (18.2)	2 (18.2)	5 (45.5)

\*Acide NAL. : Acide Nalidixique, CIPRO: Ciprofloxacine, GENTA: Gentamicine

Au total, nous avons trouvé huit couples mère-enfant, dont un couple composé d'une mère qui a donné naissance à 2 jumeaux (les souches portées par la mère et la première souche acquise par son enfant étaient de la même espèce). La première acquisition d'E-BLSE survenait pendant la première semaine de vie pour 3 couples mère-enfants, ce qui représente 8% (3/38) de l'ensemble des premières acquisitions survenant la 1ère semaine de vie. La première acquisition d'E-BLSE survenait plus tard (après la première semaine de vie) pour 5 couples mère-enfants, ce qui représente 29% (5/17) de l'ensemble des premières acquisitions survenant après la première semaine de vie.

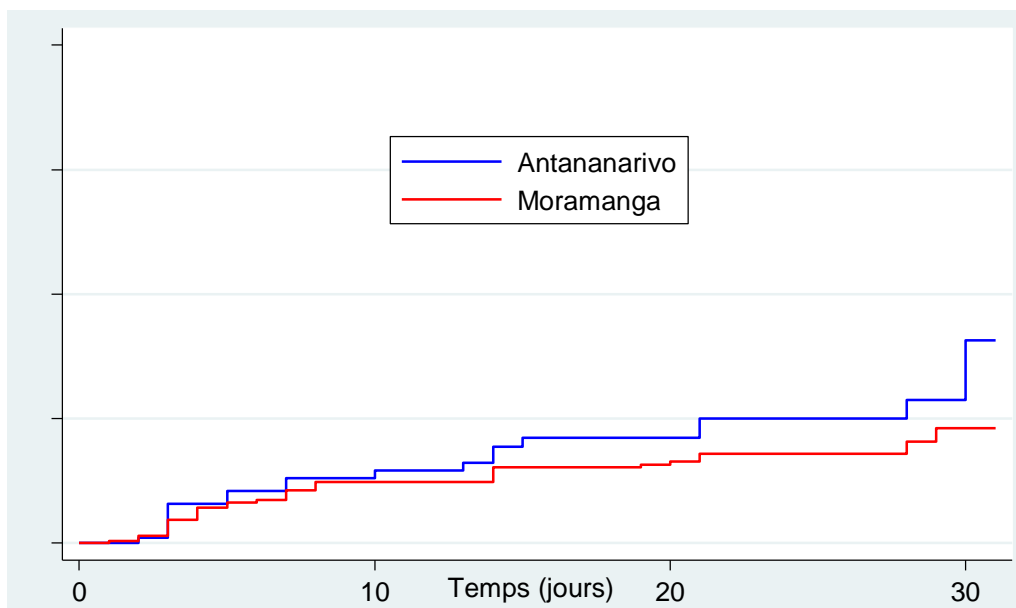
Chez ces couples mères-enfants, 6 *Escherichia coli* et 2 *Klebsiella pneumoniae* ont été retrouvés. (Tableau 11).

**Tableau 11: Résistance associées chez les couples mères-enfant colonisés par des E-BLSE de la même espèce.**

	Espèces identifiées	*Ac. NAL		CIPRO		GENTA	
		Mère	Enfant	Mère	Enfant	Mère	Enfant
Couple Mère-Enfant 1	<i>Escherichia coli</i>	R**	S***	R	S	R	R
Couple Mère-Enfant 2	<i>Escherichia coli</i>	R	S	R	S	R	S
Couple Mère-Enfant 3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	S	S	S	S	S	R
Couple Mère-Enfant 4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R	S	R	S	R	S
Couple Mère-Enfant 5	<i>Escherichia coli</i>	S	R	S	S	S	S
Couple Mère-Enfant 6	<i>Escherichia coli</i>	R	S	R	S	R	S
Couple Mère-Enfant 7	<i>Escherichia coli</i>	R	S	R	S	R	S
Couple Mère-Enfant 8	<i>Escherichia coli</i>	S	S	S	S	S	R

\*Ac. NAL : Acide Nalidixique, CIPRO: Ciprofloxacine, GENTA: Gentamicine; \*\*R : Résistant ; \*\*\*S : Sensible

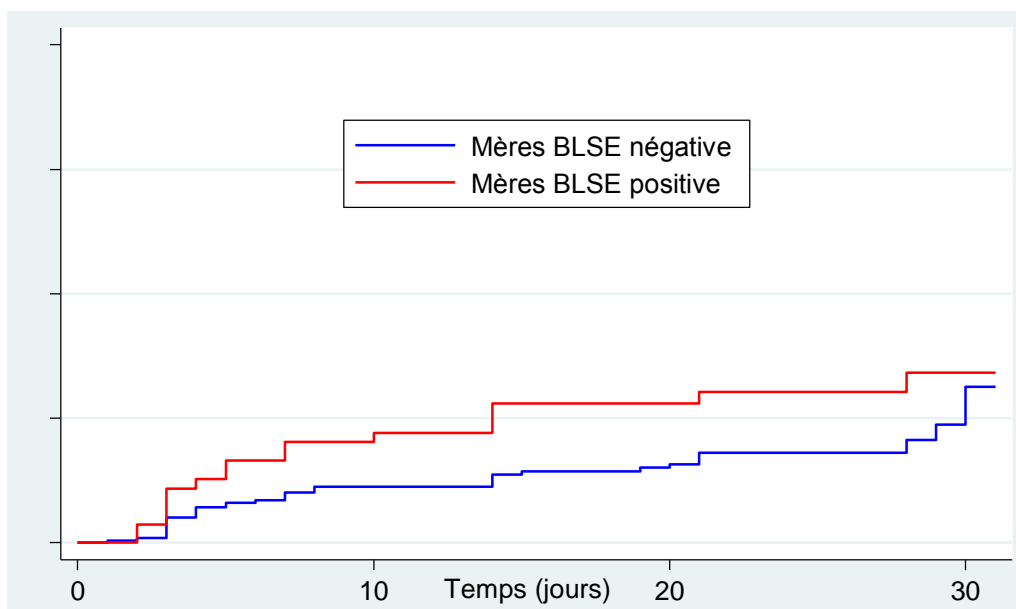
L'incidence de première acquisition d'E-BLSE était 10.4 pour 1000 nouveau-nés-jours [IC à 95% : 8.0 ; 13.4]. Les incidences étaient 13.7 [8.8 ; 21.3] dans les zones urbaines (Antananarivo) et 9. 2 [6.7 ; 12.7] dans les zones rurales (Moramanga), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux courbes (test log rank,  $p = 0.22$ ) (Figure 13).



Test log rank,  $p=0.22$

**Figure 13: Acquisition d'E-BLSE selon les sites d'études.**

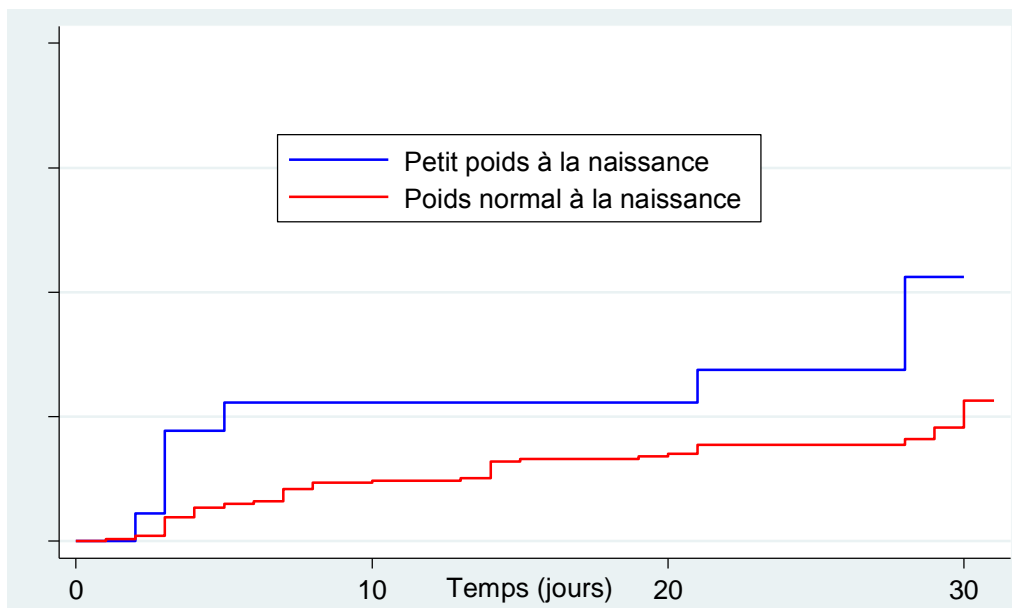
Il n'y a pas de différence statistiquement significative d'incidence de première acquisition des E-BLSE chez les bébés nés de mères colonisées par d'E-BLSE et de mères non colonisées, 15.8 [9.8 ; 25.5] et 9.2 [6.7; 12.8], respectivement (test log rank,  $p = 0.06$ ) (Figure 14).



Test log rank,  $p=0.06$

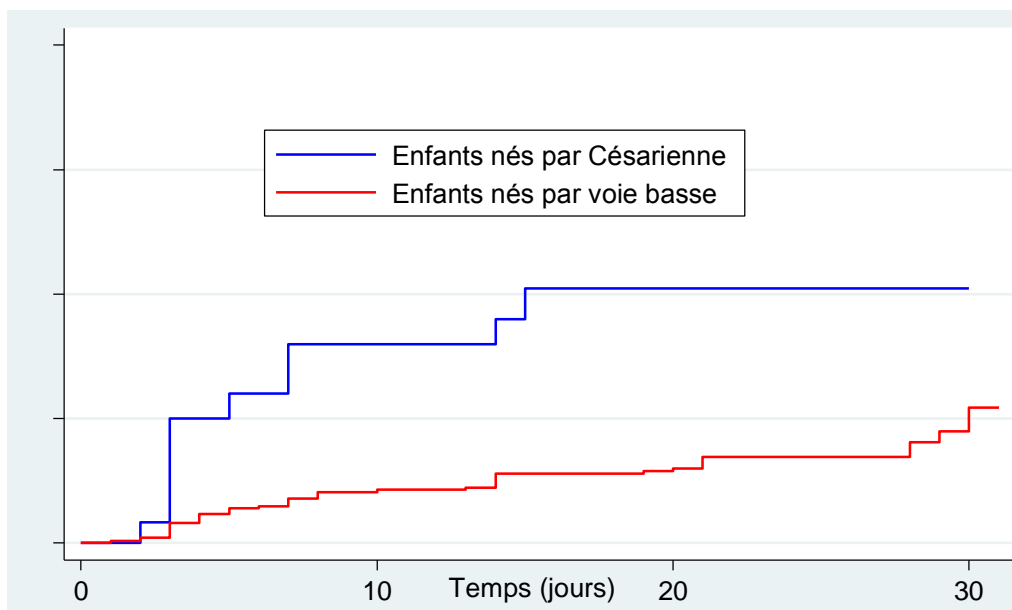
**Figure 14: Acquisition d'E-BLSE selon les statuts de colonisation de la mère.**

Nous avons constaté une différence significative d'incidence entre les bébés ayant un poids de naissance inférieur à 2500 g et les bébés ayant un poids de naissance  $\geq 2500$ g (24.7 [12.3; 49.4] et 9.3 [7.0; 12.3] respectivement (log rank  $p < 0.01$ ) et aussi entre les bébés nés par césarienne et les bébés nés par voie basse (34.4 [19.0; 62.1] et 8.7 [6.5; 11.6], respectivement, test de rang:  $p < 0.01$ ). L'incidence était significativement plus élevée chez les bébés nés de mères qui ont reçu un antibiotique pendant l'accouchement que chez les bébés de mères qui n'avaient pas d'antibiotique pendant l'accouchement. (21.3 [11.1; 40.9] et 9.3 [7.0; 12.3], respectivement; log rank:  $p = 0.02$ ) (Figures 15-17).



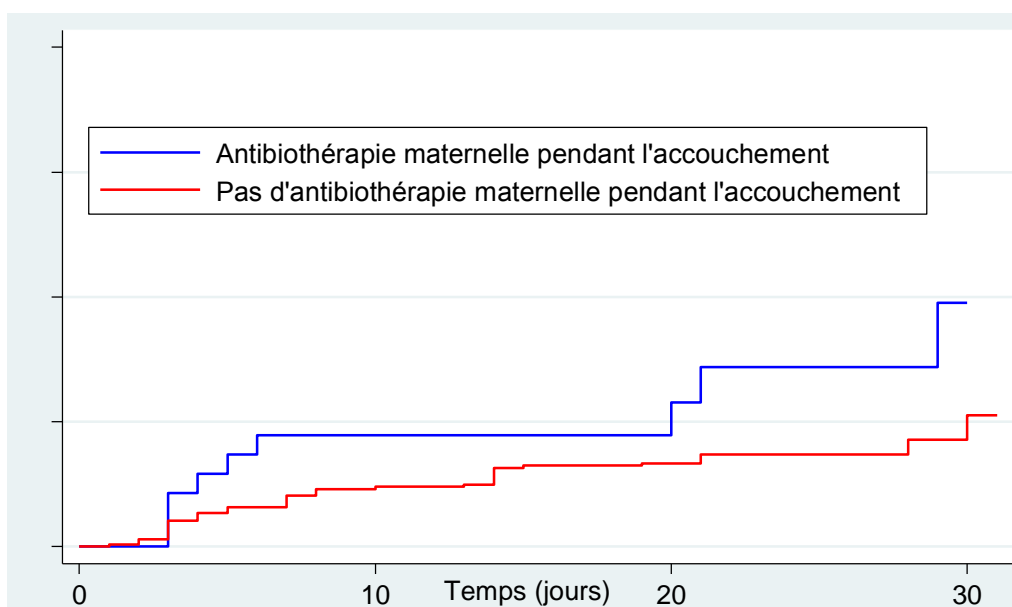
*Test log rank,  $p < 0.01$*

**Figure 15: Acquisition d'E-BLSE selon les poids à la naissance des nouveau-nés.**



Test log rank,  $p < 0.01$

**Figure 16: Acquisition d'E-BLSE selon les modes d'accouchement.**



Test log rank,  $p = 0.02$

**Figure 17: Acquisition d'E-BLSE selon la prise d'antibiotique de la mère pendant l'accouchement.**

En analyse univariée, les bébés nés par césarienne (Hazard-rat $\text{ion}$  (HR) = 3.5 IC à 95% [1.7 ; 6.8]) ou d'une mère qui a reçu un antibiotique pendant l'accouchement (HR = 2.1 IC à 95% [1.0 ; 4.2]) présentaient un risque plus élevé d'acquisition d'E-BLSE que les bébés nés par voie basse ou d'une mère qui n'a pas reçu d'antibiotique pendant l'accouchement, respectivement. Les nouveau-nés ayant une mère colonisée par des E-BLSE avaient un risque

plus élevé d'acquisition d'E-BLSE que les nouveau-nés ayant une mère non colonisée (HR = 1.7 IC à 95% [1.0 ; 3.0]).

Le faible poids à la naissance était significativement associé à l'acquisition d'E-BLSE (HR = 2.6 IC 95% [1.2 ; 5.5]). En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à un risque plus élevé d'acquisition d'E-BLSE incluent un faible poids à la naissance (Hazard Ratio ajusté (HRa) = 2.7 IC à 95% [1.2 ; 5.9]), césarienne (HRa = 3.4 IC à 95% [1.7 ; 7.1]) et l'utilisation maternelle d'antibiotique à l'accouchement (HRa = 2.2 IC à 95% [1.1; 4.5]) (Tableau 12).

**Tableau 12: Facteurs associés à l'acquisition des E-BLSE chez les nouveau-nés (Régression de Cox, analyses univariée et multivariée).**

Variables	Personne-jours	Analyse univariée		Analyse multivariée	
		HR Brut [IC à 95%]	<i>p</i>	HR Ajusté [IC à 95%]	<i>p</i>
<b>Petit poids à la naissance</b>					
Non (>=2500gr)	5300	Réf.		Réf.	
Oui (<2500gr)	324	2.6 [1.2 ; 5.5]		2.7 [1.2 ; 5.9]	
<b>Profession (mère)</b>					
			<i>0.21</i>		
Sans emploi	3900	Réf.			
Travail manuel	1500	1.0 [0.6 ; 1.9]			
Travail de bureau	199	2.5 [1.0 ; 6.5]			
<b>Type de latrines</b>					
			<i>0.41</i>		
Extérieures sans chasse d'eau	5100	Réf.			
Extérieures avec chasse d'eau	137	0.7 [0.1 ; 5.4]			
Intérieures sans chasse d'eau	176	0.5 [0.1 ; 3.8]			
Intérieures avec chasse d'eau	232	2.1 [0.9 ; 5.3]			
<b>Type d'habitat</b>					
			<i>0.46</i>		
Chambre avec d'autres ménages	4389	Réf.			
Maison avec d'autres ménages	500	0.8 [0.4 ; 1.4]			
Maison individuelle	410	1.3 [0.2 ; 2.5]			
<b>Nombre de chambres</b>					
			<i>0.63</i>		
Une chambre		Réf.			
Deux chambre et plus		1.1 [0.6 ; 1.9]			
<b>Nombre des membres de famille</b>					
			<i>0.16</i>		
Moins de 5 membres	4500	Réf.			
5 membres et plus	1097	1.01 [0.5 ; 1.7]			
<b>Possession d'animaux</b>					
			<i>0.32</i>		
Non	5370	Réf.			
Oui	214	1.7 [0.2 ; 10.6]			
<b>Sites d'étude</b>					
			<i>0.19</i>	<i>0.96</i>	
Moramanga	4100	Réf.		Réf.	
Antananarivo	1500	1.4 [0.8 ; 2.5]		1.0 [0.5 ; 1.8]	
<b>Mode d'accouchement</b>					
			<i>&lt;0.001</i>	<i>0.001</i>	
Voie basse	5300	Réf.		Réf.	
Césarienne	320	3.5 [1.8 ; 6.8]		3.4 [1.7 ; 7.1]	
<b>Personne chargée de l'accouchement</b>					
			<i>0.14</i>		
Personne non qualifiée <sup>a</sup>	1700	Réf.			
Personne qualifiée <sup>b</sup>	3800	1.6 [0.8 ; 2.9]			
<b>Portage maternelle E-BLSE</b>					
			<i>0.06</i>	<i>0.09</i>	
Non	4000	Réf.		Réf.	
Oui	1100	1.7 [1.0 ; 3.0]		1.6 [0.9 ; 2.9]	
<b>Antibiothérapie pendant l'accouchement</b>					
			<i>0.04</i>	<i>0.04</i>	
Non	5200	Réf.		Réf.	
Oui	423	2.1 [1.0 ; 4.2]		2.2 [1.1 ; 4.5]	

<b>Lieu d'accouchement</b>			<i>0.09</i>
Domicile	2600	Réf.	
Centre de santé	3000	1.6 [0.9 ; 2.7]	
<b>Hospitalisation pendant le premier mois de vie</b>			0.23
Non	5500	Réf.	
Oui	84	2.7 [0.62; 11.2]	
<b>Antibiothérapie pendant le premier mois de vie</b>			0.54
Non	5500	Réf.	
Oui	58	2.0 [0.27;14.7]	
<sup>a</sup> Incluant matrones ou absence; <sup>b</sup> Incluant médecins, sages-femmes			



#### 4.2.4 Discussion

Cette étude a permis d'estimer l'incidence d'acquisition d'E-BLSE au sein d'une cohorte de nouveau-nés en milieu communautaire à Madagascar. Par ailleurs, nous avons mis en évidence que le faible poids à la naissance, l'accouchement par césarienne et la prise maternelle d'antibiotique à l'accouchement étaient des principaux facteurs de risque d'acquisition des E-BLSE pendant le premier mois de vie.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première estimation de l'incidence d'acquisition d'E-BLSE en milieu communautaire dans un pays à faible revenu. Dans ces pays, peu de données sont disponibles sur la colonisation des nouveau-nés par des E-BLSE en milieu communautaire. De plus, et la plupart des études publiées ont estimé une prévalence, mesure de fréquence qui n'est pas pertinente, contrairement à l'incidence lorsqu'on s'intéresse à la dynamique d'acquisition (42, 47, 71, 95, 106-108). Les quelques études (109-112) sur l'acquisition d'E-BLSE ont été menées en milieu hospitalier, dans des services de soins intensifs néonataux plus précisément où la colonisation par d'E-BLSE est plus souvent d'origine nosocomiale. De plus, dans ces services, les nouveau-nés sont plus fragiles (grande prématurité, comorbidités...) et plus exposés aux antibiotiques à large spectre. Enfin, dans ces études, le nombre de prélèvements réalisés est limité : souvent, deux prélèvements ont été effectués: le premier à l'admission et le deuxième à la sortie, ce qui ne permet pas une estimation précise de l'incidence parce qu'on ne peut pas déterminer avec précision la date de l'acquisition d'E-BLSE.

Notre estimation est proche de la limite inférieure de l'incidence mensuelle d'acquisition d'E-BLSE [12 et 53 cas par 1000 jours-patients] estimée par Mammina et al. dans un service néonatal de soins intensifs en Italie (105). Ainsi, même chez les nouveau-nés qui ne sont pas particulièrement exposés à l'environnement hospitalier, l'acquisition d'E-BLSE est significative.

Parmi les facteurs associés à l'acquisition d'E-BLSE identifiés dans notre étude l'accouchement par césarienne a été retrouvé dans d'autres études sur l'infection ou le portage d'E-BLSE (113, 114). Les nouveau-nés accouchés par césarienne risquent davantage d'être manipulés par les soignants et ont généralement un plus long séjour à l'hôpital que les nouveau-nés accouchés par voie basse. D'ailleurs, les facteurs de risque d'acquisition d'E-BLSE les plus fréquemment identifiés dans la littérature quant aux études réalisées dans les unités de soins intensifs des services néonatalogie sont la durée d'hospitalisation et les prises en charge invasives (83, 85, 86, 115). Ces deux facteurs pourraient donc augmenter le risque

d'acquisition d'E-BLSE. Des études récentes montrent que le microbiote joue un rôle clé dans la protection contre les maladies infectieuses (116). Nos résultats montrent que l'exposition au microbiote maternel pourrait également jouer un rôle dans l'acquisition d'E-BLSE au cours du premier mois de vie. En effet, la naissance par césarienne prive les nouveau-nés de l'exposition aux flores maternelles (vaginale et intestinale) et ceci pourrait influencer le développement du microbiote du nouveau-né (80, 117). Des études récentes montrent que le microbiote joue un rôle clé dans la protection contre les maladies infectieuses (116).

Une explication plausible à nos résultats est que le microbiote maternel pourrait également jouer un rôle dans l'acquisition d'E-BLSE au cours du premier mois de vie. En plus, il a été démontré que les nouveau-nés accouchés par césarienne ont un portage d'E-BLSE plus long par rapport à ceux accouchés par voie basse (75).

Nos résultats suggèrent qu'il faut prêter une attention particulière à l'hygiène hospitalière et aux soins des nouveau-nés accouchés par césarienne car leur microbiote intestinal pourrait être perturbé et favorable à l'acquisition d'E-BLSE. La pratique de la césarienne dans les PRFI reste moins fréquente que dans les pays à revenu élevé (118-121). Néanmoins, dans les PRFI également, la césarienne serait parfois pratiquée en absence d'indication médicale (122). La présente étude apporte un argument supplémentaire pour éviter la pratique de Césarienne inutile.

Les femmes enceintes dans cette étude ont été incluses durant le 3<sup>e</sup> trimestre de leur grossesse, ce qui rend difficile l'estimation exacte de l'âge gestationnel, aucune des femmes incluses n'ayant eu une échographie au premier trimestre de grossesse. C'est pourquoi, dans notre analyse, nous avons utilisé le petit poids à la naissance (PPN) qui peut être à la fois la conséquence de la prématurité ou d'un retard de croissance intra-utérine. Nous avons montré que les nouveau-nés ayant un PPN avaient un risque élevé d'acquisition d'E-BLSE quel que soit le statut E-BLSE de la mère. Parmi les 18 nouveau-nés ayant un PPN et pour lesquels un prélèvement était disponible, sept ont été colonisés par des E-BLSE dont un seul avait été hospitalisé, suggérant que la colonisation n'était pas acquise à l'hôpital. La prématurité a déjà été identifiée comme étant un facteur de risque d'acquisition d'E-BLSE (84), mais à notre connaissance, le rôle du retard de croissance intra-utérine n'a pas été étudié. Des études sont donc nécessaires pour comprendre les modes d'acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés ayant un PPN, qui sont donc plus à risque de développer une infection résistante aux antibiotiques.

C'est la première fois, à notre connaissance, que l'antibiothérapie pendant l'accouchement est retrouvée comme facteur associé à l'acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés.

L'antibiothérapie pendant l'accouchement est réalisée pour des raisons diverses (50), incluant la prévention de la transmission mère-enfant des streptocoques du groupe B. Dans notre étude, toutes les mères (n=28) ayant reçu une antibiothérapie pendant l'accouchement avaient un liquide amniotique fétide, une rupture prématurée des membranes ou une fièvre pendant l'accouchement. Bien que ces facteurs n'indiquent pas que la mère avait une infection certaine, l'accouchement de ces femmes a pu se produire dans un contexte septique, ce qui pourrait augmenter le risque d'une acquisition précoce d'E-BLSE chez les nouveau-nés. Par ailleurs, les C3G ou la pénicilline A, antibiotiques les plus couramment utilisés (123), peuvent traverser le placenta et donc d'être transmis au fœtus. Par conséquent, il est possible que le nouveau-né reçoive une partie de l'antibiotique maternel. Ce qui pourrait également être une hypothèse alternative plausible pour l'association antibiothérapie maternelle à l'accouchement et l'acquisition d'E-BLSE chez le nouveau-né. La prescription d'antibiotique pendant l'accouchement doit être faite avec prudence et il serait pertinent de développer des recommandations de bon usage des antibiotiques pendant la grossesse et l'accouchement. L'utilisation inappropriée d'antibiotiques a un impact sur la résistance aux antibiotiques et le coût des soins de santé aussi bien dans les PRFI que dans les pays à revenu élevé (124-127). Des mesures pour améliorer l'utilisation appropriée des antibiotiques sont en cours de développement (test de diagnostic rapide) ou ont déjà été mises en œuvre, par exemple : à travers la prise en charge intégrée des cas en milieu communautaire (128).

Nous n'avons pas montré que l'hospitalisation ou la prise d'antibiotiques étaient associée à un risque élevé de première acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés. Comme notre étude est une cohorte en milieu communautaire, très peu de nouveau-nés ont été hospitalisés (3.6%) ou ont pris des antibiotiques pendant leur premier mois de vie (1.6%) et donc moins exposés par rapport aux autres études qui ont été menées en majorité dans les milieux hospitaliers aux nouveau-nés des études qui sont destinés à la majorité hospitalisée (83-86, 115).

En milieu communautaire, les facteurs de risque peuvent donc être différents, nous avons mis en évidence que les conditions liées à l'accouchement (antibiothérapie pendant l'accouchement, l'opération césarienne, PPN) sont favorables pour l'acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés. Bien que significative en analyse univariée, nous n'avons pas démontré que la colonisation maternelle d'E-BLSE augmente significativement le risque d'acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés dans le modèle multivarié.

Les espèces bactériennes communes à la fois à la mère et à l'enfant pour sa 1<sup>ère</sup> acquisition portée par les 8 couples mères-enfants étaient: 6 *Escherichia coli* et 2 *Klebsiella pneumoniae*. Cette première acquisition d'E-BLSE survenait pendant la première semaine de vie pour 3

couples mère-enfants, ce qui représente 8% (3/38) de l'ensemble des premières acquisitions survenant la 1<sup>ère</sup> semaine de vie. La première acquisition d'E-BLSE survenait plus tard (après la première semaine de vie) pour 5 couples mère-enfants, ce qui représente 29% (5/17) de l'ensemble des premières acquisitions survenant après la première semaine de vie. Bien que d'autres études aient révélé que le portage maternel d'E-BLSE était associé à la colonisation d'E-BLSE chez les nouveau-nés (77, 82), cette étude suggère que la transmission mère-enfant pendant l'accouchement pourrait ne pas jouer un rôle aussi important dans l'acquisition d'E-BLSE au cours de la première semaine de vie. Cependant, nous ne pouvons pas exclure un manque de puissance statistique. Par conséquent, l'interprétation de ces résultats doit être prudente.

L'analyse des résultats bactériologiques va être poursuivie par une analyse phylogénétique. En effet, pour mettre en évidence la transmission des souches entre la mère et l'enfant, nous souhaiterions rechercher une éventuelle relation phylogénétique entre les souches. Pour ce faire, les bactéries ayant le genre et espèce identique et des antibiogrammes semblables seront étudiées par la comparaison de leurs séquences d'ADN. Leurs génomes seront séquencés par la technologie Illumina. Le séquençage de génome complet est la technique de typage ou de comparaison de bactéries la plus résolutive. Les séquences seront comparées à l'aide de différents outils bioinformatiques.

Notre étude a des limites. Pour des raisons éthiques et d'acceptabilité, il n'était pas possible d'effectuer plus de six prélèvements de selles/écouvillons lors du suivi. Par conséquent, le moment de l'acquisition d'E-BLSE pourrait avoir eu lieu entre les deux prélèvements consécutifs. Cependant, cette estimation inexacte de la date d'acquisition concerne de la même manière tous les nouveau-nés inclus et n'est donc pas susceptible d'avoir eu un impact sur le sens des associations retrouvées. D'ailleurs, le PPN, la césarienne et le portage maternel ne changent pas avec le temps et se produisent avant et au moment de la naissance.

Une grande majorité des nouveau-nés a eu le premier prélèvement dans les 3 premiers jours. Cependant, en raison de problèmes logistiques, 75 nouveau-nés n'ont pas pu être prélevés pendant cette période. Parmi eux, sept n'avaient qu'un seul échantillon durant la période de suivi. Parmi les 68 nouveau-nés restants, tous les échantillons suivants étaient négatifs, suggérant que l'échantillon manquant dans les trois premiers jours de la vie était probablement négatif. Nous sommes alors convaincus que ces retards du premier prélèvement (après les 3 premiers jours) ne risquent pas d'avoir un impact sur les associations que nous avons trouvées. Onze bactéries à Gram négatif dans les échantillons de selles de nouveau-nés et 14 dans des échantillons de selles de mères n'ont pas pu être identifiées par le spectromètre de masse

MALDI-TOF. Ils étaient tous, oxydase négative. Les scores fournis par le spectromètre de masse MALDI-TOF étaient trop faibles (1,2 - 1,7) et ne permettaient pas d'identifier l'espèce mais nous donnaient le genre de bactéries (*Enterobacteriaceae: Acinetobacter sp., Enterobacter sp., Kluyvera sp. , Raoultella sp.* et d'autres BGN tels que *Stenotrophomonas sp.*).

Nous n'avons pas recueilli de données sur la colonisation d'E-BLSE dans les membres du ménage. Cependant, les caractéristiques reflétant une transmission potentielle des membres du ménage (type d'habitat, nombre de pièces, nombre des membres du ménage) n'étaient pas significativement associées à l'acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés.

En conclusion, notre étude a montré que les circonstances relatives à la grossesse et à l'accouchement peuvent influencer l'acquisition d'E-BLSE pendant la période néonatale. Nos résultats justifient la nécessité d'améliorer la prise en charge des infections et bon usage des antibiotiques pendant l'accouchement et un meilleur suivi de grossesse pour éviter la pratique inutile de la césarienne ainsi que le petit poids à la naissance.

RESEARCH ARTICLE

# Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in neonates: A community based cohort in Madagascar

Perlinot Herindrainy<sup>1†</sup>, Maminiana Alain Noah Rabenandrasana<sup>2</sup>, Zafitsara Zo Andrianirina<sup>3</sup>, Feno Manitra Jacob Rakotoarimanana<sup>1</sup>, Michael Padget<sup>4</sup>, Agathe de Lauzanne<sup>5</sup>, Awa Ndir<sup>6</sup>, Elsa Kermorvant-Duchemin<sup>7</sup>, Benoit Garin<sup>2</sup>, Patrice Piola<sup>1</sup>, Jean-Marc Collard<sup>2</sup>, Didier Guillemot<sup>4</sup>, Bich-Tram Huynh<sup>4✉\*</sup>, Elisabeth Delarocque-Astagneau<sup>4✉</sup>, for the BIRDY study group<sup>††</sup>



**OPEN ACCESS**

**Citation:** Herindrainy P, Rabenandrasana MAN, Andrianirina ZZ, Rakotoarimanana FMJ, Padget M, de Lauzanne A, et al. (2018) Acquisition of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in neonates: A community based cohort in Madagascar. PLoS ONE 13(3): e0193325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193325>

**Editor:** Axel Cloekaert, Institut National de la Recherche Agronomique, FRANCE

**Received:** September 29, 2017

**Accepted:** February 8, 2018

**Published:** March 1, 2018

**Copyright:** © 2018 Herindrainy et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** The data underlying this study are legally restricted by both French and Malagasy regulations. The procedures carried out with the French data privacy authority (CNIL, Commission nationale de l'informatique et des libertés) do not provide for public availability of the database. Requests for data may be sent to the following points of contact: Dr. Ravelomanantena Hantamalala Vololoniaina (Ethics Committee of the Malagasy Public Health Ministry) at [hanta](mailto:hanta@pasteur.mg).

**1** Epidemiology Unit, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar, **2** Experimental Bacteriology Unit, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar, **3** Peadiatric Ward, Centre Hospitalier de Soavinandriana, Antananarivo, Madagascar, **4** Biostatistics, Biomathematics, Pharmacoepidemiology and Infectious Diseases Unit, Institut Pasteur, INSERM, UVSQ, Paris, France, **5** Epidemiology and Public Health Unit, Institut Pasteur du Cambodge, Phnom Penh, Cambodia, **6** Epidemiology and Infectious Diseases Unit, Institut Pasteur de Dakar, Dakar, Senegal, **7** Paris Descartes University and AP-HP, Necker-Enfants Malades University Hospital, Department of Neonatology, Paris, France

✉ These authors contributed equally to this work.

✉ Current address: Epidemiology Unit, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar

†† Membership of the BIRDY study group is provided in the Acknowledgments.

\* [bich-tram.huynh@pasteur.fr](mailto:bich-tram.huynh@pasteur.fr)

## Abstract

In low and middle income countries (LMICs), where the burden of neonatal sepsis is the highest, the spread of extended spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae (ESBL-PE) in the community, potentially contributing to the neonatal mortality, is a public health concern. Data regarding the acquisition of ESBL-PE during the neonatal period are scarce. The routes of transmission are not well defined and particularly the possible key role played by pregnant women. This study aimed to understand the neonatal acquisition of ESBL-PE in the community in Madagascar. The study was conducted in urban and semi-rural areas. Newborns were included at birth and followed-up during their first month of life. Maternal stool samples at delivery and six stool samples in each infant were collected to screen for ESBL-PE. A Cox proportional hazards model was performed to identify factors associated with the first ESBL-PE acquisition. The incidence rate of ESBL-PE acquisition was 10.4 cases/1000 newborn-days [95% CI: 8.0–13.4 cases per 1000 newborn-days]. Of the 83 ESBL-PE isolates identified, *Escherichia coli* was the most frequent species (n = 28, 34.1%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (n = 20, 24.4%). Cox multivariate analysis showed that independent risk factors for ESBL-PE acquisition were low birth weight (adjusted Hazard-ratio (aHR) = 2.7, 95% CI [1.2; 5.9]), cesarean-section, (aHR = 3.4, 95% CI [1.7; 7.1]) and maternal use of antibiotics at delivery (aHR = 2.2, 95% CI [1.1; 4.5]). Our results confirm that mothers play a significant role in the neonatal acquisition of ESBL-PE. In

[agmed@blueline.mg](mailto:agmed@blueline.mg), or Dr. Gwenaëlle Carn (quality assurance manager at Institut Pasteur in Madagascar) at [Gwenaëlle@pasteur.mg](mailto:Gwenaëlle@pasteur.mg).

**Funding:** This work was undertaken as part of the Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children (BIRDY) project (<http://www.birdyprogram.org/>), which is made possible by the funding of the Department of International Cooperation of the Principality of Monaco. Also this work was supported by the Institut Pasteur (PTR call). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

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

LMICs, public health interventions during pregnancy should be reinforced to avoid unnecessary caesarean section, unnecessary antibiotic use at delivery and low birth weight newborns.

## Introduction

Since 2000, the number of neonatal deaths has decreased from 3.9 million to 2.7 million [1]. Nevertheless, this decline has been slower than the post-neonatal under-five mortality [2] and significant improvements in neonatal health still have to be achieved. Bacterial infections are a leading cause of neonatal deaths in countries with very high under five mortality rate [3,4]. In 2014, it has been estimated that 6.9 million cases of neonatal possible severe bacterial infection (pSBI) occurred in low or middle-income countries (LMICs) [5].

In LMICs, neonatal infections are mainly caused by Enterobacteriaceae, more specifically *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* [6,7]. One important driver of unfavorable outcome in infections caused by these bacteria is multidrug resistance which challenges appropriate therapy [8]. Of particular concern, the extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae (ESBL-PE), are the most frequently isolated multidrug resistant bacteria [6,9–11]. First reported in hospital settings, ESBL-PE emerged in the community since the early 2000s [12]. ESBL-PE are resistant to beta-lactams and cephalosporins [13]. Carbapenems remain the last resort to treat pediatric ESBL-PE infections which is onerous and often unavailable in LMICs [14–16].

Enterobacteriaceae are known to colonize the digestive tract [17]. After birth, the intestinal tract of newborns is colonized by the maternal and environment flora [18] which represents the first step for potential neonatal infections [19]. However, data regarding the acquisition of ESBL-PE during the neonatal period are scarce [20]. Bacteria that first colonize the neonatal gut are from different sources (maternal, health-care facilities, community) and the routes of transmission are not well defined [21]. The maternal carriage of ESBL-PE is likely to play a significant role in the colonization and/or infection of newborns in the first week of life [22].

In Madagascar, a recent study among pregnant women at delivery in the community showed a significant prevalence (18.5%) of ESBL-PE carriage, and one strain of *Klebsiella pneumoniae* isolated was a New Delhi metallo-beta-lactamase-1 producer, indicating that pregnant women may represent a substantial source for transmission of multiresistant *Enterobacteriaceae* to neonates [23].

The aim of this study was to understand the neonatal acquisition of ESBL-PE colonization in the community in Madagascar.

## Methods

The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Malagasy Public Health Ministry (no. 113-MSANP/CE 03 November 2014) before the study began and was authorized by the Institut Pasteur in Paris. Written informed consents were obtained from all participants.

## Study design

This study was nested within the BIRDY program (“Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low income countries”, <http://www.birdyprogram.org/>). The study design of the BIRDY program has already detailed elsewhere [24]. Briefly, the

present study took place between October 1<sup>st</sup>, 2015 and September 30<sup>th</sup>, 2016 in two distinct areas in Madagascar: an urban area, Antananarivo, and a semi-rural area, Moramanga (110 km east from Antananarivo) (Fig 1). All pregnant women of the study areas were identified and were enrolled in the study during their third trimester of pregnancy. An active monitoring of the pregnant women was conducted to ensure the enrollment of neonates at birth.

The mother’s sociodemographic, medical and obstetric characteristics and delivery information were also collected as well as the newborn’s anthropometric measurements and APGAR score.



Fig 1. Study areas.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193325.g001>



Newborns were included at birth and systematic home visits were planned twice in the first week of life; the first visit occurring within three days after delivery and then weekly in the first month (day 0, day 3, day 7, day 14, day 21 and day 28). At each visit, stools sample or endorectal swabs were collected. We recorded using standardized questionnaires orally administered to the mothers factors potentially associated with the risk of ESBL-PE acquisition, including habitat type, number of rooms, number of household members, parity, diet and hygiene habits, contact with animals, animal ownership, animal husbandry, hospitalization and consumption of antibiotics in the previous days, latrines [12,25–28].

Maternal fresh stools were collected at delivery or shortly after delivery in case of home delivery to detect ESBL-PE. Six stools samples or endorectal swabs from the newborns were obtained during the first month of life starting with the meconium when available, then 2 others during the first week and weekly for the 3 remaining weeks of the first month of life. In case of hospitalization of the newborn, a sample was taken at the entrance and every 7 days during hospitalization. Another sample was taken before discharge from the hospital if hospitalization was less than 7 days.

### Microbiological analysis

All samples were analyzed in the laboratory of Experimental Bacteriology unit at the Institut Pasteur in Madagascar. If stools were collected, 1g of sample was suspended in 9ml of physiologic water and dilution in 1/10 was prepared. If endorectal swabs were collected, the swab was suspended in 1ml of physiologic water then vortexed.

Samples were cultivated on CHROMagar ESBL (CHROMagar, Paris, France). The presence of ESBLs in isolates was confirmed by the double-disk synergy test (DDST) [29]. DDST was performed by placing the disk of cefotaxime (30 µg), ceftazidime (30 µg), and combination of amoxicillin/clavulanic acid (20 µg/10 µg) on a lawn culture of bacteria on Muller-Hinton agar plate, with a 20 mm distance between each disk from center to center. Then, plates were incubated at 37°C for 18–24 hrs. Enhancement of the inhibition zone between the disks containing clavulanic acid and cefotaxime or ceftazidime indicated the presence of ESBL production. *E. coli* ATCC 25922 and *K. pneumoniae* ATCC 700603 were used as internal quality control strains. Each colony morphotype was identified by mass spectrometry MALDI-TOF, Bruker. Antimicrobial susceptibility testing was performed on each isolate. Amoxicillin, ticarcillin, ticarcillin-clavulanic acid, cefalotin, amoxicillin-clavulanic acid, aztreonam, cefotaxim, ceftazidime, cefepime, imipenem, ertapenem, ceftazidime, cefuroxime, gentamicin, nalidixic acid, ciprofloxacin were tested. The phenotype interpretation was done according to the Antibiogram Committee of the French Society of Microbiology (CA-SFM) guidelines 2015[29].

### Statistical analysis

Stata version no.14 (Stata Corp., College Station, TX) was used for all statistical analyses. Differences in proportions and means were compared using the chi2 and the student test, respectively. A *P*-value of < 0.05 was considered statistically significant.

We made the assumption that at birth the newborn gut was not colonized by ESBL-PE [18,30]. Also, newborns that had their first sample after the 2 first weeks of life were not included in the survival analysis [31]. We defined low birth weight (LBW) as a birth weight under 2500 g.

Our primary outcome was defined as the first acquisition of ESBL-PE occurring during the first month of life of the newborn; follow-up was thus censored after the first month, or at the date of death, date of withdrawal, or date of last visit for the newborns lost to follow-up, whichever occurred first. We calculated incidence rates of the first acquisition of ESBL-PE per 1000

newborn-days. The ESBL-PE acquisition curves were obtained by the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank statistic. To identify factors associated with the first ESBL-PE acquisition, we used a Cox proportional hazard model. We considered variables potentially associated with ESBL-PE acquisition, such as maternal ESBL-PE colonization, antibiotic consumption, and hygiene.

For all factors included in the Cox model, the proportional hazard assumption was validated using a test on Schoenfeld residuals. All factors associated with the outcome with a *P*-value <0.20 in univariate analysis were entered in the multivariate model. A backward selection procedure was applied to identify factors independently and significantly associated with the outcome. We also tested an interaction between maternal ESBL-PE colonization and cesarean delivery; and antibiotic per-partum, respectively. A *P*-value <0.05 was considered significant.

## Results

### Characteristics of the study population

Of the 351 pregnant women included in the study, 340 gave birth to 343 live newborns who were included in the study (Fig 2). At the end of the study, the mean number of visits was 4.96 (standard-deviation (SD) = 0.04) and 270 newborns had a complete follow-up.

Among the 1755 samples collected in neonates, 678 (39%) were stool samples and 1077 (61%) were endorectal swabs. And among the 275 maternal samples, 177 (64%) were stool samples and 98 (36%) were endorectal swabs.

Table 1 presents the general characteristics of the mothers and newborns. On average, mothers were 27.5 years of age (range 26.8–28.2), 29.1% were primigravidae. More than one-half (54.7%) attended to partial secondary school and more than two third (67.4%) were unemployed. More than 90% used outside toilets and more than one quarter (25.6%) did not have access to electricity. A total of 153 (44.6%) pregnant women gave birth at home. Of the 343 newborns included in the study, 48.1% were male. Their mean birth weight was 3067.6 g (SD = 23.8, range: [1610–4200]); and 7.3% of them had a low birth weight. Among the 308 newborns followed-up, eleven (3.6%) were hospitalized and 5 (1.6%) took antibiotics during their first month of life. Of the 275 mothers with collected stool samples, 54 (19.6%) were colonized with ESBL-PE. The majority were *Escherichia coli* (n = 28, 49.1%) and *Klebsiella pneumoniae* (n = 6, 10.5%) S1 Table.

### ESBL-PE acquisition in newborns

A total of 83 ESBL-PE isolates were identified during the follow-up. *Escherichia coli* was the most frequent species (n = 28, 34.1%), followed by *Klebsiella pneumoniae* (n = 20, 24.4%). Eleven strains remained unidentified. When we considered the first acquisition only (n = 55), *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* remained the most prevalent pathogens (n = 17, 30.9% and n = 14, 25.5%, respectively) (see S2 and S3 Tables). Overall, thirty five newborns were excluded from the survival analysis (18 with sample provided after 15<sup>th</sup> day of life, 17 withdrawals (Fig 2). There was no statistical difference between the characteristics of these newborns and those included in the survival analysis.

The overall incidence of ESBL-PE first acquisition was 10.4 per 1000 newborn-days [95% confident interval (CI) = 8.0; 13.4]. The incidences were 13.7 [8.8; 21.3] and 9, 2 [6.7; 12.7] in the urban and semi-rural areas, respectively. We did not find any difference in the incidence of acquisition between the urban and semi-rural areas (log rank test, p = 0.22). ESBL-PE acquisition curves according to study areas, newborn's weight, mode of delivery, maternal ESBL-PE colonization status and antibiotics use during delivery are shown in Fig 3A, Fig 3B, Fig 3C, Fig

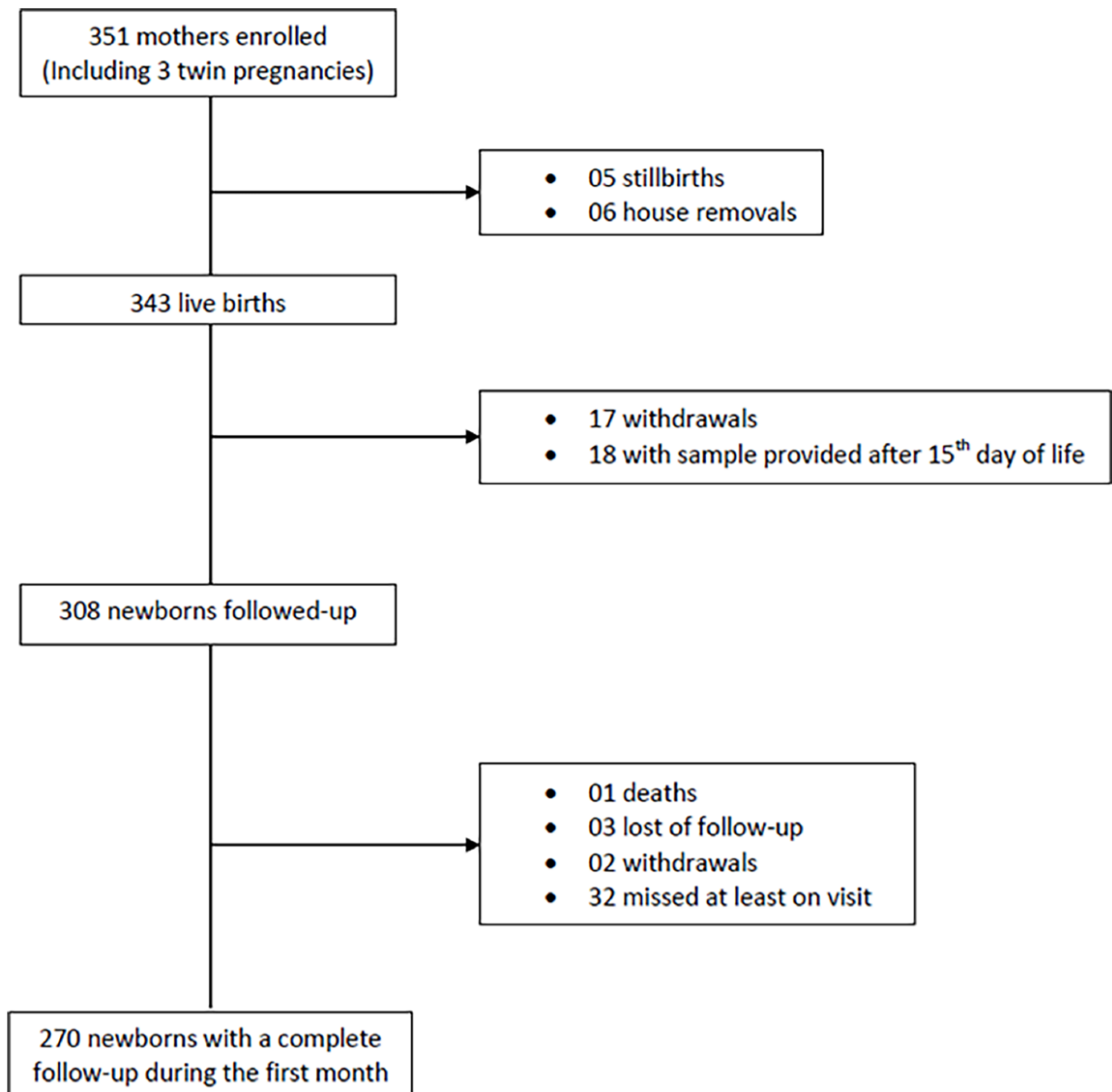


Fig 2. Flow-chart of the study participants.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193325.g002>

3D and Fig 3E, respectively. In univariate Cox analysis (Table 2), cesarean-born babies (Hazard-ratio (HR) = 3.5, 95% CI [1.7; 6.8]) or newborn from a mother who received an antibiotic during delivery (HR = 2.1, 95% CI [1.0; 4.2]) were at higher risk of ESBL-PE acquisition than vaginally born babies or newborn from a mother who did not receive an antibiotic during delivery, respectively. Compared to babies born from a mother not colonized with ESBL-PE, children born from an ESBL-PE colonized mother had an increased risk of acquiring ESBL-PE

Table 1. Characteristics of the mothers and newborns.

	Total	Urban area	Semi-urban area	P <sup>a</sup>
<i>Mothers</i>	<b>340 (100)</b>	<b>103 (30.3)</b>	<b>237 (69.7)</b>	
<b>Age</b>	n (%)	n (%)	n (%)	
Mean (SD) <sup>b</sup>	27.5 (6.5)	26.7 (5.8)	27.9 (6.7)	0.5
Median (IQR) <sup>c</sup>	26 (23; 32)	25 (23; 29)	26 (23; 32)	
<b>Marital status</b>				
Single or divorced	18 (5.3)	2 (1.9)	16 (6.8)	0.1
Married or consensual union	322 (94.7)	101 (98.1)	222 (93.3)	
<b>ESBL colonisation</b>	275 (100)	77 (28)	198 (72)	0.7
Yes	54 (19.6)	16 (20.8)	38 (19.2)	
No	221 (80.4)	61 (79.2)	160 (80.8)	
<b>Education</b>				
No education or primary	77 (22.7)	18 (17.5)	59 (24.9)	0.1
Partial secondary	186 (54.7)	56 (54.4)	130 (54.9)	
Complete secondary or University	77 (22.6)	29 (28.1)	48 (20.2)	
<b>Parity</b>				
Primigravidae	99 (29.1)	33 (32.0)	66 (27.9)	0.4
Multigravidae	241 (70.9)	70 (68.0)	171 (72.1)	
<b>Toilets facilities</b>				
Inside access	24 (7.1)	13 (12.6)	11 (4.6)	<b>0.008</b>
Outside access	316 (92.9)	90 (87.4)	226 (95.4)	
<b>Electricity access</b>				
Yes	253 (74.4)	89 (86.4)	164 (69.2)	<b>0.001</b>
No	87 (25.6)	14 (13.6)	73 (30.8)	
<b>Profession</b>				
Unemployed	229 (67.4)	63 (61.2)	166 (70.0)	0.06
Manual employment	101 (29.7)	34 (33.0)	67 (28.3)	
Office jobs	10 (2.9)	6 (5.8)	4 (1.7)	
<b>Person who followed pregnancy</b>				
No follow-up	10 (2.9)	2 (1.9)	8 (3.4)	0.9
Traditional birth attendant	7 (2.1)	2 (1.9)	5 (2.1)	
Health care worker <sup>d</sup>	323 (95.0)	99 (96.2)	224 (94.5)	
<i>Newborns</i>	<b>343 (100)</b>	<b>105 (30.6)</b>	<b>238 (69.4)</b>	
<b>Sex</b>				
Male	165 (48.1)	52 (49.5)	113 (47.5)	0.7
<b>Place of delivery</b>				
Health care center	190 (55.4)	74 (70.5)	116 (48.7)	<b>&gt;0.001</b>
Home	153 (44.6)	31 (29.5)	122 (51.3)	
<b>Cesarean delivery</b>				
Yes	29 (8.5)	17 (16.2)	12 (5.0)	<b>0.001</b>
No	314 (91.5)	88 (83.8)	226 (95.0)	
<b>Difficult birth</b>				
Yes	25 (7.3)	13 (12.4)	12 (5.0)	<b>0.016</b>
No	318 (92.7)	92 (87.6)	226 (95.0)	
<b>Weight at delivery (gr)</b>	329 (100)	101 (30.7)	228 (69.3)	
< 2500	24 (7.3)	15 (14.9)	9 (3.9)	<b>&gt;0.001</b>
> = 2500	305 (92.7)	86 (85.1)	219 (96.1)	
<b>Hospitalization during the first month of life</b>	308 (100)	89 (28.9)	219 (71.1)	

(Continued)

Table 1. (Continued)

	Total	Urban area	Semi-urban area	P <sup>a</sup>
No	297 (96.4)	82 (92.1)	215 (98.2)	0.01
Yes	11 (3.6)	7 (7.9)	4 (1.8)	
<b>Antibiotics intake during the first month of life</b>	308 (100)	89 (28.9)	219 (71.1)	
No	303 (98.4)	88 (98.9)	215 (98.2)	1
Yes	5 (1.6)	1 (1.1)	4 (1.8)	

<sup>a</sup>p, p-value

<sup>b</sup>SD, Standard deviation

<sup>c</sup>IQR, Interquartile range.

<sup>d</sup>Health care worker: a doctor, a midwife or a nurse.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193325.t001>

(HR = 1.7, 95% CI [1.0; 3.0]). Low birth weight was significantly associated with a higher risk of ESBL-PE acquisition (HR = 2.6, 95% CI [1.2; 5.5]) compared to normal weight babies at birth.

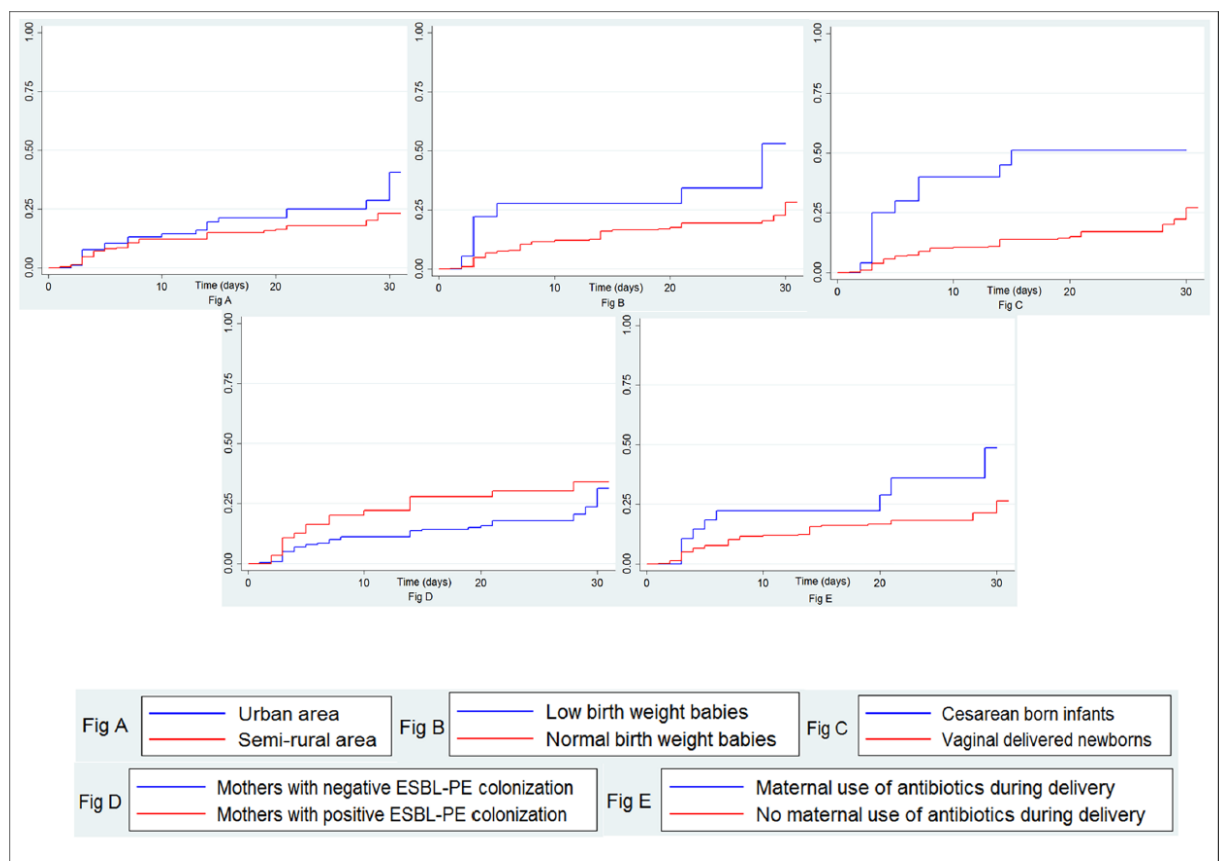


Fig 3. Cumulative incidences according to study areas (Fig 3A), newborn's weight at birth (Fig 3B), mode of delivery (Fig 3C), maternal ESBL-PE colonization status (Fig 3D) and antibiotics use during delivery (Fig 3E).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193325.g003>

Table 2. Cox proportional hazard analysis of ESBL-PE acquisition.

Variable	Person-days	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Crude HR <sup>a</sup> [95% CI <sup>b</sup> ]	P <sup>c</sup>	Adjusted HR [95% CI]	p
<b>Low birth weight</b>			<b>0.01</b>		<b>0.01</b>
No (> = 2500gr)	5300	Ref. <sup>d</sup>		Ref.	
Yes (<2500gr)	324	2.6 [1.2; 5.5]		2.7 [1.2; 5.9]	
<b>Maternal job</b>			<b>0.21</b>		
No Job	3900	Ref.			
Manual job	1500	1.0 [0.6; 1.9]			
Office job	199	2.5 [1.0; 6.5]			
<b>Latrine type</b>			<b>0.41</b>		
Outside without flush	5100	Ref.			
Outside with flush	137	0.7 [0.1; 5.4]			
Inside without flush	176	0.5 [0.1; 3.8]			
Inside with flush	232	2.1 [0.9; 5.3]			
<b>Habitat type</b>			<b>0.46</b>		
Room shared with other household	4389	Ref.			
House shared with other household	500	0.8 [0.4; 1.4]			
Individual house	410	1.3 [0.2; 2.5]			
<b>Number of rooms</b>			<b>0.63</b>		
1 room		Ref.			
2 rooms and more		1.1 [0.6; 1.9]			
<b>Number of household members</b>			<b>0.16</b>		
Less than 5 members	4500	Ref.			
5 members and more	1097	1.01 [0.5; 1.7]			
<b>Animal ownership</b>			<b>0.32</b>		
No	5370	Ref.			
Yes	214	1.7 [0.2; 10.6]			
<b>Site</b>			<b>0.19</b>		<b>0.96</b>
Semi-rural site	4100	Ref.		Ref.	
Urban site	1500	1.4 [0.8; 2.5]		1.0 [0.5; 1.8]	
<b>Mode of delivery</b>			<b>&lt;0.001</b>		<b>0.001</b>
Vaginal delivery	5300	Ref.		Ref.	
Cesarean	320	3.5 [1.8; 6.8]		3.4 [1.7; 7.1]	
<b>Supervising person at delivery</b>			<b>0.14</b>		
Non medical staff	1700	Ref.			
Medical staff	3800	1.6 [0.8; 2.9]			
<b>Maternal ESBL-carriage</b>			<b>0.06</b>		<b>0.09</b>
No	4000	Ref.		Ref.	
Yes	1100	1.7 [1.0; 3.0]		1.6 [0.9; 2.9]	
<b>Antibiotic during delivery</b>			<b>0.04</b>		<b>0.04</b>
No	5200	Ref.		Ref.	
Yes	423	2.1 [1.0; 4.2]		2.2 [1.1; 4.5]	
<b>Place of delivery</b>			<b>0.09</b>		
Home	2600	Ref.			
Health-care facilities	3000	1.6 [0.9; 2.7]			
<b>Hospitalization during the first month of life</b>			<b>0.23</b>		
No	5500	Ref.			
Yes	84	2.7 [0.62; 11.2]			

(Continued)

Table 2. (Continued)

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	Person-days	Crude HR <sup>a</sup> [95% CI <sup>b</sup> ]	P <sup>c</sup>	Adjusted HR [95% CI]	p
<b>Antibiotics intake during the first month of life</b>			0.54		
No	5500	Ref.			
Yes	58	2.0 [0.27;14.7]			

<sup>a</sup>HR, Hazard Ratio

<sup>b</sup>95% CI, 95% Confidence Interval

<sup>c</sup>p, p-value

<sup>d</sup>Ref., reference.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193325.t002>

In multivariate analysis (Table 2), factors independently associated with a higher risk of first ESBL-PE acquisition included low birth weight (adjusted Hazard-ratio (aHR) = 2.7, 95% CI [1.2; 5.9]), cesarean delivery (aHR = 3.4, 95% CI [1.7; 7.1]) and maternal use of antibiotics at delivery (aHR = 2.2, 95% CI [1.1; 4.5]). Maternal ESBL-PE colonization status was no longer statistically significant after adjustment. We found no statistically significant interactions.

### Discussion

This study showed an overall incidence of 10.4 ESBL-PE acquisitions per 1000 newborn-days within a cohort of newborns in the community in Madagascar. Also, we found that low birth weight, cesarean delivery and maternal use of antibiotic at delivery were major risk factors of acquiring ESBL-PE during the first month of life.

To our best knowledge, this is the first community-based estimate of the incidence of ESBL-PE acquisition in newborns in a LMIC. In these settings, there are very few data from the community and the majority of published studies estimated a prevalence (ranging from 10.0% to 46.0%) which is less accurate than an incidence [12,23,26,32–36]. In addition, most studies [37–40] on the acquisition of ESBL-PE were conducted in neonatal intensive care units where ESBL-PE are more likely to be hospital-acquired and where neonates have serious illness, are more exposed to broad-spectrum antibiotics and are thus not representative of the general population. In these studies, two swabs were usually performed: the first one at admission and the second one at discharge which does not allow an accurate incidence estimation. Our estimate is just below the lower limit of monthly incidence of ESBL-PE acquisition [12 and 53 cases per 1000 patient-days] estimated by Mammina et al. in a neonatal intensive care unit in Italy [31]. Thus, this finding highlights that, even in neonates not particularly exposed to hospital environment, ESBL-PE spread is significant and very fast from the very beginning of life.

We found that cesarean delivery is a risk factor of ESBL-PE acquisition which is concordant with others studies on ESBL-PE infection or carriage [32,41]. Babies delivered by cesarean section are more at risk of handling by health personnel and have generally longer stay in hospital than vaginally delivered newborns. These two factors might increase the risk of acquiring ESBL-PE. Moreover, birth by cesarean section deprives newborns from maternal vaginal and gut flora exposure and may influence the newborn microbiome development [42,43]. Recent studies show that the microbiota play a key role in the protection against infectious diseases [44]. One plausible explanation to our finding is that the maternal microbiota might also play a role in the ESBL-PE acquisition during the first month of life. Concordantly, it has been shown that infants delivered by cesarean section have longer ESBL-PE carriage compared to those vaginally delivered [45].

The rate of cesarean section in low-income countries remains low compared to those observed in high- and middle-income countries [46–49]. However, in LMICs also, cesarean section might be performed while it is not medically indicated, with negative consequences [50]. Our result provides an additional argument to avoid unnecessary cesarean sections.

In the present study, pregnant women were included in their third trimester of pregnancy, which rendered difficult an accurate measurement of gestational age, as none of the included women had a first-trimester ultrasound. Therefore, in our analysis, we used LBW instead, which can be either the consequence of prematurity or intra-uterine growth retardation, or both. We showed that low birth weight babies were at increased risk of acquiring ESBL-PE whatever the ESBL-PE status of the mother. Among the 18 LBW babies with collected stool samples, seven were colonized by ESBL-PE, and only one had been hospitalized among the seven colonized babies, suggesting that the colonization was likely not hospital-acquired. Prematurity has been shown to be a risk factor for acquisition of ESBL-PE [51], whereas to our knowledge the role of intra-uterine growth retardation has never been studied. More studies are then needed to understand which is the underlying pathway of ESBL-PE acquisition in LBW babies, who are consequently more at risk to develop a potentially fatal drug-resistant infection.

Antibiotics during delivery are administered for various reasons [52], including for preventing the transmission of maternal group B *streptococcus* (GBS) to newborns. However, in our study, all mothers (n = 28) who received antibiotics during delivery had fetid amniotic fluid and/or premature rupture of the membrane and/or fever during delivery. Although these factors did not indicate that the mother was definitively infected, the delivery of these women might occurred in a septic context, which might increase the risk of an earlier ESBL-PE acquisition in newborns.

It is the first time, to our knowledge, that maternal use of antibiotics at delivery has been shown as a risk factor of ESBL-PE acquisition in newborns. Penicillin A, the most common antibiotics used [53], is able to cross the placenta and thus to be transmitted to the fetus. Consequently, it is likely that the newborn also received a part of maternal antibiotic and may explain why infants born from mothers who had antibiotics during delivery might be at increased risk of an earlier ESBL-PE acquisition in newborns.

It is well known that unnecessary use of antibiotics has subsequent impact on drug resistance and cost of healthcare in both LMICs and high-resource countries [54–58]. Measures to prevent it are currently under development (rapid diagnostic test) or have already been implemented, for example: through integrated community case management [59]. Thus, our findings support that reinforcing antibiotic stewardship is of the utmost importance. We did not find that hospitalization or antibiotic intake was associated with an increased risk of the first acquisition of ESBL-PE in newborns. As our study was community-based, few newborns were hospitalized (3.6%) or took antibiotics during their first month of life (1.6%) and therefore less exposed compared to neonates of the studies which are for the majority hospital-based [51,60–63]. In community-settings, risk factors might therefore be different and the mother and more specifically pregnancy conditions are predominant for ESBL-PE acquisition in neonates.

Although marginally significant in the univariate analysis, we did not find that maternal ESBL-PE colonization significantly increases the risk of ESBL-PE carriage for the newborns in the multivariate model. When we considered the acquisition of ESBL-PE during the first week of life, only 3 pairs of mother/infant carried the same pathogen. Although other studies found that maternal ESBL-PE was associated with ESBL-PE colonization in newborns [64,65], this finding suggests that mother to child transmission during delivery might not play such a significant role in the acquisition of colonization in the first week of life.



However, we cannot exclude that the none statistically significant associations between hospitalization, use of antibiotics during the first month of life, maternal ESBL-PE carriage and ESBL-PE acquisition in neonates, may be due to a lack of statistical power. Therefore, the interpretation of these results must be cautious.

Our study had some limitations. Six anal swabs were planned during the follow-up. For ethical reasons, it was not possible to perform more frequent swabs. Therefore, the time of acquisition of ESBL-PE might have occurred earlier than at the time of the positive ESBL-PE swab, within the span-time of two consecutive swabs. However, this inaccurate estimation of the acquisition date concerns all included newborns in the same way and is not likely to have had an impact on the risk factors we found associated with a higher risk of ESBL-acquisition. Also, the exposures to LBW, cesarean section and maternal carriage do not change over time and occur before and at the time of birth.

A great majority of the newborns (75.6%) had their first swab within the 3 first days. However, due to logistical issues, 75 newborns could not have their sample taken during this period. Among them, seven had only one sample during their whole follow-up (missed visits or lost-to follow-up). In the 68 remaining newborns, all subsequent samples were negative, suggesting that the missing sample within the three first days of life was likely negative. We are then confident that these limitations may not impact the associations we found.

Eleven Gram negative bacteria (GNB) in newborns stool samples and 14 GNB in mothers stool samples could not be identified by the MALDI-TOF SM. They were all Gram-negative, oxidase-negative, aerobic rods. The scores provided by the MALDI-TOF mass spectrometer were too low (1.2–1.7) and did not allow us to identify the species but gave us an idea about the bacteria genus (Enterobacteriaceae: *Acinetobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Kluyvera sp.*, *Raoultella sp.* and other Gram negative rods such as *Stenotrophomonas sp.*).

We did not have collect data on ESBL-PE colonization in household members. However, characteristics reflecting a potential transmission from the household members (habitat type, number of room, number of household members) were not significantly associated with ESBL-PE acquisition in newborns.

## Conclusions

To our knowledge, we provide the first community-based estimate of the incidence of ESBL-PE acquisition in newborn in LMICs. This incidence is substantial; one other striking result of our study is the key role played by the mother in the acquisition of ESBL-PE by the neonates. We highlight that the course of pregnancy, including delivery and the previous months before birth, may influence the ESBL-PE acquisition and consequently potential subsequent neonatal infection. Our results reinforce that enhancing public-health interventions to promote antibiotic stewardship and to better monitor pregnancy to avoid unnecessary caesarean section, unnecessary antibiotic use at delivery and low birth weight newborns is of utmost importance.

## Supporting information

**S1 File. BIRDY study group.**

(DOCX)

**S1 Table. Pathogens isolated from maternal stool samples.**

(PDF)

**S2 Table. Pathogens isolated from neonatal stool samples during the follow-up.**

(PDF)

**S3 Table. Pathogens isolated from neonatal stool sample at the first acquisition.**  
(PDF)

**S4 Table. Antibiotic susceptibility in ESBL strains isolated from neonates.**  
(PDF)

**S5 Table. Antibiotic susceptibility in ESBL strains isolated from mothers.**  
(PDF)

## Acknowledgments

We would like to thank all the families who participated in this study. We would also like to thank the members of the BIRDY Study Group, physicians, field investigators and community workers for their involvement in this project. This work was supported by the funding of the Department of International Cooperation of the Principality of Monaco.

## Author Contributions

**Conceptualization:** Perlinot Herindrainy, Didier Guillemot, Elisabeth Delarocque-Astagneau.

**Formal analysis:** Perlinot Herindrainy, Mamitiana Alain Noah Rabenandrasana, Bich-Tram Huynh.

**Funding acquisition:** Didier Guillemot, Bich-Tram Huynh, Elisabeth Delarocque-Astagneau.

**Investigation:** Perlinot Herindrainy, Zafitsara Zo Andrianirina, Feno Manitra Jacob Rakotoarimanana.

**Methodology:** Perlinot Herindrainy, Benoit Garin, Patrice Piola, Jean-Marc Collard, Bich-Tram Huynh, Elisabeth Delarocque-Astagneau.

**Project administration:** Perlinot Herindrainy, Feno Manitra Jacob Rakotoarimanana, Michael Padget, Jean-Marc Collard.

**Supervision:** Perlinot Herindrainy, Feno Manitra Jacob Rakotoarimanana, Michael Padget, Jean-Marc Collard, Bich-Tram Huynh, Elisabeth Delarocque-Astagneau.

**Validation:** Perlinot Herindrainy, Bich-Tram Huynh, Elisabeth Delarocque-Astagneau.

**Visualization:** Bich-Tram Huynh.

**Writing – original draft:** Bich-Tram Huynh.

**Writing – review & editing:** Perlinot Herindrainy, Mamitiana Alain Noah Rabenandrasana, Zafitsara Zo Andrianirina, Feno Manitra Jacob Rakotoarimanana, Michael Padget, Agathe de Lauzanne, Awa Ndir, Elsa Kermorvant-Duchemin, Benoit Garin, Patrice Piola, Jean-Marc Collard, Didier Guillemot, Bich-Tram Huynh, Elisabeth Delarocque-Astagneau.

## References

1. Liu L, Hill K, Oza S, Hogan D, Chu Y, et al. (2016) Levels and Causes of Mortality under Age Five Years. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2)*. Washington (DC).
2. UNICEF (New York 2015) *Levels & Trends in Child Mortality, Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, Report 2015*.
3. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, et al. (2016) Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 388: 3027–3035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8) PMID: [27839855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27839855/)

4. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN (2015) Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000–2013. *Bull World Health Organ* 93: 19–28. <https://doi.org/10.2471/BLT.14.139790> PMID: 25558104
5. Seale AC, Blencowe H, Manu AA, Nair H, Bahl R, et al. (2014) Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 14: 731–741. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70804-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70804-7) PMID: 24974250
6. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, et al. (2005) Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 365: 1175–1188. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71881-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71881-X) PMID: 15794973
7. Huynh BT, Padget M, Garin B, Herindrainy P, Kermorvant-Duchemin E, et al. (2015) Burden of bacterial resistance among neonatal infections in low income countries: how convincing is the epidemiological evidence? *BMC Infect Dis* 15: 127. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0843-x> PMID: 25888320
8. Cosgrove SE (2006) The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* 42 Suppl 2: S82–89.
9. Baral P, Neupane S, Marasini BP, Ghimire KR, Lekhak B, et al. (2012) High prevalence of multidrug resistance in bacterial uropathogens from Kathmandu, Nepal. *BMC Res Notes* 5: 38. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-38> PMID: 22260454
10. Basu S (2015) Neonatal sepsis: the gut connection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34: 215–222. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2232-6> PMID: 25213719
11. Bhattacharya S (2013) Early diagnosis of resistant pathogens: how can it improve antimicrobial treatment? *Virulence* 4: 172–184. <https://doi.org/10.4161/viru.23326> PMID: 23302786
12. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A (2013) Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev* 26: 744–758. <https://doi.org/10.1128/CMR.00023-13> PMID: 24092853
13. Paterson DL, Bonomo RA (2005) Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18: 657–686. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.657-686.2005> PMID: 16223952
14. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME (2012) Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67: 2793–2803. <https://doi.org/10.1093/jac/dks301> PMID: 22915465
15. Hsu AJ, Tamma PD (2014) Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis* 58: 1439–1448. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu069> PMID: 24501388
16. Stoesser N, Xayahuang S, Vongsouvath M, Phommason K, Elliott I, et al. (2015) Colonization with Enterobacteriaceae producing ESBLs in children attending pre-school childcare facilities in the Lao People's Democratic Republic. *J Antimicrob Chemother*.
17. Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskiy AL (2015) Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today* 105: 265–277. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21117> PMID: 26663884
18. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V (2003) The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine," held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr* 78: 675–683. PMID: 14522724
19. Carl MA, Ndao IM, Springman AC, Manning SD, Johnson JR, et al. (2014) Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clin Infect Dis* 58: 1211–1218. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu084> PMID: 24647013
20. Nordberg V, Quizhpe Peralta A, Galindo T, Turlej-Rogacka A, Iversen A, et al. (2013) High proportion of intestinal colonization with successful epidemic clones of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Ecuador. *PLoS One* 8: e76597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076597> PMID: 24146896
21. Collado MC, Cernada M, Bauerl C, Vento M, Perez-Martinez G (2012) Microbial ecology and host-microbiota interactions during early life stages. *Gut Microbes* 3: 352–365. <https://doi.org/10.4161/gmic.21215> PMID: 22743759
22. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE (2013) Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 10: e1001502. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001502> PMID: 23976885
23. Chereau F, Herindrainy P, Garin B, Huynh BT, Randrianirina F, et al. (2015) Colonization of extended-spectrum-beta-lactamase- and NDM-1-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in the community in a low-income country: a potential reservoir for transmission of multiresistant

- Enterobacteriaceae to neonates. *Antimicrob Agents Chemother* 59: 3652–3655. <https://doi.org/10.1128/AAC.00029-15> PMID: 25845871
24. Huynh B-T, Kermorvant-Duchemin E, Herindrainy P, Rakotoarimanana FMJ, Herisoa F, et al. (2017 (In Press)) Antibiotic resistance, early detection, and treatment of neonatal infections in a community-based cohort, Madagascar. *Emerg Infect Dis*.
  25. Beukes LS, King TLB, Schmidt S (2017) Assessment of pit latrines in a peri-urban community in Kwa-Zulu-Natal (South Africa) as a source of antibiotic resistant *E. coli* strains. *Int J Hyg Environ Health* 220: 1279–1284. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.08.002> PMID: 28867170
  26. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, Buisson Y, et al. (2011) Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PLoS One* 6: e22738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022738> PMID: 21829498
  27. Ewers C, Grobbel M, Stamm I, Kopp PA, Diehl I, et al. (2010) Emergence of human pandemic O25:H4-ST131 CTX-M-15 extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among companion animals. *J Antimicrob Chemother* 65: 651–660. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq004> PMID: 20118165
  28. Platell JL, Cobbold RN, Johnson JR, Heisig A, Heisig P, et al. (2011) Commonality among fluoroquinolone-resistant sequence type ST131 extraintestinal *Escherichia coli* isolates from humans and companion animals in Australia. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 3782–3787. <https://doi.org/10.1128/AAC.00306-11> PMID: 21646486
  29. Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) European Committee on antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). *Recommandations Janvier 2015;V1*.
  30. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, et al. (2006) Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118: 511–521. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2824> PMID: 16882802
  31. Mammina C, Di Carlo P, Cipolla D, Giuffrè M, Casuccio A, et al. (2007) Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *Am J Infect Control* 35: 222–230. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.04.210> PMID: 17482993
  32. Hijazi SM, Fawzi MA, Ali FM, Abd El Galil KH (2016) Multidrug-resistant ESBL-producing Enterobacteriaceae and associated risk factors in community infants in Lebanon. *J Infect Dev Ctries* 10: 947–955. <https://doi.org/10.3855/jidc.7593> PMID: 27694727
  33. Kothari C, Gaiind R, Singh LC, Sinha A, Kumari V, et al. (2013) Community acquisition of beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in neonatal gut. *BMC Microbiol* 13: 136. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-136> PMID: 23773627
  34. Ruppe E, Woerther PL, Diop A, Sene AM, Da Costa A, et al. (2009) Carriage of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* isolates among children living in a remote village in Senegal. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 3135–3137. <https://doi.org/10.1128/AAC.00139-09> PMID: 19364858
  35. Tellevik MG, Blomberg B, Kommedal O, Maselle SY, Langeland N, et al. (2016) High Prevalence of Faecal Carriage of ESBL-Producing Enterobacteriaceae among Children in Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS One* 11: e0168024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168024> PMID: 27936054
  36. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E (2016) Fecal Colonization with Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors among Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*.
  37. Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, Hugede HC, Janssens AC, et al. (2011) Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum beta-lactamase-encoding genes among intestinal Enterobacteriaceae in hospitalized children with severe acute malnutrition in Niger. *Clin Infect Dis* 53: 677–685. <https://doi.org/10.1093/cid/cir522> PMID: 21890771
  38. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniana ER, Talarmin A, Raobijaona H, et al. (2010) High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC Infect Dis* 10: 204. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-204> PMID: 20624313
  39. Das P, Singh AK, Pal T, Dasgupta S, Ramamurthy T, et al. (2011) Colonization of the gut with Gram-negative bacilli, its association with neonatal sepsis and its clinical relevance in a developing country. *J Med Microbiol* 60: 1651–1660. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.033803-0> PMID: 21719575
  40. Peretz A, Skuratovsky A, Khabra E, Adler A, Pastukh N, et al. (2016) Peripartum maternal transmission of extended-spectrum beta-lactamase organism to newborn infants. *Diagn Microbiol Infect Dis*.
  41. T GE, Moges F, Eshetie S, Yeshitela B, Abate E (2017) Bacterial etiologic agents causing neonatal sepsis and associated risk factors in Gondar, Northwest Ethiopia. *BMC Pediatr* 17: 137. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0892-y> PMID: 28587631

42. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG (2015) The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 21: 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.12.002> PMID: 25578246
43. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, et al. (2010) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107> PMID: 20566857
44. Blaser MJ, Falkow S (2009) What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol* 7: 887–894. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2245> PMID: 19898491
45. Lohr IH, Røttedal S, Natas OB, Naseer U, Oymar K, et al. (2013) Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak. *J Antimicrob Chemother* 68: 1043–1048. <https://doi.org/10.1093/jac/dks502> PMID: 23288401
46. Althabe F, Sosa C, Belizan JM, Gibbons L, Jacquerioz F, et al. (2006) Cesarean section rates and maternal and neonatal mortality in low-, medium-, and high-income countries: an ecological study. *Birth* 33: 270–277. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2006.00118.x> PMID: 17150064
47. Betran AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, et al. (2007) Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 21: 98–113. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2007.00786.x> PMID: 17302638
48. Stanton CK, Holtz SA (2006) Levels and trends in cesarean birth in the developing world. *Stud Fam Plann* 37: 41–48. PMID: 16570729
49. Buekens P, Curtis S, Alayon S (2003) Demographic and Health Surveys: caesarean section rates in sub-Saharan Africa. *BMJ* 326: 136. PMID: 12531845
50. Nelson JP (2017) Indications and appropriateness of caesarean sections performed in a tertiary referral centre in Uganda: a retrospective descriptive study. *Pan Afr Med J* 26: 64. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.26.64.9555> PMID: 28451041
51. Røttedal S, Hoyland Lohr I, Natas O, Sundsfjord A, Oymar K (2013) Risk factors for acquisition of CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during an outbreak in a neonatal intensive care unit in Norway. *Scand J Infect Dis* 45: 54–58. <https://doi.org/10.3109/00365548.2012.713116> PMID: 22991960
52. Persaud RR, Azad MB, Chari RS, Sears MR, Becker AB, et al. (2015) Perinatal antibiotic exposure of neonates in Canada and associated risk factors: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28: 1190–1195. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.947578> PMID: 25053193
53. Mylonas I (2011) Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Arch Gynecol Obstet* 283: 7–18. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1646-3> PMID: 20814687
54. Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, et al. (2005) Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *Lancet Infect Dis* 5: 481–493. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70189-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70189-4) PMID: 16048717
55. Organization WH. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO Press; 2014.
56. Bebell LM, Muiro AN (2014) Antibiotic use and emerging resistance: how can our resource-limited countries turn the tide? *Glob Heart* 9: 347–358. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.08.009> PMID: 25667187
57. Goossens H (2009) Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 15 Suppl 3: 12–15.
58. Shallcross LJ, Davies DS (2014) Antibiotic overuse: a key driver of antimicrobial resistance. *Br J Gen Pract* 64: 604–605. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X682561> PMID: 25452508
59. Graham K, Sinyangwe C, Nicholas S, King R, Mukupa S, et al. (2016) Rational use of antibiotics by community health workers and caregivers for children with suspected pneumonia in Zambia: a cross-sectional mixed methods study. *BMC Public Health* 16: 897. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3541-8> PMID: 27567604
60. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R (2008) Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 28: 685–690. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.73> PMID: 18580881
61. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, Raimondi F, Rossano F, et al. (2007) Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 67: 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2007.07.026> PMID: 17884248
62. Li X, Xu X, Yang X, Luo M, Liu P, et al. (2017) Risk factors for the infection and/or colonization of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*.

63. Shakil S, Ali SZ, Akram M, Ali SM, Khan AU (2010) Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Trop Pediatr* 56: 90–96. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmp060> PMID: [19608665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608665/)
64. Denkel LA, Schwab F, Kola A, Leistner R, Garten L, et al. (2014) The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *J Antimicrob Chemother* 69: 2230–2237. <https://doi.org/10.1093/jac/dku097> PMID: [24729603](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24729603/)
65. Rettedal S, Lohr IH, Bernhoff E, Natas OB, Sundsfjord A, et al. (2015) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in Norway: prevalence and maternal-neonatal transmission. *J Perinatol* 35: 907–912. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.82> PMID: [26507147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507147/)

## **4.3 ARTICLE 3: Infections néonatales**

### 4.3.1 Problématique

A l'échelle mondiale, 2.6 millions d'enfants sont décédés durant le premier mois de vie et dans les PRFI, cette mortalité néonatale est particulièrement alarmante avec 19 décès pour 1000 naissances vivantes en 2016. Chaque année, environ 7 millions d'infections bactériennes graves possible se produisent dans les PRFI (17). Dans ces mêmes pays, on retrouve les facteurs favorisant l'émergence et la dissémination de bactéries résistantes aux antibiotiques tels que: la prescription inappropriée d'antibiotique, la mauvaise qualité des médicaments ainsi que les mauvaises conditions d'hygiène (129-133) Cette émergence et dissémination de bactéries résistantes aux antibiotiques impliquent les bactéries Gram-positives et les bactéries Gram-négatives (126). Ces bactéries sont de plus en plus multi-résistantes, en particulier dans les milieux hospitaliers et les antibiotiques nécessaires pour les traiter sont onéreux et inabordables pour la plupart des populations dans les PRFI (134).

Les données sur les infections pendant la période néonatale dans les PRFI sont limitées (33). Quand elles sont disponibles, elles sont issues de d'études réalisées en milieu hospitalier pour la plupart (32, 135).

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons identifié l'existence d'un réservoir important d'E-BLSE chez les femmes enceinte ainsi que le rôle des circonstances relatives à la grossesse et à l'accouchement dans la première acquisition d'E-BLSE par les nouveau-nés.

Ces résultats justifient la nécessité de documenter le poids des infections néonatales, notamment celles causées par des E-BLSE dans un pays à faible revenu comme Madagascar. L'objectif principal de cette étude était d'estimer l'incidence des infections néonatales résistante ou non et d'étudier leurs facteurs de risque.

L'analyse finalisée de cette 3<sup>e</sup> partie est en cours. Les résultats présentés à la suite de ce manuscrit sont préliminaires.

### 4.3.2 Méthodes

Cette étude a été menée dans le cadre du programme BIRDY qui s'est déroulé du 12 septembre 2012 au 30 septembre 2016 (cf. Chapitre 3.2). Les femmes enceintes vivant dans les zones d'étude ont été identifiées de manière exhaustive par des enquêteurs du programme BIRDY en étroite collaboration avec les agents communautaires responsables des quartiers dans les zones d'études. Ces femmes enceintes ont été pré-incluses lors de la consultation du

troisième trimestre après consentement éclairé. Une surveillance active des femmes enceintes pré-incluses a été effectuée afin d'assurer l'inclusion des nouveau-nés à la naissance. Afin d'approcher l'exhaustivité des naissances vivantes dans les zones d'étude, les nouveau-nés dont la mère n'était pas pré-incluse étaient aussi inclus au moment de l'accouchement. Un prélèvement vaginal a été effectué à la mère avant ou pendant l'accouchement pour détecter le portage de streptocoques du groupe B.

Les nouveau-nés ont été inclus au moment de l'accouchement. Un échantillon de selles maternelles a été prélevé pour détecter l'E-BLSE. Les caractéristiques sociodémographiques, médicales et obstétricales de la mère, les informations sur l'accouchement ont également été recueillies ainsi que les mesures anthropométriques du nouveau-né et le score d'APGAR.

Le nouveau-né a été examiné à la naissance et les facteurs de risque d'infection (cf. Annexe 2) ont été examinés. Les bébés suspects d'infection ont été envoyés à un hôpital collaborateur du programme BIRDY pour une évaluation pédiatrique.

Après la naissance, tous les enfants ont été activement et prospectivement suivis pendant un mois. Des visites à domicile ont été planifiées à deux reprises au cours de la première semaine de vie afin de détecter les premiers signes d'infection, la première visite étant effectuée dans les trois jours suivant l'accouchement. Des examens de routine ont ensuite été effectués chaque semaine durant la période de suivi. Cette surveillance active visait à minimiser le nombre de suspicions d'infections manquées ou non caractérisées et à obtenir des mesures anthropométriques. Tout au long du suivi, les mères ont également été invitées à contacter l'équipe du programme BIRDY à chaque fois que l'enfant avait de la fièvre ou présentait des signes évocateurs d'infection. L'enfant était alors examiné par un médecin. Le diagnostic d'infection néonatale pouvait alors être suspecté (cf Annexe 2) et l'enfant bénéficiait d'une prise en charge adaptée.

#### *Définitions de cas :*

Des épidémiologistes, un néonatalogiste et un microbiologiste ont passé en revue tous les cas pour lesquels des critères cliniques ou biologiques d'infections bactériennes sont apparus pendant la période néonatale (y compris les marqueurs biologiques de l'infection basés sur la protéine C-réactive (CRP) ou la numération sanguine complète disponible) et exclure les cas non graves et les contaminés. Nous avons défini l'infection bactérienne sévère comme:



### **1. Infection certaine :**

- a. Présence de signes cliniques de septicémie/infection suivant les critères de l'OMS
- b. Culture positive dans le sang ou l'urine (numération bactérienne et leucocytaire  $\geq 10^5$  et  $10^4$  respectivement) ou liquide céphalorachidien
- c. Avec ou sans marqueur biologique d'infection (basé sur la CRP ou l'hémogramme).

### **2. Infection probable :**

- a. Présence de signes cliniques de septicémie/infection.
- b. Culture positive du placenta et/ou des prélèvements vaginaux et/ou anaux et/ou des prélèvements d'oreille externe et/ou aspiration des liquides gastriques et/ou des pus ombilicaux.
- c. Avec ou sans marqueurs biologiques d'infection.

### **3. Infection possible :**

- a. Présence de signes cliniques de septicémie/infection avec ou sans marqueur biologique d'infection.

Nous avons défini la période néonatale très précoce, précoce et tardive comme 0 à 3 jours de vie, 4 à 6 jours de vie et 7 à 30 jours de vie, respectivement.

Tous les cas avec des critères cliniques et/ou biologiques d'infection bactérienne ont été revus pour les classer, exclure les contaminants et, en présence de deux pathogènes isolés, déterminer le plus probable.

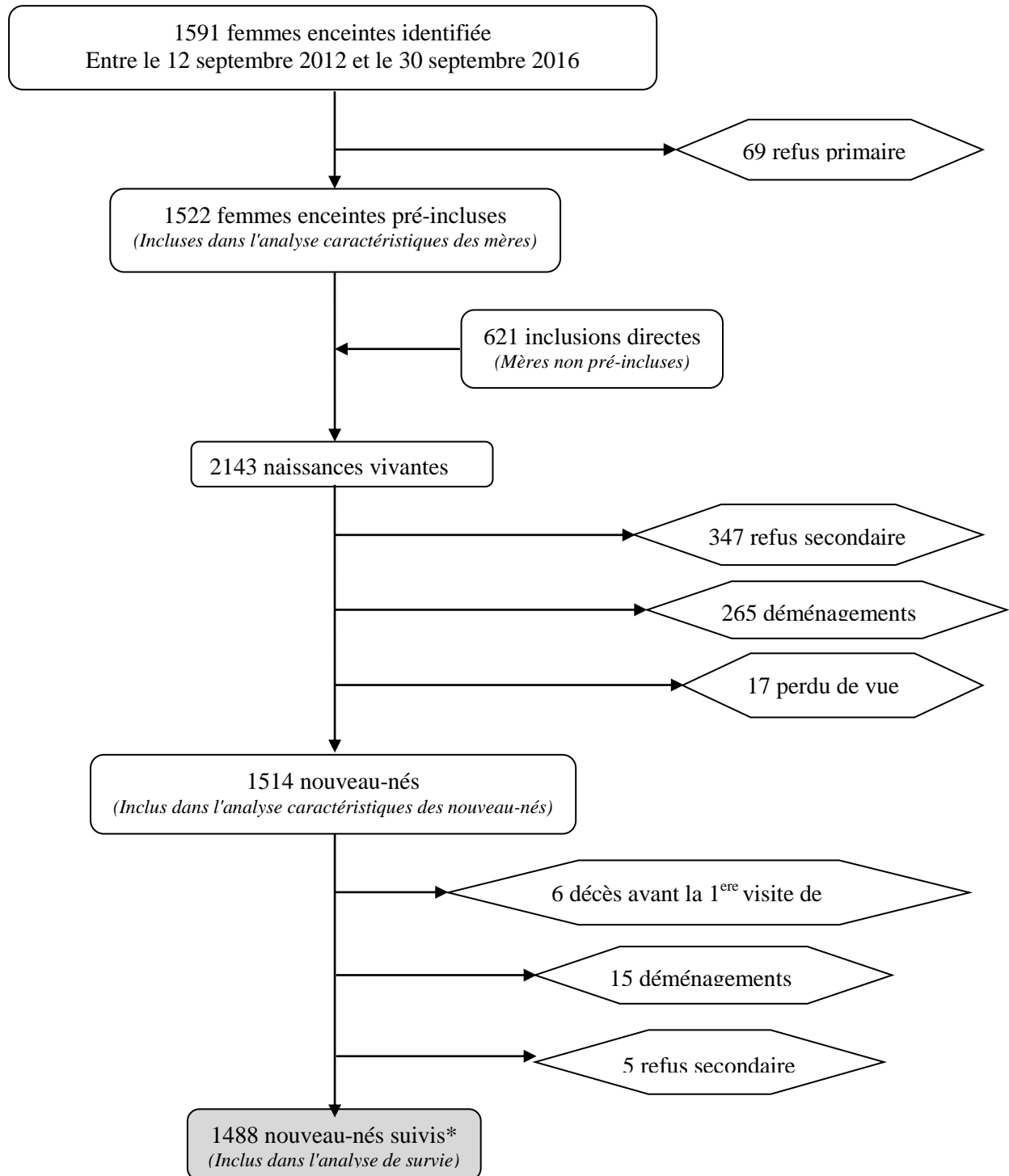
Tous les prélèvements ont été analysés au laboratoire de l'Institut Pasteur de Madagascar. Les analyses microbiologiques ont été réalisées suivant les recommandations du Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (104).

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de Stata13 (Stata Corporation, College Station, TX). Les différences des proportions et moyennes ont été comparées en utilisant le test Chi2 et test Student, respectivement. Le seuil de significativité statistique a été fixé à une valeur de  $p < 0,05$ . Nous avons défini comme petit poids à la naissance, les nouveau-nés qui ont un poids inférieur à 2500 g. Nous avons calculé le temps-personne exposé pendant la période néonatale et ensuite estimé l'incidence des infections néonatales en milieu communautaire (global, urbain et rural) pour 1000 naissances vivantes. Nous avons calculé des Intervalles de Confiance à 95% pour tous les taux.

### 4.3.3 Résultats

#### *Caractéristiques de la population d'étude*

Entre le 12 septembre 2012 et le 30 septembre 2016, 1591 femmes enceintes ont été sollicité pour participer à l'étude mais 69 ont refusé. Au total, 2143 naissances vivantes ont été identifiés dans les sites d'étude dont 1522 ont été pré-incluses et 621 ont été inclus directement à la naissance (Figure 18). Nous avons suivi 1488 naissances vivantes.



\* **Suivi** : Les visites prévues durant la période de suivi étaient à J0, J3, J7, J14, J21 et J28.

**Figure 18: Diagramme de flux de sujet inclus dans l'étude.**

**Tableau 13: Caractéristiques des mères et nouveau-nés inclus dans l'étude selon le site d'étude.**

	<b>Total</b>	<b>Antananarivo (Urbain)</b>	<b>Moramanga (rural)</b>	<b>p</b>
<b>Mères</b>	<b>1522 (100)</b>	<b>737 (48.4)</b>	<b>785 (51.6)</b>	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Parité</b>				
Primipare	588 (38.6)	316 (42.9)	272 (34.6)	0.001
Multipare	934 (61.4)	421 (57.1)	513 (65.4)	
<b>Scolarité</b>				
Absente ou primaire	359 (23.6)	171 (23.2)	188 (23.9)	0.001
Secondaire partiel	793 (52.1)	356 (48.3)	437 (55.7)	
Baccalauréat ou études supérieures	370 (24.3)	210 (28.5)	160 (20.4)	
<b>Nombre CPN*</b>				
0 à 1	141 (9.3)	85 (11.5)	56 (7.1)	0.01
2 à 4	1056 (69.4)	494 (67.0)	562 (71.6)	
> à 4	325 (21.3)	158 (21.5)	167 (21.3)	
<b>Nouveau-nés</b>	<b>1514 (100)</b>	<b>733 (48.4)</b>	<b>781 (51.6)</b>	
<b>Sexe</b>				
Masculin	776 (51.3)	383 (52.3)	393 (50.3)	0.4
Féminin	738 (48.7)	350 (47.7)	388 (49.7)	
<b>Facteurs de risqué à l'accouchement</b>				
Liquide amniotique fétide	86 (33.2)	59 (43.7)	27 (21.8)	<0.001
Rupture prématrice de membrane	30 (11.6)	19 (14.1)	11 (8.9)	
Fièvre maternelle	11 (4.3)	5 (3.7)	6 (4.8)	
Accouchement difficile	132 (50.9)	52 (38.5)	80 (64.5)	
<b>Mode d'accouchement</b>				
Opération Césarienne	152 (10.0)	107 (14.5)	45 (5.7)	<0.001
Voie basse	1364 (90.0)	627 (85.5)	737 (94.3)	

\*CPN: Consultation Prénatale

Au total, 1522 femmes enceintes ont été pré-incluses dont plus de la moitié viennent d'un milieu rural (51.6%). Le niveau d'éducation de ces femmes est meilleur en milieu urbain (Antananarivo) par rapport à celui du milieu rural (Moramanga). En effet, les femmes ayant eu leur baccalauréat ou ayant fréquenté les universités étaient de 28.5% à Antananarivo contre 20.4% à Moramanga ( $p=0.001$ ). Il y a plus d'accouchement par voie césarienne en milieu urbain par rapport au milieu rural avec un taux de 14.5% et 5.7% respectivement.

Si nous considérons les 3 niveaux de certitude des infections néonatales (infection certaine, probable et possible), nous estimons une incidence globale d'infections néonatales de 30.6 cas pour 1000 naissances-vivantes [IC à 95%: 23.4 ; 40.1]. Si nous considérons seulement les infections néonatales certaine, nous avons une incidence globale de 12.3 pour 1000 naissances-vivantes [IC à 95%: 8.3 ; 12.2].

L'incidence pour les trois niveaux de certitude des infections néonatales (infection certaine, probable et possible) est de 88.9 cas pour 1000 naissances-vivantes [IC à 95% : 55.6 ; 140.0] en milieu urbain (Antananarivo) contre 22.9 cas pour 1000 naissances-vivantes [IC à 95% : 16.4 ; 31.9] en milieu rural (Moramanga).

#### 4.3.4 Discussion

Les objectifs de cette étude étaient d'estimer l'incidence des infections pendant la période néonatale.

Les résultats obtenus montrent une incidence globale d'infections néonatales de 30.6 cas pour 1000 naissances-vivantes (IC à 95% 23.4-40.1). Cette incidence est plus élevée en milieu urbain par rapport en milieu rural, 88.9 cas pour 1000 naissances-vivantes et 22.9 cas pour 1000 naissances-vivantes respectivement. Ces incidences sont supérieures aux incidences trouvées chez les mêmes populations d'études durant la période de septembre 2012 à octobre 2014 qui étaient de 17.7 cas pour 1000 naissances-vivantes pour l'incidence globale et 22.2 cas pour 1000 naissances-vivantes en milieu urbain et 14.8 cas pour 1000 naissances-vivantes en milieu rural (136). Cette différence peut être expliquée sur le fait que les incidences rapportées durant la période de septembre 2012 à octobre 2014 correspondaient à des infections confirmées par culture tandis que les incidences dans notre travail prennent également en compte les infections probables et possibles. Une étude réalisée par Turner *et al.* sur les frontières Thaïlande-Birmanie en 2013 dont la définition des infections néonatales était basée sur la clinique est similaire à notre définition de cas Turner *et al.* rapportait une

incidence d'infections néonatales précoces très élevée (44.8 cas pour 1000 naissances-vivantes). L'incidence globale des infections néonatales dans notre étude est très élevée par rapport à l'incidence des infections bactériennes chez les nouveau-nés lors d'une étude réalisée dans 3 pays d'Asie du Sud (Bangladesh, Inde et Pakistan) entre 2011 et 2014 qui était de 13.2 cas pour 1000 naissances-vivantes(137).

L'incidence des infections bactériennes chez les nouveau-nés en milieu communautaire à Madagascar est élevée. Nos résultats suggèrent que les mesures de santé publique visant à réduire les décès dus à une infection bactérienne grave chez les nouveau-nés devraient viser à améliorer la prévention, le diagnostic précoce et la gestion des infections.

La suite de ce travail d'analyse permettra d'estimer l'incidence des infections néonatales multirésistantes, précoces et tardives, et d'étudier les facteurs de risque.

## 5 DISCUSSION ET PERSPECTIVES

### 5.1 *Principaux résultats*

#### 5.1.1 Portage maternel d'E-BLSE

Le premier objectif de ce travail était de documenter la colonisation par d'E-BLSE chez les femmes enceintes à Madagascar ainsi que les facteurs favorisant cette colonisation. Les résultats ont montré une prévalence globale de colonisation d'environ 20% similaire à celle rapportée chez les femmes enceintes dans quelques pays en Afrique (Nigeria, Tanzanie, Afrique du Sud, Mozambique, Cameroun, Uganda, Tanzanie) (138) et plus élevée que celle estimée dans la population générale en Europe inférieure à 10% (44, 139-141). Elle est cependant largement inférieure à celle rapportée en Asie du Sud-Est qui approche le 80% (27, 142, 143). Nous ne disposons pas de données antérieures pour analyser l'évolution dans le temps de la prévalence de colonisation des entérobactéries productrices de BLSE chez les femmes enceintes en milieu communautaire. Par contre, on pourrait penser à une augmentation de la prévalence de portage d'E-BLSE en milieu communautaire en l'espace de 5 ans si on compare cette prévalence à celle estimée à 10.1% dans la population générale en milieu communautaire à Antananarivo en 2011 (71). Les études rapportant des estimations de colonisation par des E-BLSE chez les femmes enceintes sont rares. Ces estimations varient de 2.9% en Norvège à 17% en Afrique (138, 144). Ces taux sont susceptibles de refléter le portage dans la population générale dans différentes régions (82, 94, 138, 145). Dans l'étude menée à Madagascar, nous avons mis en évidence que des facteurs indiquant un niveau socioéconomique plus élevé, comme l'accès privatif à l'eau de boisson ou le fait d'avoir une maison individuelle, étaient associés à la colonisation par des E-BLSE. Un niveau socioéconomique plus élevé permet un accès plus fréquent aux services de soins de santé ou une consommation plus élevée d'antibiotiques. Les milieux hospitaliers pourraient donc être l'une des sources des bactéries multi-résistantes qui circulent en portage dans la communauté (113, 146). Que ce soit d'origine hospitalière ou communautaire, les questions relatives aux sources et à la circulation des bactéries multi-résistantes s'avère complexe avec des frontières hôpitaux – communautés de plus en plus floues (147, 148).

### 5.1.2 Acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés

Le second objectif de ce travail était d'étudier l'acquisition de la colonisation par d'E-BLSE chez les nouveau-nés dans la communauté à Madagascar et d'identifier les facteurs de risque d'acquisition. Les résultats révèlent une incidence globale d'acquisitions d'E-BLSE de 10.4 pour 1000 nouveau-nés-jours. Cette incidence est comparable à la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'incidence d'acquisition d'E-BLSE (12 à 53 cas par 1000 nouveau-nés -jours) estimée par Mammina et al. dans un service de soins intensifs (104) et cela suggère que même chez les nouveau-nés qui ne sont pas particulièrement exposés à l'environnement hospitalier, la dissémination d'E-BLSE est significative et très rapide dès le début de la vie. Pour affiner et confirmer la transmission mère-enfant d'E-BLSE, il faut comparer les souches d'E-BLSE des couples mère-enfant ayant la même espèce identique. Une analyse complémentaire en épidémiologie moléculaire (séquençage complet de génome) est nécessaire. Ainsi, il sera possible d'estimer la part de la colonisation des nouveau-nés attribuable à la transmission mère-enfant. Aussi, l'exploration d'autres sources de transmission comme l'environnement hospitalier et les membres de familles des nouveau-nés est nécessaire pour une meilleure compréhension de la dynamique de transmission mère-enfant d'E-BLSE. Par ailleurs, nous avons identifié comme facteurs de risque d'acquisition néonatale d'E-BLSE le faible poids à la naissance, la césarienne ainsi que l'antibiothérapie maternelle pendant l'accouchement. Ces facteurs montrent l'importance d'un suivi de grossesse et d'un accouchement de qualité.

Le microbiote intestinal joue un rôle majeur sur des multiples aspects de la santé (exemple: protection contre les maladies infectieuses) et pourrait avoir une influence sur la colonisation intestinale par des bactéries multi-résistantes (116). Pendant l'accouchement, il y a une colonisation massive du nouveau-né par des bactéries du fait de l'exposition aux microbiotes maternel (vaginal, rectal et peau) (117, 149, 150). La composition et le développement du microbiote du nouveau-né est donc influencée par le microbiote de sa mère mais également par son environnement. La césarienne, l'antibiothérapie périnatale et le mode d'alimentation du nouveau-né sont connus comme facteurs pouvant perturber la composition naturelle des microbiotes (80, 151). Et nous avons trouvé parmi les facteurs de risque de première acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés deux de ces facteurs (césarienne et l'antibiothérapie maternelle pendant la grossesse).

### 5.1.3 Infections néonatales

Le troisième objectif était de documenter les infections néonatales dans un pays à faible revenu comme Madagascar. Les résultats ont montré une incidence d'infections néonatales de 30.6 cas pour 1000 naissances-vivantes lorsqu'on prend en compte les cas confirmés, probables et possibles. Une incidence très élevée par rapport à l'incidence rapportée dans les pays d'Asie du Sud (13.2 cas pour 1000 naissances-vivantes) mais moins élevée face à l'incidence trouvée chez les nouveau-nés résidents aux frontières Thaïlande-Birmanie qui était de 44.8 cas pour 1000 naissances-vivantes.

## 5.2 *Forces et limites du présent travail*

### 5.2.1 Forces

L'une des forces de notre travail est qu'il s'est appuyé sur une cohorte prospective menée dans un milieu communautaire aussi bien urbain que rural. De plus, le recrutement des nouveau-nés avait pour ambition d'être exhaustif dans nos zones d'étude. Afin de s'assurer de l'exhaustivité du recrutement des nouveau-nés, nos données ont été confrontées mensuellement à un registre des naissances officiel de la Mairie. Cette pratique nous a permis d'identifier non seulement les naissances mais également les déclarants de naissances (accoucheurs) et de solliciter leur collaboration avec le programme BIRDY. Ainsi, la couverture du recrutement était de 93.2% des femmes enceintes dans les zones d'étude et des nouveau-nés à l'accouchement. Pour la majorité des nouveau-nés, non enregistrés dans le programme, l'accouchement avait été réalisé par des personnels de santé qui ne collaboraient pas encore avec le programme BIRDY durant la première année de démarrage du programme. Les autres naissances non enregistrées correspondaient à des refus « primaire » de participation. La raison le plus souvent évoquée était le manque de temps pour assister à toutes les visites pendant le suivi. Néanmoins, ces refus étaient peu nombreux (moins de 5% de refus chez les femmes enceintes éligibles) et nous avons pu collecter des renseignements concernant les caractéristiques sociodémographiques des femmes concernées. Dans les PRFI, il y a très peu de données en milieu communautaire. La plupart des études ont été menées dans des unités de soins intensifs des services de néonatalogie où la probabilité d'acquisition d'E-BLSE est plus élevée. En effet, dans ces services, les nouveau-nés sont plus fragiles (grande prématurité, faibles poids à la naissance...), nécessitent des soins invasifs et sont plus exposés aux antibiotiques à large spectre (109-112).

De plus, le suivi d'une cohorte de nouveau-nés nous a permis d'estimer l'incidence de la colonisation par des E- BLSE, d'étudier la dynamique de cette acquisition, ce qu'une étude



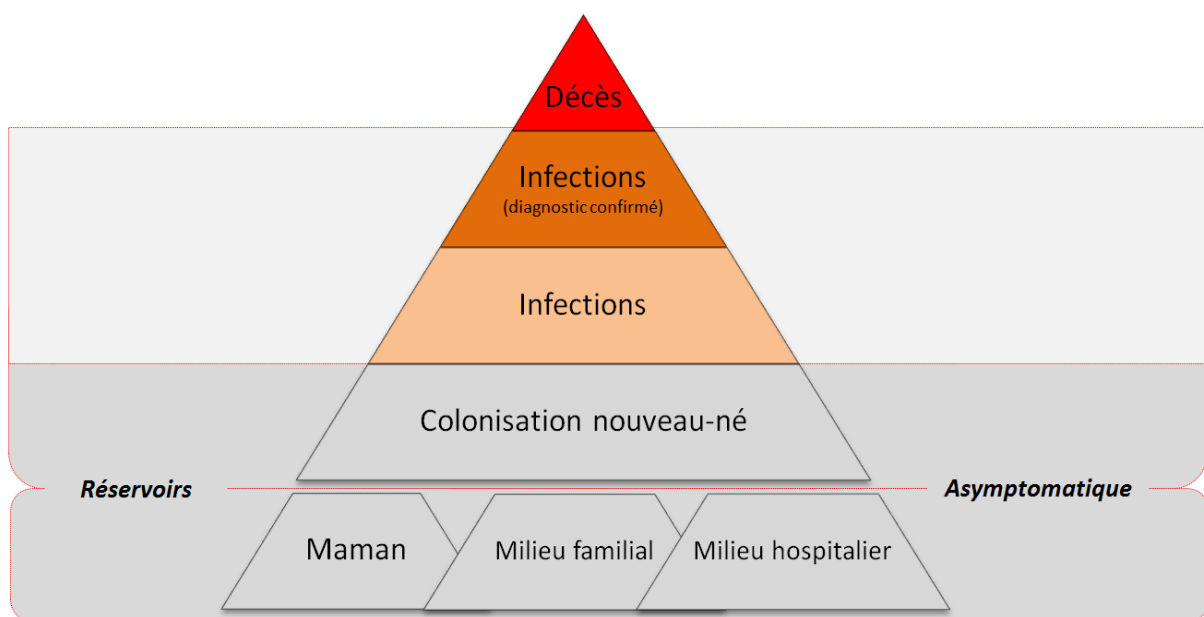
transversale ne permet pas. À notre connaissance, il s'agit de la première estimation en milieu communautaire de l'incidence de l'acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés dans un PRFI. Et enfin, nous avons exploré les facteurs de risque d'acquisition d'E-BLSE par les nouveau-nés en milieu communautaire.

### 5.2.2 Limites

Pour analyser finement la dynamique d'acquisition, des prélèvements de selles ou écouvillonnages endorectaux moins espacés auraient permis de déterminer plus précisément la date de l'acquisition d'E-BLSE et cela aurait permis d'obtenir une estimation plus fiable de l'incidence de la colonisation par des E-BLSE chez les nouveau-nés. Cependant, cette estimation inexacte de la date d'acquisition concerne tous les nouveau-nés inclus de la même manière et n'a probablement pas eu d'impact sur les facteurs de risque associés à un risque plus élevé d'acquisition d'E-BLSE.

Un certain nombre de bactéries à Gram négatif (25) n'ont pas pu être identifiées par le MALDI-TOF. Cela pourrait avoir comme conséquence une diminution de la capacité à identifier des couples mères-enfants colonisés par d'E-BLSE de la même espèce, et potentiellement une sous-estimation de la transmission mère-enfant d'E-BLSE. L'un des objectifs de ce travail était de déterminer la part de la transmission mère-enfant dans l'acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés. L'analyse phylogénétique future permettra de déterminer si les souches retrouvées chez les 8 couples mère-enfants sont identiques sur le plan génomique. De plus, nous n'avons pas plus exploré les autres sources potentielles de transmission d'E-BLSE. En effet, nous n'avons pas réalisé de prélèvements chez les personnes vivant sous le même toit, ou dans l'environnement hospitalier en cas d'accouchement dans les centres de santé et éventuelle hospitalisation (soignants, les matériels et surfaces ...). Cependant, les caractéristiques reflétant une transmission potentielle entre les personnes vivant sous le même toit (type d'habitat, nombre de pièces, nombre de membres du ménage) n'étaient pas significativement associées à l'acquisition d'E-BLSE chez les nouveau-nés. Ceci suggère que les membres du ménage pourraient ne pas jouer un grand rôle dans la transmission d'E-BLSE aux nouveau-nés. En effet, la transmission intrafamiliale d'E-BLSE est plus communément décrite chez l'adulte tandis que chez les enfants, les facteurs de risque d'acquisition sont surtout liés à l'hospitalisation et autour de l'accouchement (74, 152, 153). Notre étude dans le cadre de mon projet de thèse s'est focalisée sur la colonisation par d'E-BLSE chez les nouveau-nés (Figure 19). Une analyse des nouveau-nés inclus durant la phase pilote du programme BIRDY et ayant porté sur 981 enfants a montré une l'incidence de ces

infections néonatales qui était de 17.7 cas confirmés pour 1000 naissances vivantes dont la majorité (75%) survenait durant la première semaine de vie et que 81% des espèces identifiées étaient de BGN. Ces résultats montrent donc que pour une meilleure intervention en santé publique à Madagascar, les préventions, les diagnostics précoces ainsi que la prise en charge des infections bactériennes néonatales doivent être priorités (136). L'association entre la colonisation et/ou infection maternelle par des bactéries multi-résistantes et l'infection néonatale a déjà été montrée par plusieurs études (81) mais la connaissance des facteurs de risque de colonisations et/ou d'infections à la fois maternelles et néonatales dans les PRFI est nécessaire pour pouvoir proposer des stratégies de prévention.



**Figure 19: Sources d'acquisition d'E-BLSE par le nouveau-né.**

### ***5.3 La suite de ce travail***

#### **5.3.1 Transmission mère-enfant d'E-BLSE**

Une analyse phylogénétique va être réalisée afin de déterminer si les souches de mêmes espèces isolées chez les 8 couples mère-enfant sont génomiquement identiques. De plus, nous allons également explorer les autres sources potentielles de transmission telles que le milieu familial (membres du foyer, animaux domestiques, eau, nourriture, ...) et milieu hospitalier des nouveau-nés. Pour le milieu hospitalier, investigation pendant la période de fréquentation du milieu hospitalier (accouchement ou hospitalisation).

Pour la recherche de la relation phylogénétique entre ces souches, nous allons continuer notre étude par la comparaison de leurs séquences d'ADN. Leurs génomes seront séquencés par la

technologie Illumina. Le séquençage de génome complet (WGS) est la technique de typage ou de comparaison de bactéries la plus résolutive. Les séquences seront comparées à l'aide de différents outils bioinformatiques, notamment « *Parsnp* » (<http://harvest.readthedocs.io/en/latest/content/parsnp.html>).

Les bactéries qui colonisent l'intestin du nouveau-né dès la naissance proviennent des différentes sources (mère, milieu familial et milieu hospitalier). La connaissance des modes de transmission (depuis les sources vers le nouveau-né) ainsi que les facteurs de risques d'acquisition de ces bactéries par le nouveau-né a une importance primordiale en termes de santé publique et de prise en charge des infections du nouveau-né.

### 5.3.2 Etude des communautés microbiennes

Le microbiome intestinal humain abrite jusqu'à 1014 micro-organismes, comprenant plus de 1000 espèces bactériennes (154). Le tube digestif a été supposé stérile à la naissance et les micro-organismes commencent à apparaître et multiplier pendant les premières semaines de la vie.

Les facteurs qui déterminent la composition et l'évolution du microbiote intestinal méritent d'être mieux précisés. Le génotype de l'hôte, l'âge, le régime alimentaire (155), les épisodes infectieux et les traitements antibiotiques (156, 157), ont été identifiés comme facteurs influençant son développement. Les interactions entre les micro-organismes entraînant une compétition ou des synergies sont également susceptibles de contribuer fortement à son évolution. Par ailleurs, des études ont suggéré que le microbiote intestinal pourrait avoir joué un rôle clé dans l'émergence et la propagation de bactéries multi-résistantes (158).

Dans ce contexte, approfondir notre connaissance des facteurs qui façonnent cette communauté bactérienne, en particulier ceux qui conduisent à la dysbiose, c'est-à-dire : au déséquilibre de l'écosystème bactérien et à la croissance des bactéries pathogènes, y compris les bactéries multi-résistantes comme l'E-BLSE, est pertinent, en particulier dans les pays à faible revenu où les facteurs favorisant l'émergence et la dissémination des bactéries multi-résistantes existent dans ces pays. L'étude des communautés microbiennes a donc pour objectif principal de caractériser les facteurs qui influencent la composition de microbiote humain dans la petite enfance et la mise en place des bactéries multi-résistantes pathogène au niveau intestinal. Des collaborations avec des laboratoires à l'Institut Pasteur à Paris ont été

mises en place pour modéliser les interactions écologiques qui contribuent à la colonisation du nouveau-né par les bactéries multi-résistantes.

Les résultats de cette étude vont permettre d'améliorer notre connaissance de la composition du microbiote et sa dynamique dans la petite enfance. Ils permettront également d'identifier les facteurs qui influencent la croissance des bactéries possédant une BLSE et de déchiffrer le rôle du microbiote intestinal.

### 5.3.3 Infections néonatales

Dans cette partie de travail, l'analyse statistique des données est en cours. En plus de l'analyse de l'incidence qui sera affinée selon les différentes définitions de cas d'infections néonatales et selon la sensibilité des bactéries responsables des infections, nous allons également exploiter les données concernant les facteurs favorisant ces infections néonatales. Ces résultats pourront contribuer à améliorer la prise en charge des infections néonatales en proposant des mesures de santé publique visant à réduire les décès dus à une infection bactérienne grave chez les nouveau-nés. Le manque de connaissance sur les facteurs favorisant les infections néonatales, l'étiologie bactérienne ainsi que les profils de résistance aux antibiotiques des infections bactériennes graves chez les nouveau-nés dans les PRFI nous empêche d'avoir une image claire de la situation. Bien que la résistance aux antibiotiques constitue une menace réelle à l'échelle mondiale, il est plus que nécessaire d'avoir de données provenant des milieux communautaires des PRFI pour pouvoir prioriser et hiérarchiser des stratégies efficaces de prévention et de traitement des infections bactériennes chez le nouveau-nés.

## 5.4 *Recherche sur l'antibiorésistance à Madagascar*

Les activités de recherche sur l'antibiorésistance à Madagascar se sont jusqu'à présent essentiellement appuyées sur des études transversales ou rétrospectives sur des données dans les laboratoires cliniques comme le Centre de Biologie Clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar ou des données hospitalières. Si cette approche a permis d'estimer des proportions de résistance à partir d'échantillons cliniques et d'en étudier les tendances, elle ne permettait pas d'estimer des incidences. De plus, il était difficile de rendre compte de l'importance de la résistance en milieu communautaire. La mise en place du programme BIRDY en septembre 2012 a permis de développer une approche communautaire. Les

résultats du programme BIRDY sur les infections néonatales et les infections néonatales bactériennes résistantes aux antibiotiques doivent être affinés afin de déterminer le rôle joué par la mère et par l'environnement dans la transmission ces infections résistantes. Pour cela, nous allons adopter une approche globale dite "One Health" dans le cadre du programme BIRDY2 qui va démarrer en septembre 2018 jusqu'en juin 2021. Ce concept "One Health" est une approche collaborative globale pour appréhender dans leur ensemble les risques pour la santé humaine, animale et environnement, qu'elle concerne les animaux domestiques ou sauvages et des écosystèmes. Cette approche est importante parce que la santé humaine et la santé animale sont interdépendantes et liées à la santé des écosystèmes dans lesquels elles coexistent.

Le programme BIRDY2 est une cohorte prospective materno-pédiatrique avec une sous-étude transversale exploratoire au sein des foyers dont les objectifs sont: estimer l'incidence des infections bactériennes résistantes ou non aux antibiotiques dans la période néonatale (0 à 28 jours), caractériser l'étiologie bactérienne et la sévérité des infections néonatales à Madagascar, analyser les conséquences médicales de la résistance bactérienne aux antibiotiques, au regard des traitements disponibles et des recommandations thérapeutiques, explorer les facteurs impliqués dans le portage des bactéries multi-résistantes, et plus particulièrement pour une partie des foyers par une approche globale dite « One Health » en explorant celles issus de l'environnement et de l'entourage (membres du foyer, animaux, eau et nourriture).

### ***5.5 Mise en place d'un système de surveillance de la résistance à Madagascar***

A Madagascar, la surveillance des maladies à potentiel épidémique comme le paludisme, la peste, la grippe s'appuie sur les laboratoires de l'Institut Pasteur de Madagascar. Les maladies telles que le paludisme, la tuberculose ont fait l'objet d'une surveillance de la résistance. Cependant, aucun dispositif n'a été mis en place pour lutter contre l'émergence et la dissémination de la résistance bactérienne en général. Depuis la création de l'OMS d'un système de surveillance de la résistance aux antimicrobiens, Madagascar a manifesté son intérêt de faire partie de ce système. Le Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (GLASS) est en cours d'élaboration pour soutenir le plan d'action mondial sur la résistance aux antimicrobiens et devrait être coordonné dans le cadre des plans d'action nationaux des pays. Madagascar a réalisé un atelier national d'information/sensibilisation et de

l'élaboration du plan d'action national sur la résistance antimicrobienne de 03 jours (31 juillet, 01 et 02 août 2018). Cet atelier financé par l'OMS a été coordonné par le Ministère de la Santé Publique avec la participation des Ministère de l'Agriculture et de l'Elevage et de l'Environnement ainsi que les partenaires techniques et financiers comme l'IPM. L'objectif de GLASS est de permettre la collecte, l'analyse et le partage avec les pays de données normalisées, comparables et validées sur la résistance aux antimicrobiens, afin d'éclairer la prise de décision, de piloter les actions locales, nationales et régionales et de fournir des preuves et le plaidoyer. GLASS combine des données de surveillance de patient, de laboratoire et d'épidémiologie pour améliorer la compréhension de l'étendue et de l'impact de la résistance aux antibiotiques sur les populations. L'OMS fournit également les normes et les outils de surveillance de routine basés sur des informations microbiologiques et cliniques sur les infections bactériennes prioritaires chez l'homme.

GLASS a élaboré une liste des prélèvements et agents pathogènes prioritaires. Pour les prélèvements, ce sont les prélèvements sanguins, urines, selles et écouvillonnages urétraux ou cervicaux. Des prélèvements aussi bien communautaires que hospitaliers. Quant aux agents pathogènes prioritaires, ils sont composés principalement des entérobactéries.

Mes études vont compléter des informations concernant les entérobactéries résistantes qui circulent dans la communauté et en milieu hospitalier à Madagascar.

A côté des discussions organisées par l'IPM avec la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique (DVSSE) et la représentation locale de l'OMS, le Ministère de la Santé Publique Malagasy (MINSP) a officiellement manifesté son intérêt à participer à GLASS en juillet 2016. Le DVSSE a été retenu comme Point Focal National et des laboratoires à l'IPM comme Centre National de Référence. L'IPM est le premier Institut Pasteur en Afrique participant à cette initiative.

Je fais partie des équipes de l'IPM qui participe à la mise en place de ce système GLASS à Madagascar.

## 6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. WHO and Maternal and Child Epidemiology Estimation Group. provisional estimates, 2015
2. O'Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance, Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. [https://amr-revieworg/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](https://amr-revieworg/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf). December 2014.
3. White DG, Zhao S, Sudler R, Ayers S, Friedman S, Chen S, et al. The isolation of antibiotic-resistant salmonella from retail ground meats. *The New England journal of medicine*. 2001;345(16):1147-54.
4. Barber S. O'Neill Review into Antibiotic Resistance. <http://researchbriefingsfiles.parliament.uk/documents/CDP-2017-0074/CDP-2017-0074pdf>. 6 March 2017(Number CDP 2017/0074).
5. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance fact sheet. 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
6. Williams PCM, Isaacs D, Berkley JA. Antimicrobial resistance among children in sub-Saharan Africa. *The Lancet Infectious diseases*. 2018;18(2):e33-e44.
7. Liu L, Hill K, Oza S, Hogan D, Chu Y, Cousens S, et al. Levels and Causes of Mortality under Age Five Years. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. *Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2)*. Washington (DC)2016.
8. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
9. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*. 2005;365(9462):891-900.
10. You D, Hug L, Ejdemyr S, Idele P, Hogan D, Mathers C, et al. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet*. 2015;386(10010):2275-86.
11. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
12. Huynh BT, Padget M, Garin B, Herindrainy P, Kermorvant-Duchemin E, Watier L, et al. Burden of bacterial resistance among neonatal infections in low income countries: how convincing is the epidemiological evidence? *BMC infectious diseases*. 2015;15:127.
13. Earnshaw S, Mendez A, Monnet DL, Hicks L, Cruickshank M, Weekes L, et al. Global collaboration to encourage prudent antibiotic use. *The Lancet Infectious diseases*. 2013;13(12):1003-4.
14. Nogacka A, Salazar N, Suarez M, Milani C, Arboleya S, Solis G, et al. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome*. 2017;5(1):93.
15. Seale AC, Berkley JA. Managing severe infection in infancy in resource poor settings. *Early human development*. 2012;88(12):957-60.
16. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *The Journal of infection*. 2014;68 Suppl 1:S24-32.

17. Seale AC, Blencowe H, Manu AA, Nair H, Bahl R, Qazi SA, et al. Estimates of possible severe bacterial infection in neonates in sub-Saharan Africa, south Asia, and Latin America for 2012: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(8):731-41.
18. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2014;15(6):523-8.
19. Waters D, Jawad I, Ahmad A, Luksic I, Nair H, Zgaga L, et al. Aetiology of community-acquired neonatal sepsis in low and middle income countries. *Journal of global health*. 2011;1(2):154-70.
20. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-Five Years of Neonatal Sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595.
21. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clinics in perinatology*. 1997;24(1):1-21.
22. Osrin D, Tumbahangphe KM, Shrestha D, Mesko N, Shrestha BP, Manandhar MK, et al. Cross sectional, community based study of care of newborn infants in Nepal. *BMJ*. 2002;325(7372):1063.
23. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(7):635-9.
24. Barnett S, Azad K, Barua S, Mridha M, Abrar M, Rego A, et al. Maternal and newborn-care practices during pregnancy, childbirth, and the postnatal period: a comparison in three rural districts in Bangladesh. *Journal of health, population, and nutrition*. 2006;24(4):394-402.
25. Darmstadt GL, Kumar V, Yadav R, Singh V, Singh P, Mohanty S, et al. Introduction of community-based skin-to-skin care in rural Uttar Pradesh, India. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2006;26(10):597-604.
26. Mercer A, Haseen F, Huq NL, Uddin N, Hossain Khan M, Larson CP. Risk factors for neonatal mortality in rural areas of Bangladesh served by a large NGO programme. *Health policy and planning*. 2006;21(6):432-43.
27. Turner P, Pol S, Soeng S, Sar P, Neou L, Chea P, et al. High Prevalence of Antimicrobial-resistant Gram-negative Colonization in Hospitalized Cambodian Infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2016;35(8):856-61.
28. Bailey JK, Pinyon JL, Anantham S, Hall RM. Commensal *Escherichia coli* of healthy humans: a reservoir for antibiotic-resistance determinants. *Journal of medical microbiology*. 2011;59(Pt 11):1331–9.
29. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(8):742-50.
30. Laxminarayan R, Heymann DL. Challenges of drug resistance in the developing world. *BMJ*. 2012;344:e1567.
31. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2015;112(18):5649-54.
32. Zaidi AK, Huskins WC, Thaver D, Bhutta ZA, Abbas Z, Goldmann DA. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet*. 2005;365(9465):1175-88.



33. Thaver D, Ali SA, Zaidi AK. Antimicrobial resistance among neonatal pathogens in developing countries. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(1 Suppl):S19-21.
34. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42 Suppl 2:S82-9.
35. Baral P, Neupane S, Marasini BP, Ghimire KR, Lekhak B, Shrestha B. High prevalence of multidrug resistance in bacterial uropathogens from Kathmandu, Nepal. *BMC research notes*. 2012;5:38.
36. Basu S. Neonatal sepsis: the gut connection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2015;34(2):215-22.
37. Mody RM, Erwin DP, Summers AM, Carrero HA, Selby EB, Ewell AJ, et al. Ertapenem susceptibility of extended spectrum beta-lactamase-producing organisms. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2007;6:6.
38. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2012;67(12):2793-803.
39. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(10):1439-48.
40. Stoesser N, Xayaheuang S, Vongsouvath M, Phommason K, Elliott I, Del Ojo Elias C, et al. Colonization with Enterobacteriaceae producing ESBLs in children attending pre-school childcare facilities in the Lao People's Democratic Republic. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015.
41. Randrianirina F, Vaillant L, Ramarokoto CE, Rakotoarijaona A, Andriamanarivo ML, Razafimahandry HC, et al. Antimicrobial resistance in pathogens causing nosocomial infections in surgery and intensive care units of two hospitals in Antananarivo, Madagascar. *Journal of infection in developing countries*. 2010;4(2):74-82.
42. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, Andremont A. Trends in human fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(4):744-58.
43. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*. 2010;74(3):417-33.
44. Canton R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2008;14 Suppl 1:144-53.
45. Tansarli GS, Poulidakos P, Kapaskelis A, Falagas ME. Proportion of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing isolates among Enterobacteriaceae in Africa: evaluation of the evidence--systematic review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(5):1177-84.
46. Doi Y, Iovleva A, Bonomo RA. The ecology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the developed world. *Journal of travel medicine*. 2017;24(suppl\_1):S44-S51.
47. Karanika S, Karantanos T, Arvanitis M, Grigoras C, Mylonakis E. Fecal Colonization with Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae and Risk Factors among Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016.
48. Moubareck C, Daoud Z, Hakime NI, Hamze M, Mangeney N, Matta H, et al. Countrywide spread of community- and hospital-acquired extended-spectrum beta-lactamase

- (CTX-M-15)-producing Enterobacteriaceae in Lebanon. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(7):3309-13.
49. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(10):1791-8.
  50. Persaud RR, Azad MB, Chari RS, Sears MR, Becker AB, Kozyrskyj AL, et al. Perinatal antibiotic exposure of neonates in Canada and associated risk factors: a population-based study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2015;28(10):1190-5.
  51. Biehl LM, Schmidt-Hieber M, Liss B, Cornely OA, Vehreschild MJ. Colonization and infection with extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in high-risk patients - Review of the literature from a clinical perspective. *Critical reviews in microbiology*. 2016;42(1):1-16.
  52. Ndir A, Diop A, Ka R, Faye PM, Dia-Badiane NM, Ndoye B, et al. Infections caused by extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae: clinical and economic impact in patients hospitalized in 2 teaching hospitals in Dakar, Senegal. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2016;5:13.
  53. Stapleton PJ, Murphy M, McCallion N, Brennan M, Cunney R, Drew RJ. Outbreaks of extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in neonatal intensive care units: a systematic review. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2016;101(1):F72-8.
  54. Organization WH. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*. Geneva: WHO Press; 2014. .
  55. Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 1980;289(1036):321-31.
  56. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(6):1211-33.
  57. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Ernst S, Casellas JM. Sequences of beta-lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(2):509-13.
  58. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(1):15-22.
  59. Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi SM, Kamal MA. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi journal of biological sciences*. 2015;22(1):90-101.
  60. Gazin M, Paasch F, Goossens H, Malhotra-Kumar S, Mosar WP, Teams SWS. Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum-beta-lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(4):1140-6.
  61. Oza S, Lawn JE, Hogan DR, Mathers C, Cousens SN. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. *Bulletin of the World Health Organization*. 2015;93(1):19-28.
  62. INSTAT, *Enquête Périodique auprès des Ménages*, 2010.
  63. INSTAT, *Enquête Nationale sur le Suivi des Objectifs du Millénaire pour le Développement*, 2013.
  64. PNUD, *Rapport sur le Développement Humain 2010*.
  65. INSTAT, *Enquête Démographique et de Santé 2009*.

66. PNUD, Rapport sur le Développement Humain, 2014.
67. O'Donnell O. Access to health care in developing countries: breaking down demand side barriers. *Cadernos de saude publica*. 2007;23(12):2820-34.
68. Weill FX, Demartin M, Fabre L, Grimont PA. Extended-spectrum-beta-lactamase (TEM-52)-producing strains of *Salmonella enterica* of various serotypes isolated in France. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(7):3359-62.
69. Padget M, Tamarelle J, Herindrainy P, Ndir A, Diene Sarr F, Richard V, et al. A community survey of antibiotic consumption among children in Madagascar and Senegal: the importance of healthcare access and care quality. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(2):564-73.
70. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniana ER, Talarmin A, Raobijaona H, Buisson Y, et al. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC infectious diseases*. 10:204.
71. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, Buisson Y, Genel N, et al. Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PloS one*. 2011;6(7):e22738.
72. Nordberg V, Quizhpe Peralta A, Galindo T, Turlej-Rogacka A, Iversen A, Giske CG, et al. High proportion of intestinal colonization with successful epidemic clones of ESBL-producing Enterobacteriaceae in a neonatal intensive care unit in Ecuador. *PloS one*. 2013;8(10):e76597.
73. Chan GJ, Modak JK, Mahmud AA, Baqui AH, Black RE, Saha SK. Maternal and neonatal colonization in Bangladesh: prevalences, etiologies and risk factors. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2013;33(12):971-6.
74. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Children: Old Foe, Emerging Threat. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015.
75. Lohr IH, Rettedal S, Natas OB, Naseer U, Oymar K, Sundsfjord A. Long-term faecal carriage in infants and intra-household transmission of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* following a nosocomial outbreak. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(5):1043-8.
76. Dubois V, De Barbeyrac B, Rogues AM, Arpin C, Coulange L, Andre C, et al. CTX-M-producing *Escherichia coli* in a maternity ward: a likely community importation and evidence of mother-to-neonate transmission. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(7):1368-71.
77. Rettedal S, Lohr IH, Bernhoff E, Natas OB, Sundsfjord A, Oymar K. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in Norway: prevalence and maternal-neonatal transmission. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2015;35(11):907-12.
78. Sethaphanich N, Santanirand P, Rattanasiri S, Techasaensiri C, Chaisavaneeyakorn S, Apiwattanakul N. Pediatric extended spectrum beta-lactamase infection: Community-acquired infection and treatment options. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*. 2016;58(5):338-46.
79. Hijazi SM, Fawzi MA, Ali FM, Abd El Galil KH. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases producing Enterobacteriaceae in healthy children and associated risk factors. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2016;15:3.
80. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends in molecular medicine*. 2015;21(2):109-17.

81. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2013;10(8):e1001502.
82. Denkel LA, Schwab F, Kola A, Leistner R, Garten L, von Weizsacker K, et al. The mother as most important risk factor for colonization of very low birth weight (VLBW) infants with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014;69(8):2230-7.
83. Li X, Xu X, Yang X, Luo M, Liu P, Su K, et al. Risk factors for the infection and/or colonization of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit: a meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2017.
84. Rettedal S, Hoyland Lohr I, Natas O, Sundsfjord A, Oymar K. Risk factors for acquisition of CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during an outbreak in a neonatal intensive care unit in Norway. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2013;45(1):54-8.
85. Abdel-Hady H, Hawas S, El-Daker M, El-Kady R. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in neonatal intensive care unit. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2008;28(10):685-90.
86. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, Raimondi F, Rossano F, Triassi M, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *The Journal of hospital infection*. 2007;67(2):135-41.
87. Perez-Perez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(6):2153-62.
88. Kayange N, Kamugisha E, Mwizamholya DL, Jeremiah S, Mshana SE. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital, Mwanza-Tanzania. *BMC pediatrics*. 2010;10:39.
89. Arlet G, Rouveau M, Philippon A. Substitution of alanine for aspartate at position 179 in the SHV-6 extended-spectrum beta-lactamase. *FEMS microbiology letters*. 1997;152(1):163-7.
90. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Giamarellou H. Characterization of the plasmidic beta-lactamase CMY-2, which is responsible for cephamycin resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1996;40(1):221-4.
91. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(3):440-58, table of contents.
92. Nordmann P, Poirel L, Carrer A, Toleman MA, Walsh TR. How to detect NDM-1 producers. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(2):718-21.
93. Nelson E, Kayega J, Seni J, Mushi MF, Kidenya BR, Hokororo A, et al. Evaluation of existence and transmission of extended spectrum beta lactamase producing bacteria from post-delivery women to neonates at Bugando Medical Center, Mwanza-Tanzania. *BMC research notes*. 2014;7:279.
94. Pathak A, Chandran SP, Mahadik K, Macaden R, Lundborg CS. Frequency and factors associated with carriage of multi-drug resistant commensal *Escherichia coli* among women attending antenatal clinics in central India. *BMC infectious diseases*. 2013;13:199.
95. Kothari C, Gaiind R, Singh LC, Sinha A, Kumari V, Arya S, et al. Community acquisition of beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in neonatal gut. *BMC microbiology*. 2013;13:136.
96. Warren RE, Harvey G, Carr R, Ward D, Doroshenko A. Control of infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms in hospitals and the community.

Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008;14 Suppl 1:124-33.

97. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004;53(9):1388-9.
98. Jazmati N, Hein R, Hamprecht A. Use of an Enrichment Broth Improves Detection of Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Clinical Stool Samples. *Journal of clinical microbiology*. 2016;54(2):467-70.
99. UNICEF. Levels & Trends in Child Mortality, Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, Report 2015. 2015.
100. Bhattacharya S. Early diagnosis of resistant pathogens: how can it improve antimicrobial treatment? *Virulence*. 2013;4(2):172-84.
101. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(4):657-86.
102. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium "The Intelligent Intestine," held in Paris, June 14, 2002. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(4):675-83.
103. Carl MA, Ndao IM, Springman AC, Manning SD, Johnson JR, Johnston BD, et al. Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(9):1211-8.
104. Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) European Committee on antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). *Recommandations Janvier 2015*;V1.
105. Mammina C, Di Carlo P, Cipolla D, Giuffre M, Casuccio A, Di Gaetano V, et al. Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *American journal of infection control*. 2007;35(4):222-30.
106. Ruppe E, Woerther PL, Diop A, Sene AM, Da Costa A, Arlet G, et al. Carriage of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* isolates among children living in a remote village in Senegal. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(7):3135-7.
107. Chereau F, Herindrainy P, Garin B, Huynh BT, Randrianirina F, Padget M, et al. Colonization of extended-spectrum-beta-lactamase- and NDM-1-producing Enterobacteriaceae among pregnant women in the community in a low-income country: a potential reservoir for transmission of multiresistant Enterobacteriaceae to neonates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(6):3652-5.
108. Tellevik MG, Blomberg B, Kommedal O, Maselle SY, Langeland N, Moyo SJ. High Prevalence of Faecal Carriage of ESBL-Producing Enterobacteriaceae among Children in Dar es Salaam, Tanzania. *PloS one*. 2016;11(12):e0168024.
109. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniana ER, Talarmin A, Raobijaona H, Buisson Y, et al. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC infectious diseases*. 2010;10:204.
110. Das P, Singh AK, Pal T, Dasgupta S, Ramamurthy T, Basu S. Colonization of the gut with Gram-negative bacilli, its association with neonatal sepsis and its clinical relevance in a developing country. *Journal of medical microbiology*. 2011;60(Pt 11):1651-60.
111. Woerther PL, Angebault C, Jacquier H, Hugede HC, Janssens AC, Sayadi S, et al. Massive increase, spread, and exchange of extended spectrum beta-lactamase-encoding genes among intestinal Enterobacteriaceae in hospitalized children with severe acute malnutrition in

- Niger. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;53(7):677-85.
112. Peretz A, Skuratovsky A, Khabra E, Adler A, Pastukh N, Barak S, et al. Peripartum maternal transmission of extended-spectrum beta-lactamase organism to newborn infants. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2016.
113. Hijazi SM, Fawzi MA, Ali FM, Abd El Galil KH. Multidrug-resistant ESBL-producing Enterobacteriaceae and associated risk factors in community infants in Lebanon. *Journal of infection in developing countries*. 2016;10(9):947-55.
114. T GE, Moges F, Eshetie S, Yeshitela B, Abate E. Bacterial etiologic agents causing neonatal sepsis and associated risk factors in Gondar, Northwest Ethiopia. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):137.
115. Shakil S, Ali SZ, Akram M, Ali SM, Khan AU. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *Journal of tropical pediatrics*. 2010;56(2):90-6.
116. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nature reviews Microbiology*. 2009;7(12):887-94.
117. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(26):11971-5.
118. Buekens P, Curtis S, Alayon S. Demographic and Health Surveys: caesarean section rates in sub-Saharan Africa. *BMJ*. 2003;326(7381):136.
119. Althabe F, Sosa C, Belizan JM, Gibbons L, Jacquieroz F, Bergel E. Cesarean section rates and maternal and neonatal mortality in low-, medium-, and high-income countries: an ecological study. *Birth*. 2006;33(4):270-7.
120. Stanton CK, Holtz SA. Levels and trends in cesarean birth in the developing world. *Studies in family planning*. 2006;37(1):41-8.
121. Betran AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, Van Look P, et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2007;21(2):98-113.
122. Nelson JP. Indications and appropriateness of caesarean sections performed in a tertiary referral centre in Uganda: a retrospective descriptive study. *The Pan African medical journal*. 2017;26:64.
123. Mylonas I. Antibiotic chemotherapy during pregnancy and lactation period: aspects for consideration. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;283(1):7-18.
124. Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *The Lancet Infectious diseases*. 2005;5(8):481-93.
125. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2009;15 Suppl 3:12-5.
126. Bebell LM, Muiru AN. Antibiotic use and emerging resistance: how can resource-limited countries turn the tide? *Global heart*. 2014;9(3):347-58.
127. Shallcross LJ, Davies DS. Antibiotic overuse: a key driver of antimicrobial resistance. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2014;64(629):604-5.
128. Graham K, Sinyangwe C, Nicholas S, King R, Mukupa S, Kallander K, et al. Rational use of antibiotics by community health workers and caregivers for children with suspected pneumonia in Zambia: a cross-sectional mixed methods study. *BMC public health*. 2016;16:897.



129. Byarugaba DK. A view on antimicrobial resistance in developing countries and responsible risk factors. *International journal of antimicrobial agents*. 2004;24(2):105-10.
130. Bartoloni A, Bartalesi F, Mantella A, Dell'Amico E, Roselli M, Strohmeier M, et al. High prevalence of acquired antimicrobial resistance unrelated to heavy antimicrobial consumption. *The Journal of infectious diseases*. 2004;189(7):1291-4.
131. Walson JL, Marshall B, Pokhrel BM, Kafle KK, Levy SB. Carriage of antibiotic-resistant fecal bacteria in Nepal reflects proximity to Kathmandu. *The Journal of infectious diseases*. 2001;184(9):1163-9.
132. Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerging infectious diseases*. 1999;5(1):18-27.
133. Kelesidis T, Kelesidis I, Rafailidis PI, Falagas ME. Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(2):214-36.
134. Andriamanantena TS, Ratsima E, Rakotonirina HC, Randrianirina F, Ramparany L, Carod JF, et al. Dissemination of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in various hospitals of Antananarivo Madagascar. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2010;9:17.
135. Zaidi AK, Thaver D, Ali SA, Khan TA. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(1 Suppl):S10-8.
136. Huynh BT, Kermorvant-Duchemin E, Herindrainy P, Padget M, Rakotoarimanana FMJ, Feno H, et al. Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012-2014. *Emerging infectious diseases*. 2018;24(4):710-7.
137. Saha SK, Schrag SJ, El Arifeen S, Mullany LC, Shahidul Islam M, Shang N, et al. Causes and incidence of community-acquired serious infections among young children in south Asia (ANISA): an observational cohort study. *Lancet*. 2018;392(10142):145-59.
138. Bulabula ANH, Dramowski A, Mehtar S. Maternal colonization or infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Africa: A systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017;64:58-66.
139. Nicolas-Chanoine MH, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(3):562-8.
140. Arpin C, Quentin C, Grobost F, Cambau E, Robert J, Dubois V, et al. Nationwide survey of extended-spectrum {beta}-lactamase-producing Enterobacteriaceae in the French community setting. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;63(6):1205-14.
141. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2008;13(47).
142. Caron Y, Chheang R, Puthea N, Soda M, Boyer S, Tarantola A, et al. Beta-lactam resistance among Enterobacteriaceae in Cambodia: The four-year itch. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2018;66:74-9.
143. Luvsansharav U-O, Hirai I, Nakata A, Imura K, Yamauchi K, Niki M, et al. Prevalence of and risk factors associated with faecal carriage of CTX-M  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in rural Thai communities. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(7):1769-74.

144. Denkel LA, Gastmeier P, Piening B. To screen or not to screen mothers of preterm infants for extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E). *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2015;35(11):893-4.
145. Villar HE, Aubert V, Baserni MN, Jugo MB. Maternal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates in Argentina. *J Chemother*. 2013;25(6):324-7.
146. Charlebois ED, Perdreau-Remington F, Kreiswirth B, Bangsberg DR, Ciccarone D, Diep BA, et al. Origins of Community Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(1):47-54.
147. Larson E. Community Factors in the Development of Antibiotic Resistance. *Annual Review of Public Health*. 2007;28(1):435-47.
148. Goossens H, Sprenger MJW. Community acquired infections and bacterial resistance. *BMJ : British Medical Journal*. 1998;317(7159):654-7.
149. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*. 2007;5(7):e177.
150. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early human development*. 2010;86 Suppl 1:13-5.
151. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-21.
152. Tande D, Boisrame-Gastrin S, Munck MR, Hery-Arnaud G, Gouriou S, Jallot N, et al. Intrafamilial transmission of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* Babelsberg among the families of internationally adopted children. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010;65(5):859-65.
153. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Canton R, et al. High rate of intestinal colonization with extended-spectrum-beta-lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(8):2796-9.
154. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308(5728):1635-8.
155. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7.
156. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108 Suppl 1:4578-85.
157. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108 Suppl 1:4554-61.
158. Salyers AA, Gupta A, Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends in microbiology*. 2004;12(9):412-6.



## 7 ANNEXES

### 7.1 Annexe 1 : Questionnaires recrutement et accouchement (Q1 et Q2).

	<h1 style="font-size: 2em;">Q1</h1> <h2 style="font-size: 1.2em;">« QUESTIONNAIRE DE RECRUTEMENT »</h2>	
---	---	---

<b>IDENTIFICATION</b>	
<b>Nom et contact de la personne qui remplit le questionnaire</b>	<div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="border: 1px solid black; height: 15px; width: 100%;"></div> 032 _____ / 033 _____ / 034 _____ / _____
<b>Identité du Moniteur d'Etude Clinique (MEC)</b>	.....
<b>Type d'inclusion pré-inclusion</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non inclusion <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Date Lieu	<input type="checkbox"/> Hôpital / Centre de santé / Clinique <input type="checkbox"/> Domicile/cabinet avec sage-femme ou medecin libre <input type="checkbox"/> Matrone / <input type="checkbox"/> Autre Si "Autre", préciser: _____
<b>Identifiant mère</b>	/_/_/_ / _/_/_/_/_/_ / _/_/_
<b>Identifiant bébé</b>	/_/_/_ / _/_/_/_/_/_ / _/_/_
<b>Date de naissance de la mère</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Mois / Année)
<b>CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES</b>	
<b>Site</b>	<input type="checkbox"/> Antananarivo (Urbain) / <input type="checkbox"/> Moramanga (Rural)
<b>Situation matrimoniale</b>	<input type="checkbox"/> Célibataire / <input type="checkbox"/> Union libre / <input type="checkbox"/> Mariée / <input type="checkbox"/> Divorcée / <input type="checkbox"/> Veuve
<b>Scolarité</b>	<input type="checkbox"/> Absence / <input type="checkbox"/> Primaire / <input type="checkbox"/> Secondaire partiel / <input type="checkbox"/> Secondaire total / <input type="checkbox"/> Universitaire
<b>Métier</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si "Oui", préciser: <input type="checkbox"/> Cadre supérieur / <input type="checkbox"/> Employeur de bureau / <input type="checkbox"/> Employeur manuel avec qualification <input type="checkbox"/> Employeur manuel sans qualification / <input type="checkbox"/> étudiant <input type="checkbox"/> sans emploi
<i>Profession du chef de famille</i>	<input type="checkbox"/> Cadre supérieur / <input type="checkbox"/> Employeur de bureau / <input type="checkbox"/> Employeur manuel avec qualification <input type="checkbox"/> Employeur manuel sans qualification / <input type="checkbox"/> étudiant <input type="checkbox"/> sans emploi
<i>Nombre de personnes ayant une activité rémunératrice dans le foyer</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Possédez-vous l'électricité ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Quel type de latrines possédez-vous ?</i>	<input type="checkbox"/> Extérieur avec chasse d'eau / <input type="checkbox"/> Extérieur sans chasse d'eau <input type="checkbox"/> Intérieur avec chasse d'eau / <input type="checkbox"/> Intérieur sans chasse d'eau
<i>Combien de personnes vivent à votre domicile ?</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Combien de pièce pour dormir à votre domicile ?</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>ANTECEDENTS MEDICAUX ET OBSTETRICAUX</b>	
<i>La vaccination contre le tétanos est-elle à jour ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Avez-vous une maladie nécessitant un suivi ou un traitement prolongé qui existait avant la grossesse ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si Oui, <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Autre : _____
<i>Est-ce que vous fumez ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Y a-t-il des personnes dans</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non

<i>l'entourage proche qui fument ?</i>	
<b>Gestité</b> <i>Nombre</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Parité</b> <i>Nombre</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Nombre d'enfant nés vivants</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Nombre d'enfant vivant au moment de l'inclusion</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Nombre de mort-né (après 22 SA)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Nombre d'avortement</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Avez-vous eu un enfant décédé ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si "Oui", quel âge? <input type="checkbox"/> 0 – 28j / <input type="checkbox"/> 1 – 6 mois / <input type="checkbox"/> 7 mois – 1 an <input type="checkbox"/> 1 – 5 ans / <input type="checkbox"/> > 5 ans
<i>L'enfant est-il décédé d'une infection ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas

<b>HISTOIRE DE LA GROSSESSE ACTUELLE</b>	
<i>Quelle est la date de vos dernières règles?</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Inconnue
<i>Qui a suivi votre grossesse ?</i>	<input type="checkbox"/> Safe-femme / <input type="checkbox"/> Infirmière / <input type="checkbox"/> Matrone / <input type="checkbox"/> Médecin / <input type="checkbox"/> Pas de suivi <input type="checkbox"/> Autre: _____
<i>Combien de fois avez-vous consulté durant cette grossesse (incluant cette visite s'il s'agit d'une pré-inclusion) ?</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Avez-vous pris du fer pendant la grossesse ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>Avez-vous pris des folates pendant la grossesse ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>Le prélèvement vaginal a-t-il été fait (s'il s'agit d'une pré-inclusion) ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si "Oui", Résultat pour le streptocoque B : <input type="checkbox"/> Positif / <input type="checkbox"/> Négatif / <input type="checkbox"/> Pas de résultat Positif pour un autre germe ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Non

<b>MESURE PROTECTION ANTI – PALUSTRE PENDANT LA GROSSESSE</b>	
<i>Avez-vous pris des médicaments contre le paludisme pendant la grossesse?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si "Oui"; Combien de fois? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Lequel? _____  A quelle date? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Avez-vous dormi sous une moustiquaire la nuit dernière ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non

<b>EXAMEN CLINIQUE</b>	
<i>Poids avant la grossesse (kg)</i>	___ / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>Poids actuel (kg)</i>	___ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Taille (cm)</i>	___ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Périmètre brachial (cm)</i>	___ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Température (° Celsius)</i>	___ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Tension artérielle (mmHg)</i>	___ / ___ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Hauteur utérine mesurée par le professionnel de santé ce jour s'il s'agit d'une pré-inclusion (cm)</i>	___ / <input type="checkbox"/> Non mesuré <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Date prévue d'accouchement (s'il s'agit d'une pré-inclusion)</i>	<input type="checkbox"/> Ne sait pas

<b>DONNEES ACCOUCHEMENT</b>	
<b>Nom et contact de la personne qui remplit le questionnaire</b>	<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> 032 _____ / 033 _____ / 034 _____ / _____
<b>Identité du Moniteur d'Etude Clinique (MEC)</b>	.....
<b>Identifiant mère</b>	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _
<b>Identifiant bébé</b>	/ _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _ / _
<b>Date de naissance de la mère</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Mois/Année)
<b>Date d'accouchement</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Heure d'accouchement</b>	_ _ h _ _ min. / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<b>Lieu d'accouchement</b>	<input type="checkbox"/> Maternité / <input type="checkbox"/> Hôpital / <input type="checkbox"/> Domicile / <input type="checkbox"/> Domicile matrone / <input type="checkbox"/> clinique ou cabinet privé / domicile sage -femme <input type="checkbox"/> Autre: _____
<b>Personne ayant réalisé l'accouchement</b>	<input type="checkbox"/> Safe-femme / <input type="checkbox"/> Infirmière / <input type="checkbox"/> Matrone / <input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> Autre: _____
<i>Si accouchement par matrone, utilisation du clean birth kit ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>S'agit-il d'une grossesse multiple ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si Oui, <input type="checkbox"/> Jumeau / <input type="checkbox"/> Triplés
<b>HISTORIQUE DE LA GROSSESSE</b>	
<i>Avez-vous été hospitalisé pendant la grossesse ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Avez-vous eu des saignements vaginaux en fin de grossesse (après le 8<sup>em</sup> mois)?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>Avez-vous pris des antibiotiques pendant la grossesse ? Si "Oui", combien de fois ? Lequel ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ----- Date : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>Avez-vous eu des problèmes d'hypertension pendant la grossesse ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>Avez-vous eu des épisodes infectieux pendant la grossesse ? Si "Oui", préciser:</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Infection urinaire / <input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Infection génitale / <input type="checkbox"/> Diarrhée <input type="checkbox"/> Paludisme <input type="checkbox"/> Autre: _____
<b>PRELEVEMENT MATERNEL AU MOMENT DE L'ACCOUCHEMENT</b>	
<b>Test de diagnostic rapide pour le paludisme (TDR paludisme)</b>	<input type="checkbox"/> Positif / <input type="checkbox"/> Négatif / <input type="checkbox"/> Non fait

<b>Prélèvement anal</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait
<b>Prélèvement vaginal</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> Fait durant la grossesse Si "fait", Résultat pour le streptocoque B : <input type="checkbox"/> Positif / <input type="checkbox"/> Négatif / <input type="checkbox"/> Pas de résultat Positif pour un autre germe ? <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> Non

### DEROULEMENT DE L'ACCOUCHEMENT

<i>L'accouchement s'est-il déroulé normalement ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si "Non", que s'est-il passé ? : _____ _____
<i>Y a-t-il eu une césarienne ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Le nouveau-né était-il vivant à la naissance ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il dû être réanimé à la naissance ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas

### EXAMEN DU NOUVEAU-NE

<i>Sexe</i>	<input type="checkbox"/> Masculin / <input type="checkbox"/> Féminin
<i>Poids à la naissance (g)</i>	____ / <input type="checkbox"/> Non fait
<i>Température à la naissance (° Celsius)</i>	____ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Taille (cm)</i>	____ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Périmètre brachial (cm)</i>	____ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Périmètre céphalique (cm)</i>	____ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Score d'APGAR</i>	à 1 min: ____ / <input type="checkbox"/> Non fait à 5 min: ____ / <input type="checkbox"/> Non fait à 10 min: ____ / <input type="checkbox"/> Non fait
<i>L'enfant a-t-il crié tout de suite ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>Les soins du cordon ont-ils été faits ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>Un collyre antibiotique a-t-il été administré dans les yeux ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>Le nouveau-né présente-t-il une malformation congénitale évidente ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si "Oui", laquelle? : _____ _____

### SCORE DE BALLARD DU NOUVEAU-NE

<b>Date de l'examen</b>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>Identité du MEC qui a réalisé l'examen</b>	.....
<b>Score de Ballard</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si "Non fait", raison : <input type="checkbox"/> Refus de la mère / <input type="checkbox"/> délai > à 3 jours <input type="checkbox"/> Autre: .....

SIGNES NEUROMUSCULAIRES	SCORE							Score
	-1	0	1	2	3	4	5	
POSTURE								
POIGNET								
RETOUR EN FLEXION DU MEMBRE SUPERIEUR								
ANGLE POPLITE								
SIGNES DU FOULARD								
TALON-OREILLE								
SCORE TOTAL DE MATURITE NEURO-MUSCULAIRE								

Peau	Lanugo	Surface Plantaire	Areole Mammaire	Oeil / Oreille	Organes Génitaux	TOTAL
						Ré-initialiser

-1	0	1	2	3	4	5
Collante Transparente	Rouge Gélatineuse Translucide Nombreuses veines très visibles sur abdomen	Uniformément rose Fine et lisse Veines visibles sur l'abdomen	Rose pâle irrégulier Lisse et un peu épaisse Desquamation superficielle 1 ou 2 veines visibles sur l'abdomen	Pâle Épaisse Rigide Craquelures superficielles Rares veines peu nettes	Épaisse Craquelures superficielles et profondes Desquamation ++ Absence de veines visibles	Tannée Craquelée Ridée

Peau	Lanugo	Surface Plantaire	Areole Mammaire	Oeil / Oreille	Organes Génitaux	TOTAL
						Ré-initialiser

-1	0	1	2	3	4
Aucun	Clairsemé	Abondant (long et épais sur tout le dos)	Lanugo aminci (dans le bas du dos)	Lanugo en petite quantité, discontinu Présence de surface sans poils	Lanugo en petite quantité, discontinu Présence de surface sans poils

Peau	Lanugo	Surface Plantaire	Areole Mammaire	Oeil / Oreille	Organes Génitaux	TOTAL
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<a href="#">Ré-initialiser</a>						
-2	-1	0	1	2	3	4
Distance Talon - gros orteils < 40 mn	Distance Talon - gros orteils 40-50 mn	Distance Talon - gros orteils > 50 mn	Distance Talon - gros orteils > 50 mn Minces traits rouges sur le 1/3 antérieur	Distance Talon - gros orteils > 50 mn Plis plus marqués sur le 1/3 antérieur	Distance Talon - gros orteils > 50 mn Plis sur les 2/3 antérieurs	Distance Talon - gros orteils > 50 mn Plis profonds sur toute la plante

Peau	Lanugo	Surface Plantaire	Areole Mammaire	Oeil / Oreille	Organes Génitaux	TOTAL
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<a href="#">Ré-initialiser</a>						
-1	0	1	2	3	4	
Mamelon non visible Pas d'aréole	Mamelon à peine visible Pas d'aréole	Mamelon net Aréole plane	Mamelon net Aréole surélevée Tissu mammaire : 1-2 mm	Mamelon net Aréole surélevée Tissu mammaire : 3-4 mm	Mamelon net Aréole surélevée Tissu mammaire : 5-10 mm	

Peau	Lanugo	Surface Plantaire	Areole Mammaire	Oeil / Oreille	Organes Génitaux	TOTAL
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<a href="#">Ré-initialiser</a>						
-2	-1	0	1	2	3	4
Paupières fermées : fermeture	Paupières fermées : légèrement	Paupières ouvertes Pavillon plat, informe bord à peine enroulé Pavillon pliable en toute position et y reste	Paupières ouvertes Début enroulement du pavillon sur une partie Pavillon pliable à bord mou revenant lentement à sa forme initiale	Paupières ouvertes Enroulement complet du pavillon Cartilage mince Oreille revient rapidement en place	Paupières ouvertes Reliefs nets Cartilage sur tout le bord Oreille revient immédiatement en place	Paupières ouvertes Cartilage épais Oreille rigide

## Pour un Garçon

Peau	Lanugo	Surface Plantaire	Areole Mammaire	Oeil / Oreille	Organes Génitaux	TOTAL
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
						Ré-initialiser
-1	0	1	2	3	4	
Scrotum plat et lisse	Scrotum vide Pils à peine visibles	Testicules non abaissables Rares pils	Testicules abaissables Quelques pils	Testicules descendus Pils marqués	Testicules pendants Pils profonds	

## Pour une fille

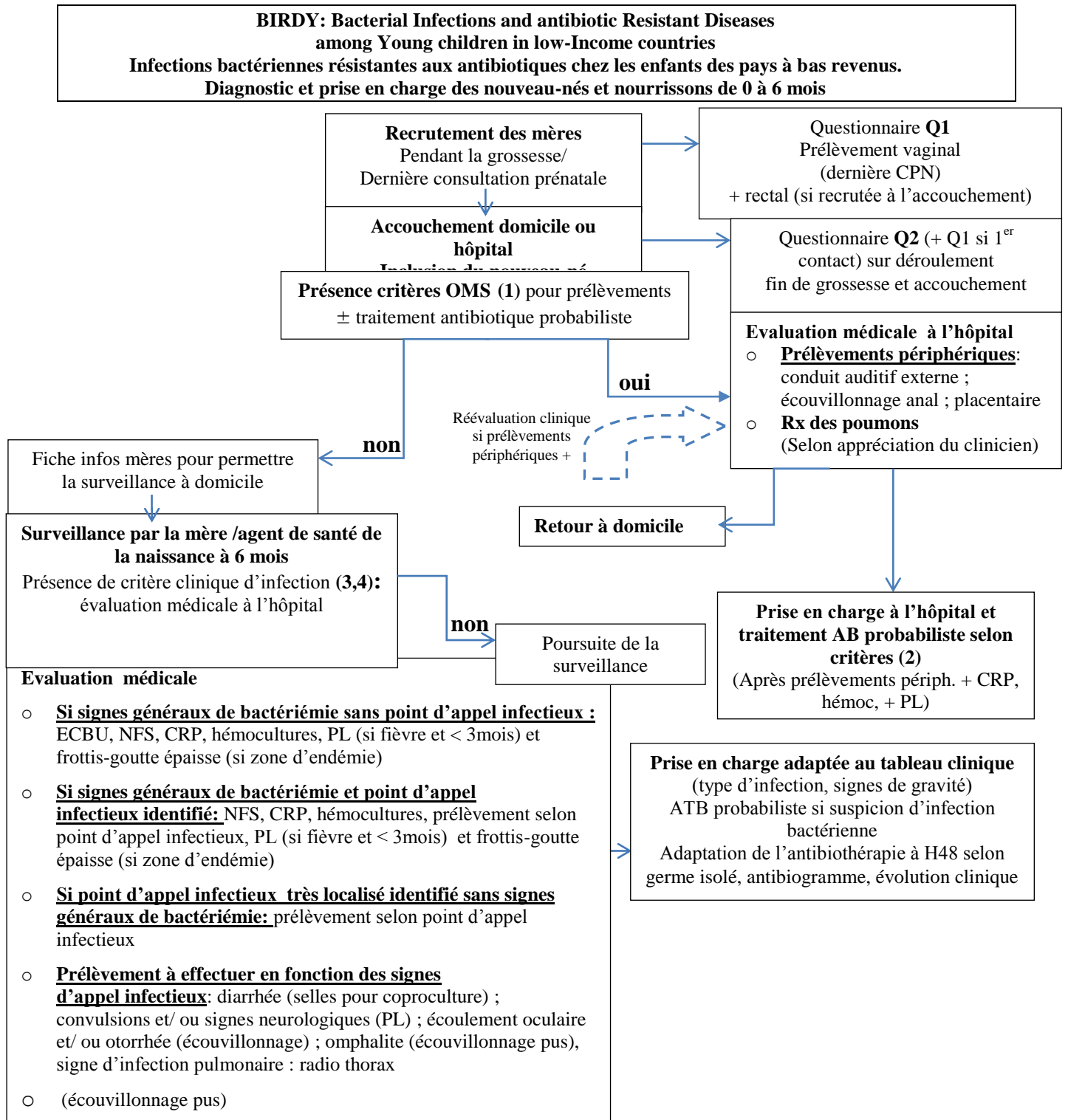
Peau	Lanugo	Surface Plantaire	Areole Mammaire	Oeil / Oreille	Organes Génitaux	TOTAL
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
						Ré-initialiser
-1	0	1	2	3	4	
Clitoris visible Pas de lèvres	Clitoris visible Petites lèvres peu visibles	Clitoris visible Petites lèvres saillantes	Petites et Grandes lèvres proéminentes de manière égale	Grandes lèvres recouvrent presque complètement les petites lèvres	Grandes lèvres recouvrent le clitoris et les petites lèvres	

<b>RECHERCHE DE FACTEUR DE RISQUE D'INFECTION A LA NAISSANCE</b>	
La recherche de facteur de risque d'infection a-t-elle été faite ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si "Non", pourquoi? : _____
Par qui a été fait la recherche de facteur de risque d'infection ?	<input type="checkbox"/> Médecin / <input type="checkbox"/> Sage-femme / <input type="checkbox"/> Infirmière <input type="checkbox"/> Matrone / <input type="checkbox"/> Moniteur d'Etudes Cliniques <input type="checkbox"/> Autre : _____
Résultat du prélèvement vaginal s'il a été fait pendant la grossesse  <i>Streptocoque B</i>  <i>Autre germe</i>	<input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif  <input type="checkbox"/> Positif Si positif ; préciser : _____
Une antibiothérapie perpartum a-t-elle été administrée ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si "Oui", laquelle? : _____
Y a-t-il eu de la fièvre maternelle au moment de l'accouchement ? (≥ 37,5°C en prise axillaire)	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Température non prise
S'agit-il d'un accouchement prématuré (< 37 SA)	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
La poche des eaux était-elle rompue depuis plus de 24h ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Le nouveau-né pèse-t-il moins de 2 500g ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
L'accouchement a-t-il été difficile ? (dystocie, asphyxie périnatale)	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
Le liquide amniotique était-il fétide ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
S'il s'agit d'une grossesse multiple, un des jumeaux ou triplés est-il infecté ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas
S'il s'agit d'une grossesse multiple, un des jumeaux ou triplés est-il décédé ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas

<b>DEVENIR DU NOUVEAU-NE APRES LA NAISSANCE</b>	
<b>Retour à domicile (RAS)</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Adressé à l'hôpital pour évaluation médicale car présence d'au moins un critère d'infection</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Décès</b>  <i>Date du décès</i> <i>Heure du décès</i>	<input type="checkbox"/> □□/□□/□□□□ ___/___/___
<b>Refus d'aller à l'hôpital malgré la présence d'un critère d'infection</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Transféré vers l'hôpital pour un autre motif</b>	<input type="checkbox"/> Préciser : _____
<b>Autre:</b>	_____
<b>Remarque:</b>	_____



## 7.2 Annexe 2 : Diagnostic et prise en charge des nouveau-nés & nourrissons : algorithme.



**1. Facteurs de risque d'infection à la naissance (critères OMS « adaptés » conduisant à la réalisation de prélèvements) :**

- Un des signes parmi les suivants (si accouchement à domicile : critères vérifiés par matrone, sage-femme ; si accouchement à l'hôpital, par sage-femme, médecin) :
  - Accouchement prématuré (<37 semaines)
  - Rupture prolongée des membranes ( $\geq 12$ h)
  - Fièvre de la mère  $>37^{\circ}5$  (prise en axillaire) au moment de l'accouchement
  - Faible poids de naissance (<2000 g)
  - Accouchement difficile (dystocie, asphyxie périnatale)
  - Odeur fétide du liquide amniotique
  - Jumeau atteint
  - Leucorrhées ou infection urinaire non traitées pendant la grossesse
  - Accouchement à domicile
- Prélèvement vaginal positif à l'accouchement

**2. Critères OMS adaptés pour traitement antibiotique probabiliste à la naissance (après prélèvements périphériques et centraux)**

- Présence d'un ou plusieurs signes cliniques compatibles avec une infection (cf ci-dessous (3))
- Période néonatale, si enfant asymptomatique :
  - Tableau évocateur de chorioamniotite (2 signes au moins : rupture prolongée des membranes  $\geq 12$ h ; fièvre de la mère  $>37^{\circ}9$  au moment de l'accouchement ; odeur fétide du liquide amniotique)
  - Jumeau atteint d'une infection néonatale

**3. Critères de suspicion d'infection durant la période néonatale (0-28jours) (adaptés OMS, Vergnano et al 2005, Anaes-HAS)**

- a. Critères utilisables par l'agent de santé (1 critère = hospitalisation pour évaluation médicale et prélèvements)
- Difficultés ou refus de téter
  - Cri aigu, irritabilité
  - Somnolence, faible réactivité, hypotonie, coma
  - Fontanelle bombée
  - Convulsions
  - Ballonnement (distension) abdominal(e)
  - Pâleur ou teint gris
  - Erythème péri-ombilical
  - Temps de recoloration cutanée  $> 3$  s
  - Fréquence respiratoire  $> 60$ /min
  - Apnées ( $>15$  sec) ou bradypnée (fréquence respiratoire  $<20$  /min)
  - Signes de lutte (tirage sous-costal, balancement thoraco-abdominal, geignement)
  - Cyanose

- Hypothermie < 35°5 C
- Fièvre > 37,5°C (prise en axillaire)
- Ecoulement oculaire purulent

b. Critères cliniques pour le médecin

**Les mêmes critères précédemment cités + :**

- Hépato ou splénomégalie
- Crépitants à l'auscultation pulmonaire
- Ictère marqué
- Pustules cutanées nombreuses.

**4. Critères de suspicion d'infection durant la période au-delà de 28 jours de vie (un critère = évaluation médicale)**

a. Surveillance par la mère/agent de santé

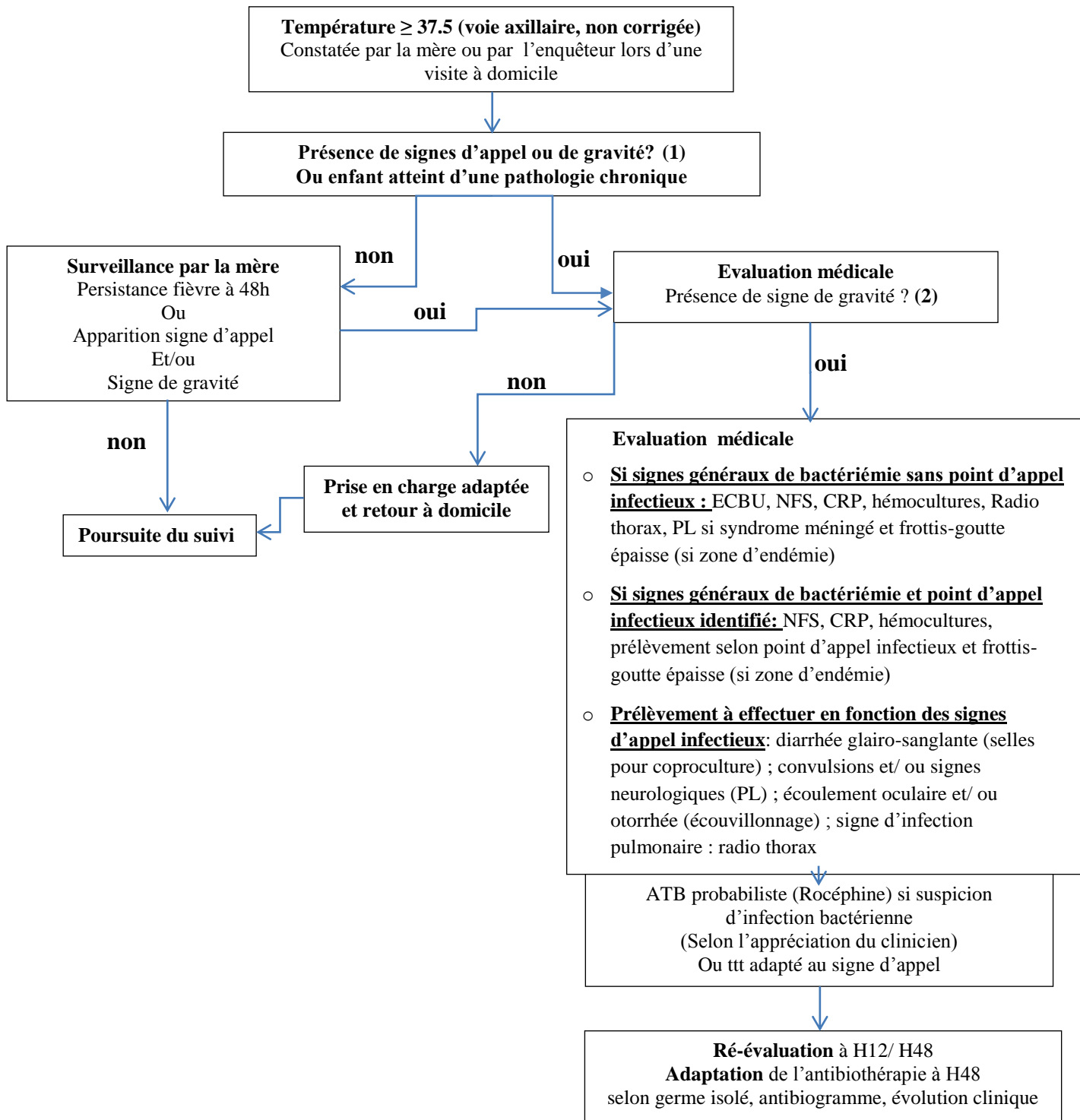
- Modification du comportement +++
- Difficultés ou refus de téter
- Cri aigu, irritabilité
- Somnolence, faible réactivité, hypotonie, coma
- Fontanelle bombée
- Convulsions
- Ballonnement abdominal (agent de santé)
- Pâleur ou teint gris
- Temps de recoloration cutanée > 3 s (agent de santé)
- Fréquence respiratoire > 60/min
- Apnées (>15 sec) ou bradypnée (fréquence respiratoire <20 /min)
- Difficultés respiratoires /signes de lutte (tirage sous costal, balancement thoraco-abdominal, geignement)
- Cyanose (agent de santé)
- Hypothermie < 35°5 C
- Fièvre > 37,5°C (prise en axillaire)
- Ictère marqué (agent de santé)
- Otorrhée purulente
- Ecoulement oculaire purulent
- Erythème péri-ombilical
- Eruption cutanée
- Articulations douloureuses et enflées
- Diarrhée, vomissements
- Mauvaise prise pondérale (sauf si isolée)

b. Critères cliniques pour le médecin

**Les mêmes critères précédemment cités + :**

- Hépato ou splénomégalie
- Crépitants à l'auscultation pulmonaire
- Pustules cutanées nombreuses, purpura

**BIRDY: Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases  
among Young children in low-Income countries**  
Infections bactériennes résistantes aux antibiotiques chez les enfants des pays à bas revenus.  
Diagnostic et prise en charge des enfants suivis de 6 à 24 mois



## **1. Surveillance par la mère ou enquêteur pour les enfants suivis de 6 à 24 mois**

**En cas de fièvre  $\geq 37.5$  (voie axillaire) et en présence de signes d'appel ou critères de gravité : l'enfant doit se faire évaluer par un médecin**




































- Modification du comportement +++
- Irritabilité
- Cri faible
- Somnolence, faible réactivité, hypotonie, coma
- Mouvements anormaux, convulsions
- Cyanose
- Temps de recoloration cutanée  $> 3$  s
- Etat de conscience altérée, coma
- Difficultés ou refus de s'alimenter
- Ballonnement abdominal
- Pâleur ou teint gris
- Fréquence respiratoire  $> 60/\text{min}$
- Apnées ( $>15$  sec) ou bradypnée (fréquence respiratoire  $<20 /\text{min}$ )
- Difficultés respiratoires
- Hypothermie  $< 35^{\circ}5$  C
- Otorrhée purulente
- Ecoulement oculaire purulent
- Eruption cutanée
- Articulations douloureuses et enflées
- Diarrhée, vomissements
- Perte de poids

## **2. Signes de gravité lors de l'évaluation médicale devant conduire à des prélèvements avant la mise en place d'une antibiothérapie**

- Difficultés ou refus de s'alimenter
- Trouble du comportement
- Somnolence, faible réactivité, hypotonie, coma
- Convulsions
- Fontanelle bombée, raideur méningée
- Distension abdominale
- Pâleur, teint gris, marbrures
- Temps de recoloration cutanée  $> 3$  s
- Polypnée
- Apnées ( $>15$  sec) ou bradypnée (fréquence respiratoire  $<20 /\text{min}$ )
- Signes de lutte (tirage sous-costal, balancement thoraco-abdominal, geignement)
- Cyanose
- Hypothermie  $< 35^{\circ}5$  C
- Fièvre  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$  (prise en axillaire)
- Hépatome ou splénomégalie
- Ictère marqué
- Purpura



NB : si suspicion d'infection à BK, traitement adapté selon les recommandations locales

### 7.3 Annexe 3 : Score de Ballard du nouveau-né.

SIGNES NEUROMUSCULAIRES	SCORE							SCORE
	-1	0	1	2	3	4	5	
POSTURE								
POIGNET	 >90°	 90°	 60°	 45°	 30°	 0°		
RETOUR EN FLEXION DU MEMBRE SUPERIEUR		 180°	 140°-180°	 110°-140°	 90°-110°	 <90°		
ANGLE POPLITE	 180°	 160°	 140°	 120°	 100°	 90°	 <90°	
SIGNES DE L'ECHARPE								
TALON-OREILLE								
<b>SCORE TOTAL DE MATURITE NEUROMUSCULAIRE</b>								

SIGNES PHYSIQUES	SCORE							SCORE
	-1	0	1	2	3	4	5	
PEAU	Collante, transparente	Rouge, gélatineuse, translucide ; veines visibles sur abdomen ++	Rose, lisse ; veines visibles sur l'abdomen	Rose pâle, lisse ; desquamation superficielle; peu de veines visibles sur l'abdomen	Pâle, épaisse, craquelée ; rares veines	Craquelée ++ ; Desquamation ++ ; pas de veines visibles	Tannée, craquelée, ridée	
LANUGO	Aucun	Eparse	Abondant (long et épais sur tout le dos)	Clairsemé (dans le bas du dos)	Surfaces glâbres	Absent sur la ½ du dos		
SURFACE PLANTAIRE	Talon-orteils : 40-50 mm: -1 <40 mm: -2	>50 mm ; pas de plis	Minces traits rouges sur la ½ antérieure	Plis + marqués sur le 1/3 antérieur	Plis sur les 2/3 antérieurs	Plis profonds sur toute la plante		
AREOLE MAMMAIRE	Mamelon non visible Aréole=0	Mamelon à peine visible Aréole=0	Mamelon net Aréole plane	Mamelon net Aréole surélevée (1-2 mm)	Mamelon net Aréole surélevée (3-4 mm)	Mamelon net Aréole surélevée (5-10 mm)		
ŒIL / OREILLE	Paupières fermées : légèrement: -1 fermement: -2	Paupières ouvertes Pavillon plat Pavillon pliable, ne revenant pas à sa forme initiale	Début d'enroulement du pavillon Pavillon pliable revenant lentement à sa forme initiale	Enroulement complet du pavillon Cartilage mince Oreille revient rapidement en place	Reliefs nets Cartilage sur tout le bord Oreille revient immédiatement en place	Cartilage épais Oreille rigide		
ORGANES GENITAUX (Garçon)	Scrotum plat et lisse	Scrotum plein Plis à peine visibles	Testicules non abaissables Rares plis	Testicules abaissables Quelques plis	Testicules descendus Plis +	Testicules pendants Plis profonds		
ORGANES GENITAUX (Fille)	Clitoris visible + Pas de lèvres	Clitoris visible + Petites lèvres peu visibles	Clitoris visible + Petites lèvres saillantes	Petites et Grandes lèvres aussi proéminentes	Grandes lèvres recouvrent presque complètement les petites lèvres	Grandes lèvres bord à bord		
<b>SCORE TOTAL DE MATURITE PHYSIQUE</b>								

## 7.4 Annexe 4 : Questionnaires de suivi (Q3 et Q4).

 <p>Institut Pasteur de Madagascar</p>	Q3	 <p>CHARLI PROJECT</p>
« EVALUATION MEDICALE »		

IDENTIFICATION	
<b>Nom et contact de la personne qui remplit le questionnaire</b>	<div style="border-bottom: 1px solid black; height: 1.2em; width: 100%;"></div> <div style="border-bottom: 1px solid black; height: 1.2em; width: 100%;"></div> 032 _____ / 033 _____ / 034 _____ / _____
<b>Identité du Moniteur d'Etude Clinique (MEC)</b>	.....
<b>Identifiant mère</b>	/ / / / / / / / / / / /
<b>Identifiant bébé</b>	/ / / / / / / / / / / /
<b>Date de naissance de l'enfant</b>	□□/□□/□□□□
<b>Modalité de consultation</b>	<input type="checkbox"/> Suite à un constat d'un critère d'infection à la naissance <input type="checkbox"/> Mère venu spontanément <input type="checkbox"/> Mère envoyé par le MEC suite à une visite systématique à domicile <input type="checkbox"/> Autre, préciser: _____
<b>Date de l'évaluation médicale</b>	□□/□□/□□□□
<i>Où a eu lieu l'évaluation médicale ?</i>	<input type="checkbox"/> Centre de santé de base / <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Autre, préciser: _____
<b>Température (°Celsius)</b>	___ , ___ / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Est-ce que la mère allaite son enfant ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Si « Oui », l'allaitement est-il exclusif ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
EXAMEN MEDICAL	
<i>L'enfant est-il hypotherme (&lt;35°C en prise axillaire) ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>L'enfant a-t-il de la fièvre (&gt;37,5°C en prise axillaire) ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il des difficultés ou a refusé de téter ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant pousse-t-il des cris aigus ou est-il irritable ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant est-il somnolent, faiblement réactif, hypotonique ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Etat de conscience de l'enfant</i>	<input type="checkbox"/> Normal / <input type="checkbox"/> Modérément altéré / <input type="checkbox"/> Coma
<i>Sa fontanelle est-elle bombante ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il convulsé ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il un ballonnement ou une distension abdominale ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il le teint pâle ou gris ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Le temps de recoloration cutanée est-il supérieur à 3 secondes ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il un ictère marqué ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>La fréquence respiratoire est-elle &gt; 60/minute ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant fait-il des apnées &gt; 15 secondes ou des bradypnées ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non



<i>L'enfant présente-t-il des signes de lutte respiratoire (tirage sous-costal, balancement thoraco-abdominal, geignement) ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant est-t-il cyanosé ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il de crépitant pulmonaire ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il une hépato ou splénomégalie ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il de nombreuses pustules cutanées ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b><i>(Questions non requies si évaluation suite à la naissance)</i></b>	
<i>La mère rapporte-t-elle un comportement inhabituel ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il un écoulement oculaire purulent ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il une otorrhée ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il un érythème péri-ombilical ou un écoulement ombilical ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il une éruption cutanée (autre que des pustules) ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il des articulations douloureuses ou enflées ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il vomi ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il de la diarrhée ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant prend-t-il insuffisamment du poids ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Autre anomalie</b>	----- -----

<b>EXAMENS A FAIRE EN SYSTEMATIQUE EN PRESENCE D'UN FACTEUR DE RISQUE LORS DU SUIVI</b>	
<b>Prélèvement urinaire</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Aspirations pharyngés</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>EXAMENS A FAIRE EN SYSTEMATIQUE SI SUSPICION INFECTION BACTERIENNE LORS DU SUIVI</b>	
<b>Hémocultures</b>  <i>Si « Fait », nombre</i> ___/___/___	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Prélèvement sanguin</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Ponction lombaire systématique</b> (Si enfant < 3 mois et a de la fièvre)	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Frottis /goutte épaisse en cas de fièvre</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Autre</b>	_____

<b>PRELEVEMENT A FAIRE EN SYSTEMATIQUE EN PRESENCE D'UN FACTEUR DE RISQUE D'INFECTION A LA NAISSANCE</b>	
<b>Ecouvillonnage anal</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis / <input type="checkbox"/> accouch à domicile Si « Non fait », raison : _____
<b>Liquide gastrique</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait / <input type="checkbox"/> non requis / <input type="checkbox"/> accouch à domicile Si « Non fait », raison : _____
<b>Conduit auditif externe</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait / <input type="checkbox"/> non requis / <input type="checkbox"/> accouch à domicile Si « Non fait », raison : _____
<b>Placenta</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait / <input type="checkbox"/> non requis / <input type="checkbox"/> accouch à domicile Si « Non fait », raison : _____
<b>EXAMENS SYSTEMATIQUES EFFECTUES AVANT LA MISE EN PLACE D'UNE ANTIBIOTHERAPIE SI SUSPICION D'INFECTION NEONATALE A LA NAISSANCE</b>	
<b>Prélèvement sanguin</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait / <input type="checkbox"/> non requis / <input type="checkbox"/> accouch à domicile Si « Non fait », raison : _____
<b>Hémocultures</b>  <i>Si « Fait », nombre</i> ___/___/___	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait / <input type="checkbox"/> non requis / <input type="checkbox"/> accouch à domicile Si « Non fait », raison : _____

<b>EXAMENS A FAIRE SI SUSPICION INFECTION BACTERIENNE SELON LE POINT D'APPEL INFECTIEUX LORS DU SUIVI</b>	
<b>Radio thorax</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Coproculture si diarrhée</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____

<b>Ponction lombaire</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Ecouvillonnage œil si conjonctivite</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Ecouvillonnage oreille si otorrhée</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Ecouvillonnage pus</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait/ <input type="checkbox"/> non requis Si « Non fait », raison : _____
<b>Autre</b>	_____

**EXAMENS A FAIRE SELON LE POINT D'APPEL INFECTIEUX A LA NAISSANCE**

<b>Radio thorax</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait / <input type="checkbox"/> non requis / <input type="checkbox"/> accouch à domicile Si « Non fait », raison : _____
<b>Ponction lombaire</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait / <input type="checkbox"/> non requis / <input type="checkbox"/> accouch à domicile Si « Non fait », raison : _____
<b>Autre</b>	_____

<b>TRAITEMENT MIS EN PLACE</b>	
<b>Mise en place d'une antibiothérapie</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si « Oui », lequel : _____ _____ _____ Dose _____/ Fréquence _____/ Durée _____/ Voie d'administration <input type="checkbox"/> Intramusculaire / <input type="checkbox"/> Intraveineuse / <input type="checkbox"/> Orale / <input type="checkbox"/> Locale
<b>Mise en place d'un anti-paludéen</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si « Oui », lequel : _____ _____ _____
<b>Oxygène</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Perfusion</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Autre traitement</b>	_____ _____ _____ _____
<b>DIAGNOSTIC</b>	
<b>Etat de santé de l'enfant</b>	<input type="checkbox"/> En bonne santé / <input type="checkbox"/> Méningite / <input type="checkbox"/> Gastro-entérite / <input type="checkbox"/> Infection broncho-pulmonaire <input type="checkbox"/> Otite / <input type="checkbox"/> Rhino-pharyngite / <input type="checkbox"/> Laryngo-trachéite / <input type="checkbox"/> Pyélonéphrite / <input type="checkbox"/> Paludisme <input type="checkbox"/> Septicémie / <input type="checkbox"/> Infection cutanée / <input type="checkbox"/> Conjonctivite / <input type="checkbox"/> Omphalite <input type="checkbox"/> Infection ostéo-articulaire / <input type="checkbox"/> Autre : _____ _____ _____
<b>DEVENIR DU NOUVEAU-NE SUITE A L'EVALUATION MEDICALE</b>	
<b>Retour à domicile</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Hospitalisation</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Décès</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non Si « Oui », préciser la date <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Et la cause : _____ _____ _____
<b>Refus d'être hospitalisé</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Autre</b>	_____ _____ _____

<b>IDENTIFICATION</b>	
<b>Identité du Moniteur d'Etude Clinique (MEC)</b>	.....
<b>Identifiant mère</b>	/ / / / / / / / / / / /
<b>Identifiant bébé</b>	/ / / / / / / / / / / /
<b>Date de naissance de l'enfant</b>	□□/□□/□□□□
<b>Date de la visite</b>	□□/□□/□□□□
<b>Température (°Celsius)</b>	__, __/ <input type="checkbox"/> Non mesuré
<b>Taille (cm)</b>	____/ <input type="checkbox"/> Non mesuré
<b>Poids (kg)</b>	__, __/ <input type="checkbox"/> Non mesuré
<b>Périmètre brachial (cm)</b>	____/ <input type="checkbox"/> Non mesuré
<b>Périmètre céphalique (cm)</b>	____/ <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>Est-ce que la mère allaite son enfant ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Si « Oui », l'allaitement est-il exclusif ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il dormi sous moustiquaire la nuit dernière ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Quel vaccin a été pratiqué depuis la dernière visite ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si « Oui », date : □□/□□/□□□□, <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si « Oui », date : □□/□□/□□□□, <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si « Oui », date : □□/□□/□□□□, <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si « Oui », date : □□/□□/□□□□, <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si « Oui », date : □□/□□/□□□□, <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si « Oui », date : □□/□□/□□□□, <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si « Oui », date : □□/□□/□□□□, <input type="checkbox"/> Ne sait pas  <input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si « Oui », date : □□/□□/□□□□, <input type="checkbox"/> Ne sait pas  ----- date : □□/□□/□□□□, <input type="checkbox"/> Ne sait pas
<i>BCG</i>	
<i>Polio</i>	
<i>DT coq</i>	
<i>Rougeole</i>	
<i>Hépatite B</i>	
<i>Haemophilus</i>	
<i>PCV</i>	
<i>Autre vaccin</i>	

<p>L'enfant a-t-il été malade entre la dernière visite et celle-ci ?</p> <p style="text-align: center;">Si « Oui », combien de fois ?</p> <p style="text-align: center;">Si Oui, dans quelle structure a été soigné votre enfant ?</p> <p style="text-align: right;">A quelle date ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p> <p>____/____/____</p> <p><input type="checkbox"/> Hôpital ou clinique collaborant avec l'étude</p> <p><input type="checkbox"/> Centre de Santé de Base travaillant avec l'étude</p> <p><input type="checkbox"/> Matrone / <input type="checkbox"/> Sage-femme à domicile</p> <p><input type="checkbox"/> Médecin à domicile</p> <p><input type="checkbox"/> Autre : _____</p> <p>_____</p> <p>□□/□□/□□□□</p>
<p>L'enfant a-t-il eu des antibiotiques la semaine précédant la visite ?</p> <p style="text-align: center;">Si « Oui », quel est le nom de cet antibiotique ?</p> <p style="text-align: right;">A quelle date ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p> <p>-----</p> <p>-----</p> <p>__</p> <p>□□/□□/□□□□</p>
<p>L'enfant a-t-il eu un antipaludéen depuis la dernière visite ?</p> <p style="text-align: center;">Si « Oui », Lequel</p> <p style="text-align: right;">A quelle date ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non</p> <p>-----</p> <p>□□/□□/□□□□</p>
<p>Y a-t-il eu une personne vivant sous le même toit que l'enfant qui a été hospitalisée et rentrée à domicile depuis la dernière visite ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non</p>
<p>La mère a-t-elle allaité au sein durant les trois premiers jours de la vie ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non</p>



**PRESENCE D'UN CRITERE D'INFECTION LORS DES VISITES SYSTEMATIQUE DE SUIVI**

L'enfant a-t-il eu des difficultés ou a refusé de téter ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il modifié son comportement habituel ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant pousse-t-il des cris aigus ou est-il irritable ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant est-il somnolent, faiblement réactif, hypotonique ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
Etat de conscience de l'enfant	<input type="checkbox"/> Normal / <input type="checkbox"/> Modérément altéré / <input type="checkbox"/> Coma
Sa fontanelle est-elle bombante ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il convulsé ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il un ballonnement ou une distension abdominale ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il le teint pâle ou gris ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il un érythème péri-ombilical ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
Le temps de recoloration cutanée est-il supérieur à 3 secondes ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
La fréquence respiratoire est-elle > 60/minute ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant présente-t-il des signes de lutte respiratoire (tirage sous-costal, balancement thoraco-abdominal, geignement) ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant est-t-il cyanosé ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant fait-il des apnées > 15 secondes ou des bradypnées ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant est-il hypotherme (<35°C en prise axillaire)	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il de la fièvre (>37,5°C en prise	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non

axillaire) ?	
L'enfant présente-t-il un ictère marqué ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il un écoulement purulent de l'oreille ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il un écoulement purulent d'un œil ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il de nombreuses pustules sur le corps ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant présente-t-il une éruption cutanée (autre que des pustules) ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il les articulations enflées et/ou douloureuses ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il vomi ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant a-t-il de la diarrhée ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
L'enfant prend-t-il insuffisamment de poids ?	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non



<b>DEVENIR DE L'ENFANT SUITE A LA VISITE SYSTEMATIQUE</b>	
<b>Examen normal – Poursuite du suivi</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Evaluation médicale dans une structure de santé</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Refus d'aller dans une structure de santé pour évaluation médicale</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Autres</b>	

## 7.5 Annexe 5 : Questionnaires arrêt prématuré de l'étude (Q5).

	<h1>Q5</h1> <h2>« ARRET PREMATURE DE L'ETUDE »</h2>	
<b>IDENTIFICATION</b>		
<b>Identité du Moniteur d'Etude Clinique (MEC)</b>	.....	
<b>Identifiant mère</b>	/_/_/_ /_/_/_/_/_/_ /_/_	
<b>Identifiant bébé</b>	/_/_/_ /_/_/_/_/_/_ /_/_	
<b>Date de naissance de l'enfant</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Mois / Année)	
<b>DECES</b>		
<b>Décès</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non	
<i>Date</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<i>Le décès est-il survenu au sein d'une structure de santé ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non	
<i>Si « Non », où a eu lieu le décès ?</i>	----- / <input type="checkbox"/> Ne sait pas	
<i>Quelle était la cause du décès ?</i>	----- / <input type="checkbox"/> Ne sait pas	
<i>Si la cause n'est pas connue par la mère, quel est le diagnostic après autopsie verbale ?</i>	-----	
<b>REFUS SECONDAIRE DE PARTICIPER A L'ETUDE</b>		
<b>Refus secondaire de participer à l'étude</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non	
<i>Quelle est la raison évoquée pour arrêter</i>	-----	

<i>l'étude ?</i>	-----
<b>PERDU DE VUE</b>	
<b>Perdu de vue</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>A quelle date a-t-on vu pour la dernière fois</i>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<i>l'enfant ?</i>	<input type="checkbox"/> Visite systématique / <input type="checkbox"/> Urgence
<i>A quelle occasion ?</i>	<input type="checkbox"/> Autre : -----
	<input type="checkbox"/> Déménagement / <input type="checkbox"/> Inconnue
	<input type="checkbox"/> Autre : -----
<i>Pour quelle raison l'enfant a-t-il été perdu de vu ?</i>	
<b>INCLUS A TORT</b>	
<b>Inclus a tort</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>DEMEMAGEMENT HORS ZONE D'ETUDE</b>	
<b>Deménagement hors zone d'étude</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>AUTRE</b>	
<b>Autre</b>	Autre : -----

## 7.6 Annexe 6 : Questionnaires suivi d'hospitalisation (Q6).

 <p>Institut Pasteur de Madagascar</p>	<h1>Q6</h1> <p>« REEVALUATION A 48H / SUIVI D'HOSPITALISATION »</p>	 <p>CHARLI PROJECT</p>
<b>IDENTIFICATION</b>		
<b>Nom et contact de la personne qui remplit le questionnaire</b>	<input type="text"/> 032 ----- / 033 ----- / 034 ----- / -----	
<b>Identité du Moniteur d'Etude Clinique (MEC)</b>	.....	
<b>Identifiant mère</b>	/ / / / / / / / / /	
<b>Identifiant bébé</b>	/ / / / / / / / / /	
<b>Date de naissance de l'enfant</b>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (Jour / Mois / Année)	
<b>Date de l'évaluation médicale</b>	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	



<i>Cette réévaluation médicale fait suite à l'évaluation médicale en date du</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Température (°Celsius)</b>	___, ___/ <input type="checkbox"/> Non mesuré
<b>EXAMEN MEDICAL</b>	
<i>L'enfant est-il hypotherme (&lt;35°C en prise axillaire) ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non / <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>L'enfant a-t-il de la fièvre (&gt;37,5°C en prise axillaire) ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non/ <input type="checkbox"/> Non mesuré
<i>L'enfant a-t-il des difficultés ou a refusé de téter ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant pousse-t-il des cris aigus ou est-il irritable ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant est-il somnolent, faiblement réactif, hypotonique ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Etat de conscience de l'enfant</b>	<input type="checkbox"/> Normal / <input type="checkbox"/> Modérément altéré / <input type="checkbox"/> Coma
<i>Sa fontanelle est-elle bombante ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il convulsé ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il le teint pâle ou gris ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il un ballonnement ou une distension abdominale ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Le temps de recoloration cutanée est-il supérieur à 3 secondes ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il un ictère marqué ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant fait-il des apnées &gt; 15 secondes ou des bradypnées ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>La fréquence respiratoire est-elle &gt; 60/minute ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il de crépitant pulmonaire ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il des signes de lutte respiratoire (tirage sous-costal, balancement thoraco-abdominal, geignement) ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant est-t-il cyanosé ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il une hépato ou splénomégalie ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il de nombreuses pustules cutanées ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>(Questions non requis si hospitalisation suite à la naissance)</b>	
<i>La mère rapporte-t-elle</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non

<i>un comportement inhabituel ?</i>	
<i>L'enfant présente-t-il un écoulement oculaire purulent ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il une otorrhée ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il un érythème péri-ombilical ou un écoulement ombilical ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il une éruption cutanée (autre que des pustules) ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant présente-t-il des articulations douloureuses ou enflées ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il vomi ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant a-t-il de la diarrhée ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>L'enfant prend-t-il suffisamment de poids ?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Autre anomalie</b>	-----

### TRAITEMENT

<i>Le traitement antibiotique a-t-il été modifié par rapport au traitement initialement débuté suite à la réévaluation clinique de 48h?</i>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<i>Si « Oui », raison ?</i>	<input type="checkbox"/> Secondairement adapté aux résultats du prélèvement <input type="checkbox"/> Allergie <input type="checkbox"/> Rupture de stock <input type="checkbox"/> Effets secondaires <input type="checkbox"/> Non efficace <input type="checkbox"/> Autre : -----
<i>Quel est le nouveau traitement antibiotique administré à l'enfant ?</i>	: -----
<i>Nom de l'antibiotique</i>	: -----
<i>Dose</i>	: -----
<i>Fréquence</i>	: -----
<i>Durée</i>	: -----
<i>Voie d'administration</i>	<input type="checkbox"/> I.M. <input type="checkbox"/> I.V. <input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Collyre <input type="checkbox"/> Locale
<b>Oxygène</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Perfusion</b>	<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non
<b>Autre traitement</b>	: ----- ----- -----

### PRELEVEMENTS SUPPLEMENTAIRES EFFECTUES LORS DE L'HOSPITALISATION

<b>Prélèvement urinaire</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : ----- ----- -----
<b>Aspirations pharyngés</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : ----- ----- -----

<b>Hémocultures</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : _____ _____ _____
<b>Ponction lombaire</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : _____ _____ _____
<b>Prélèvement sanguin</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : _____ _____ _____ Si « Non fait », raison : _____ _____ _____
<b>Frottis mince / goutte épaisse</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : _____ <input type="checkbox"/> Négatif / <input type="checkbox"/> <i>P. falciparum</i> / <input type="checkbox"/> <i>P. Vivax</i> / <input type="checkbox"/> <i>P. Ovale</i> / <input type="checkbox"/> <i>P. malariae</i> Parasitémie : _____ Si « Non fait », raison : _____ _____ _____
<b>Radio thorax</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : _____ <input type="checkbox"/> Normal / <input type="checkbox"/> Infection pulmonaire / <input type="checkbox"/> Autres : _____ _____ _____
<b>Coprocultures si diarrhée</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : _____ <input type="checkbox"/> Normal / <input type="checkbox"/> Infection pulmonaire / <input type="checkbox"/> Autres : _____ _____ _____
<b>Ecouvillonnage oreille, si otorrhée</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : _____ _____ _____
<b>Ecouvillonnage œil si conjonctivite</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », résultats : _____ _____ _____
<b>Ecouvillonnage pus</b>	<input type="checkbox"/> Fait / <input type="checkbox"/> Non fait Si « fait », précisez le site : <input type="checkbox"/> Doigt / <input type="checkbox"/> Pied / <input type="checkbox"/> Visage / <input type="checkbox"/> Autre _____ _____ Si « fait », résultats : _____ _____ _____
<b>Commentaire</b>	_____ _____ _____ _____
<b>Durée de l'hospitalisation</b>	____/____/jours
<b>Evolution particulière lors de l'hospitalisation</b>	_____ _____ _____ _____
<b>Traitement de sortie</b> <i>Quel est le traitement de sortie ?</i> <i>Si le traitement de sortie comporte des antibiotiques, précisez</i>	<input type="checkbox"/> Pas de traitement de sortie / <input type="checkbox"/> Antipyrétique / <input type="checkbox"/> Antibiotique / <input type="checkbox"/> Anti-paludéen Si « antibiotique », précisez lequel(s) : _____ _____ _____

<i>lequel(s)</i>	: -----
<i>Dose</i>	: -----
<i>Fréquence</i>	: -----
<i>Durée</i>	<input type="checkbox"/> I.M. <input type="checkbox"/> I.V. <input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Collyre <input type="checkbox"/> Locale
<i>Voie d'administration</i>	
<b>Diagnostic final</b>	<input type="checkbox"/> Enfant en bonne santé / <input type="checkbox"/> Méningite / <input type="checkbox"/> Gastro-entérite / <input type="checkbox"/> Infection broncho-pulmonaire / <input type="checkbox"/> Otite / <input type="checkbox"/> Rhino-pharyngite / <input type="checkbox"/> Laryngo-trachéite / <input type="checkbox"/> Pyélonéphrite / <input type="checkbox"/> Paludisme / <input type="checkbox"/> Septicémie / <input type="checkbox"/> Infection cutanée / <input type="checkbox"/> Conjonctivite / <input type="checkbox"/> Omphalite <input type="checkbox"/> Infection ostéo-articulaire <input type="checkbox"/> Autres : ----- ----- -----
<b>Devenir du nouveau-né suite à l'hospitalisation</b>	<input type="checkbox"/> Guérison sans risque de séquelle / <input type="checkbox"/> Guérison avec risque de séquelle / <input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Sortie contre avis médical <input type="checkbox"/> Autre ----- ----- -----

## 7.7 Annexe 7 : Questionnaire complémentaire: Article1.

### IDENTIFIANT

Patient label \_\_\_\_\_

Date de visite \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Site:  Tananarive  Moramanga

Patient ID \_\_\_\_\_

Date accouchement \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Date visite pré-inclusion \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Personne ayant réalisé l'accouchement : \_\_\_\_\_

Date de naissance mère \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Lieu d'accouchement :

Maternité  Hôpital  Domicile  Domicile matrone  Clinique ou cabinet privé  
 Autre : \_\_\_\_\_

### HABITAT ET ENVIRONNEMENT avant l'accouchement

Type d'habitat :

Maison individuelle  
 Maison dans un lot avec d'autres ménages  
 Pièces dans une maison avec d'autres ménages  
 Autre \_\_\_\_\_

Type de logement :

Toit :  paille  bâche  tôle  tuile  autre : \_\_\_\_\_  
Mur :  boue  bois  tôle  brique/béton/pierre  autre : \_\_\_\_\_  
Sol :  planche  natte  terre/sable/boue  ciment  carrelage/parquet  autre : \_\_\_\_\_

Nombre de pièces dans votre foyer? \_\_\_\_\_

Nombre de pièces pour dormir ? \_\_\_\_\_

Combien d'enfants de moins de 5 ans vivent avec vous? \_\_\_\_\_ (sans compter BB ChARLI)

Combien d'enfants de 5 à 15 ans vivent avec vous? \_\_\_\_\_

Combien de personnes en tout vivent à votre domicile? \_\_\_\_\_ (sans compter BB ChARLI)

Dormez-vous avec vos enfants de moins de 5 ans ?  Oui  Non

Dormez-vous avec vos enfants de 5 à 15 ans ?  Oui  Non

Mode d'approvisionnement principal en eau de boisson :

Robinet intérieur/privé  Robinet extérieur/public  Borne fontaine  Puits/citerne  
 Bouteilles  Rivière  Puits non protégé  Eau de pluie  Autre \_\_\_\_\_

Traitement de l'eau:

Bouillie  Filtrée  Javel  Sur' eau  désinfection solaire ou laisser reposer  
 Pas de traitement  Autre : \_\_\_\_\_

Quel type de toilettes utilisez-vous?

- Extérieur avec chasse d'eau (communes)
- Extérieur sans chasse d'eau (latrines, fosses...)
- Intérieur avec chasse d'eau (privées)
- Intérieur sans chasse d'eau (seau...)
- Aucune / nature

Est-ce que seule votre famille/foyer utilise ces latrines ?

- Oui
- Non

Les latrines sont partagées dans un lot, avec d'autres familles ?

- Oui
- Non

Les latrines sont utilisées par d'autres personnes extérieures?

- Oui
- Non

Utilisez-vous du savon pour le lavage des mains après être allé aux latrines?

- Oui
- Non
- Je ne me lave pas les mains

Dans le domicile, y-a-t-il une pièce spécialement pour la toilette corporelle/ la douche ?

- Oui
- Non

Possédez-vous des animaux de basse-cour (poulets, canards...)?  Oui  Non

Possédez-vous des animaux d'élevage (porcs, vaches, moutons...)?  Oui  Non

Si oui, utilisez-vous des antibiotiques pour les soigner ?  Oui  Non

Si oui, utilisez-vous les excréments comme engrais ?  Oui  Non

Fréquence de consommation de volaille :

- +ieurs fois/jours
- 1fois/j
- 3-5 fois/sem
- moins de 3 fois/sem
- moins d'1 fois/sem

Fréquence de consommation de porc :

- +ieurs fois/jours
- 1fois/j
- 3-5 fois/sem
- moins de 3 fois/sem
- moins d'1 fois/sem

## ANTECEDANTS MEDICAUX

Patient ID \_\_\_\_\_

### Hospitalisation

Avez-vous été hospitalisée dans l'année avant votre accouchement et en dehors de l'accouchement?

Oui  Non

Combien de fois? \_\_\_\_\_ → **Demander carnet de santé**

• Hospitalisation N° \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  Ne se souvient pas Date approximative \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Quel motif \_\_\_\_\_ (infection urinaire ou génitale, diarrhée, fièvre, grippe, toux...)

Pour combien de temps \_\_\_\_\_ (jours)

Pendant ou suite à l'hospitalisation, avez-vous pris des médicaments ?

Oui  Non  Ne se souvient pas

**Carnet de santé : si prescription médicament** → acheté / acheté autre médicament / pas acheté

Molécule 1 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

Identification avec visuel

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire

Molécule 2 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

Identification avec visuel

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire

Molécule 3 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

Identification avec visuel

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire

Molécule 4 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

Identification avec visuel

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire

3

### Hors hospitalisation : antibiotiques

Hors hospitalisation, avez-vous pris des médicaments dans l'année avant votre accouchement et hors accouchement?

Oui  Non  Ne se souvient pas

Si oui, combien d'épisodes? \_\_\_\_\_

• Episode N° \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  Ne se souvient pas Date approximative \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Avez-vous eu une ordonnance?

Oui  Non  Ne sait plus

Qui vous a conseillé ces médicaments?

Médecin  Sage-femme  Pharmacien  Epicier  Guérisseur  Matrone  
 Ne sait pas  Autre (marché, proche, vous-même) \_\_\_\_\_

**Si ordonnance** → Demander l'ordonnance : acheté / acheté autre médicament / pas acheté?

**Si pas d'ordonnance**, pour quel motif : \_\_\_\_\_ (douleur, fièvre, infection urinaire ou génitale, diarrhée, grippe, palu...)

**Avez-vous gardé des comprimés ? Oui / Non**

Quels médicaments?

Molécule 1 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

SI Ab : Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

SI Ab :  Identification visuelle

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire

Molécule 2 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

SI Ab : Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

SI Ab :  Identification visuelle

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire

Molécule 3 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

SI Ab : Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

SI Ab :  Identification visuelle

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire



## PROCHES et antécédents médicaux

Patient ID \_\_\_\_\_

Certains de vos proches ont-ils été hospitalisés pendant l'année avant l'accouchement?

Oui  Non

Si oui, combien de vos proches? \_\_\_\_\_

### • Proche N°1

Quel est votre lien avec cette personne

Enfant  Mari  Parent ou fraternité  Voisin / ami  Autre : \_\_\_\_\_

Quel hôpital \_\_\_\_\_

Quel service  Pédiatrie  Médecine  Chirurgie  Urgence  Autre : \_\_\_\_\_

Quel motif? \_\_\_\_\_

Durée d'hospitalisation  0-1j  2-3j  3-7j  7-14j  14-21j  + de 21j

Fréquence des visites  Tous les jours  Plusieurs fois/sem  1fois/sem  Moins d'1fois/sem

### • Proche N°2

Quel est votre lien avec cette personne

Enfant  Mari  Parent ou fraternité  Voisin / ami  Autre : \_\_\_\_\_

Quel hôpital \_\_\_\_\_

Quel service  Pédiatrie  Médecine  Chirurgie  Urgence  Autre : \_\_\_\_\_

Quel problème de santé \_\_\_\_\_

Durée d'hospitalisation  0-1j  2-3j  3-7j  7-14j  14-21j  + de 21j

Fréquence des visites  Tous les jours  Plusieurs fois/sem  1fois/sem  Moins d'1fois/sem

### • Proche N°3

Quel est votre lien avec cette personne

Enfant  Mari  Parent ou fraternité  Voisin / ami  Autre : \_\_\_\_\_

Quel hôpital \_\_\_\_\_

Quel service  Pédiatrie  Médecine  Chirurgie  Urgence  Autre : \_\_\_\_\_

Quel problème de santé \_\_\_\_\_

Durée d'hospitalisation  0-1j  2-3j  3-7j  7-14j  14-21j  + de 21j

Fréquence des visites  Tous les jours  Plusieurs fois/sem  1fois/sem  Moins d'1fois/sem

Nombre d'épisodes de diarrhées parmi vos enfants de moins de 5 ans dans l'année avant votre accouchement? \_\_\_\_\_ (nombre total pour tous les enfants)

**Hors hospitalisation : antibiotiques**

Hors hospitalisation, avez-vous pris des médicaments dans l'année avant votre accouchement et hors accouchement?

Oui  Non  Ne se souvient pas

Si oui, combien d'épisodes? \_\_\_\_\_

• Episode N° \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  Ne se souvient pas Date approximative \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Avez-vous eu une ordonnance?

Oui  Non

Qui vous a conseillé ces médicaments?

Médecin  Sage-femme  Pharmacien  Epicier  Guérisseur  Matrone  
 Ne sait pas  Autre (marché, proche, vous-même) \_\_\_\_\_

**Si ordonnance → Demander l'ordonnance : acheté / acheté autre médicament / pas acheté?**

**Si pas d'ordonnance, pour quel motif :** \_\_\_\_\_ (douleur, fièvre, infection urinaire ou génitale, diarrhée, grippe, palu...)

**Avez-vous gardé des comprimés ? Oui / Non**

Quels médicaments?

Molécule 1 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

Identification visuelle

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire

Molécule 2 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

Identification visuelle

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire

Molécule 3 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas

Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_

Identification visuelle

Identification par la boîte en main

Identification par l'ordonnance en main

Identification de mémoire

**Hospitalisation**

Avez-vous été hospitalisée dans l'année avant votre accouchement et en dehors de l'accouchement?

 Oui  NonCombien de fois? \_\_\_\_\_ → **Demander carnet de santé**

• Hospitalisation N° \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  Ne se souvient pas Date approximative \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Quel motif \_\_\_\_\_ (infection urinaire ou génitale, diarrhée, fièvre, grippe, toux...)  
Pour combien de temps \_\_\_\_\_ (jours)

Pendant ou suite à l'hospitalisation, avez-vous pris des médicaments ?

 Oui  Non  Ne se souvient pas**Carnet de santé : si prescription médicament** → acheté / acheté autre médicament / pas achetéMolécule 1 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas  
Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

 Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_ Identification avec visuel  Identification par la boîte en main  
 Identification par l'ordonnance en main  Identification de mémoireMolécule 2 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas  
Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

 Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_ Identification avec visuel  Identification par la boîte en main  
 Identification par l'ordonnance en main  Identification de mémoireMolécule 3 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas  
Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

 Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_ Identification avec visuel  Identification par la boîte en main  
 Identification par l'ordonnance en main  Identification de mémoireMolécule 4 : \_\_\_\_\_ Antibiotique?  Oui  Non  Ne sait pas  
Prescription pour quelle durée (en jours) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jours) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés?

 Pharmacie  Centre de santé  Médecin  Dépôt de médicament  Marché  
 Guérisseur  Epicerie  Donnés/récupérés  Ne sait pas  Autre \_\_\_\_\_ Identification avec visuel  Identification par la boîte en main  
 Identification par l'ordonnance en main  Identification de mémoire

## 7.8 Annexe 8 : Calendrier utilisé pour déterminer les dates précises dans le cadre du questionnaire complémentaire (Article1).

Mois	Dt	Fêtes nationales	Repères culturels	Repères personnels
Juin 2012	10			
	20	26 juin: fête nationale, indépendance		
Juillet 2012	10			
	20			
Aout 2012	10	15 aout: Assomption		
	20			
Septembre 2012	10			
	20			
Octobre 2012	10			
	20			
Novembre 2012	10	1 <sup>er</sup> nov: Toussaint		
	20			
Décembre 2012	10			
	20	25 dec: Noël		
Janvier 2013	10	1 <sup>er</sup> janv: Nouvel an		
	20			
Février 2013	10			
	20			
Mars 2013	10	12 mars: nouvel an malgache		
	20	29 mars: commémoration des martyrs		
Avril 2013	10	1 <sup>er</sup> avril : lundi de Pâques		
	20			
Mai 2013	10	1 <sup>er</sup> mai: fête du travail 9 mai: Ascension		
	20	20 mai: lundi de Pentecôtes	25 mai: journée de l'unité africaine	
Juin 2013	10			
	20	26 juin: fête nationale, indépendance		
Juillet 2013	10			
	20			
Aout 2013	10	15 aout: Assomption		
	20			
Septembre 2013	10			
	20			
Octobre 2013	10			
	20			

## 7.9 Annexe 9 : Visuel utilisé pour identifier l'antibiotique consommé dans le cadre du questionnaire complémentaire (Article1).



## 7.10 Annexe 10 : Questionnaires complémentaires (Article2).

# QUESTIONNAIRE ACCOUCHEMENT

<b>Site</b>	<input type="checkbox"/> Antananarivo / <input type="checkbox"/> Moramanga
<b>Date de naissance de la mère</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Mois/Année)
<b>Date d'accouchement</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Lieu d'accouchement</b>	<input type="checkbox"/> Maternité / <input type="checkbox"/> Hôpital / <input type="checkbox"/> Domicile / <input type="checkbox"/> Domicile matrone <input type="checkbox"/> Domicile sage-femme <input type="checkbox"/> Autre: _____

### HABITAT ET ENVIRONNEMENT

#### Type d'habitant :

- Maison individuelle  
 Maison dans un lot avec d'autres ménages  
 Pièces dans une maison avec d'autres ménages  
 Autre : \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

#### Type de logement :

- Toit :  paille  bâche  tôle  tuile  Autre: \_\_\_\_\_  
 Mur :  boue  bois  tôle  brique/béton/pierre  Autre: \_\_\_\_\_  
 Sol :  planche  natte  terre/sable/boue  ciment  carrelage/parquet  Autre: \_\_\_\_\_

Nombre de pièces dans le foyer ? \_\_\_\_ Nombre de pièces pour dormir ? \_\_\_\_

Combien d'enfants de moins de 5 ans vivent dans le foyer ? \_\_\_\_ (sans compter le bébé qui vient de naître)

Combien d'enfants de 5 à 15 ans vivent avec vous dans le foyer ? \_\_\_\_

Combien de personnes en tout vivent dans le foyer ? \_\_\_\_ (sans compter le bébé qui vient de naître)

#### Mode d'approvisionnement principal en eau de boisson :

- Robinet intérieur/privé  Robinet extérieur/public  Borne fontaine  Puits/citerne  Bouteilles  Rivière  Puits non protégé  Eau de pluie  Autre: \_\_\_\_\_

#### Traitement de l'eau :

- Bouillie  Filtrée  Javel  Sur'eau  Bouteilles  désinfection solaire ou laisser reposer  
 Pas de traitement  Autre: \_\_\_\_\_

#### Quel type de toilettes utilisez-vous ?

- Extérieur avec chasse d'eau (communes)  Extérieur sans chasse d'eau (latrines, fosses...)  
 Intérieur avec chasse d'eau (privées)  Intérieur sans chasse d'eau (seau...)   
 Aucune/nature

Est-ce que seule votre famille/foyer utilise ces latrines ?  Oui  Non

Les latrines sont partagées dans un lot, avec d'autres familles ?  Oui  Non

Les latrines sont utilisées par d'autres personnes extérieures ?  Oui  Non

Utiliser-vous du savon pour le lavage des mains après être allé aux latrines ?

- Oui  Non  Je ne me lave pas les mains

Dans le domaine, y-a-t-il une pièce spécialement pour le toilette corporelle/la douche ?  Oui  Non

Possédez-vous des animaux de basse-cour (poulets, canards...) ?  Oui  Non

Possédez-vous des animaux d'élevage (porcs, vaches, moutons...) ?  Oui  Non

Si Oui, utilisez-vous des antibiotiques pour les soigner ?  Oui  Non  
**Utilisez-vous des excréments comme engrais ?**  Oui  Non

**Consommation de volaille?**  Oui  Non  
Si "Oui", fréquence de consommation :  plusieurs fois/j  1fois/j  
 3-5 fois/sem  moins de 3fois/sem  Moins d'1 fois/sem

**Consommation de porc?**  Oui  Non  
Si "Oui", fréquence de consommation :  plusieurs fois/j  1fois/j  
 3-5 fois/sem  moins de 3fois/sem  Moins d'1 fois/sem

## AVANT L'ACCOUCHEMENT

**Hors hospitalisation, avez-vous pris des médicaments pendant la grossesse ?**  Oui /  Non /  Ne sait pas  
Si "Oui", Nom des médicaments : \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### Prise de médicaments

Date /  Ne se souvient pas Date approximative  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Avez-vous eu une ordonnance ?  Oui /  Non /  Ne sait pas  
Qui vous a conseillé ces médicaments ?  Médecin /  Sage-femme /  Pharmacien /   
Epicier  Guérisseur /  Matrone /  Ne sait pas  
 Autre : \_\_\_\_\_

Si ordonnance >>> demande l'ordonnance :  Acheté /  Acheté autre médicament /  Pas acheté  
Si pas d'ordonnance >>> pour quel motif : \_\_\_\_\_  
(douleur, fièvre, infection urinaire ou génitale, diarrhée, grippe, palu...).

Avez-vous gardé des comprimés ?  Oui /  Non

Quels médicaments ?

**Molécule 1 :** \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne sait pas

Si ATB : prescription pour quelle durée (en jour) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jour) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés ?

Pharmacie /  Centre de santé /  Médecin /  Dépôt de médicament /  Guérisseur /   
Épicerie  Donnés/récupérés /  Ne sait pas /  Autre : \_\_\_\_\_

Si ATB :  Identification visuelle /  Identification par la boîte en main /  Identification par  
l'ordonnance en main /  Identification de mémoire.

**Molécule 2 :** \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne sait pas

Si ATB : prescription pour quelle durée (en jour) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jour) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés ?

Pharmacie /  Centre de santé /  Médecin /  Dépôt de médicament /  Guérisseur /   
Épicerie  Donnés/récupérés /  Ne sait pas /  Autre : \_\_\_\_\_

Si ATB :  Identification visuelle /  Identification par la boîte en main /  Identification par  
l'ordonnance en main /  Identification de mémoire.

**Molécule 3 :** \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne sait pas

Si ATB : prescription pour quelle durée (en jour) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jour) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés ?

Pharmacie /  Centre de santé /  Médecin /  Dépôt de médicament /  Guérisseur /   
Épicerie  Donnés/récupérés /  Ne sait pas /  Autre : \_\_\_\_\_

Si ATB :  Identification visuelle /  Identification par la boîte en main  
 Identification par l'ordonnance en main /  Identification de mémoire.

Avez-vous eu de la fièvre à la fin de la grossesse ?

Oui  Non

## ACCOUCHEMENT

Lieu de l'accouchement ?

Hôpital public /  Hôpital privé  Centre de santé public /  Centre de santé privé  
 Chez une matrone /  Domicile /  Autre : \_\_\_\_\_

Combien de personnes ont assisté à l'accouchement ? /\_\_ \_\_/

Personne N° \_\_ \_\_

Catégorie:  Médecin /  Interne /  Etudiant en médecine /  Sage-femme /  Infirmier /  Etudiant paraméd.

Aide soignant /  Matrone

Autre : \_\_\_\_\_

Nature des contacts durant l'accouchement :

En contact direct avec le nouveau-né (section cordon, ligature du cordon, réanimation...).

Pas de contact direct avec le nouveau-né (préparation des instruments d'accouchement, linges, lit,...).

Antécédents médicaux et chirurgicaux :

Avez-vous été hospitalisé dans l'année précédente ?  Oui /  Non

Si Oui, combien de fois ? /\_\_ \_\_/

Hospitalisation N° /\_\_ \_\_/

Date □□/□□/□□□□

Motif : \_\_\_\_\_

Pour combien de temps ? /\_\_ \_\_/ (jours)

Pendant ou suite à l'hospitalisation, avez-vous pris des médicaments ?  Oui /  Non

Si, « Oui », quels médicaments ?

*Molécule* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne sait pas

Si ATB : prescription pour quelle durée (en jour) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jour) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés ?

Pharmacie /  Centre de santé /  Médecin /  Dépôt de médicament /

Guérisseur /  Épicerie

Donnés/récupérés /  Ne sait pas /  Autre : \_\_\_\_\_

Avez-vous été hospitalisé pour une intervention chirurgicale dans l'année précédente ?

Oui /  Non

Personne N° \_\_ \_\_

Catégorie:  Médecin /  Interne /  Etudiant en médecine /  Sage-femme /  Infirmier /  Etudiant paraméd.

Aide soignant /  Matrone

Autre : \_\_\_\_\_

Nature des contacts durant l'accouchement :

En contact direct avec le nouveau-né (section cordon, ligature du cordon, réanimation...).

Pas de contact direct avec le nouveau-né (préparation des instruments d'accouchement, linges, lit,...).



**Antécédents médicaux et chirurgicaux :**

Avez-vous été hospitalisé dans l'année précédente ?  Oui /  Non

Si Oui, combien de fois ? / \_\_ \_\_ /

Hospitalisation N° / \_\_ \_\_ /

Date  /  /

Motif : \_\_\_\_\_

Pour combien de temps ? / \_\_ \_\_ / (jours)

Pendant ou suite à l'hospitalisation, avez-vous pris des médicaments ?  Oui /  Non

Si, « Oui », quels médicaments ?

*Molécule* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne

sait pas

Si ATB : prescription pour quelle durée (en jour) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jour) \_\_\_\_\_

—

Où avez-vous acheté les comprimés ?

Pharmacie /  Centre de santé /  Médecin /  Dépôt de médicament /

Guérisseur /  Épicerie

Donnés/récupérés /  Ne sait pas /  Autre : \_\_\_\_\_

Avez-vous été hospitalisé pour une intervention chirurgicale dans l'année précédente ?

Oui /  Non

**Personne N° \_\_ \_\_**

Catégorie:  Médecin /  Interne /  Etudiant en médecine /  Sage-femme /  Infirmier /  Etudiant paraméd.

Aide soignant /  Matrone

Autre : \_\_\_\_\_

Nature des contacts durant l'accouchement :

En contact direct avec le nouveau-né (section cordon, ligature du cordon, réanimation...).

Pas de contact direct avec le nouveau-né (préparation des instruments d'accouchement, linges, lit,...).

**Antécédents médicaux et chirurgicaux :**

Avez-vous été hospitalisé dans l'année précédente ?  Oui /  Non

Si Oui, combien de fois ? / \_\_ \_\_ /

Hospitalisation N° / \_\_ \_\_ /

Date  /  /

Motif : \_\_\_\_\_

Pour combien de temps ? / \_\_ \_\_ / (jours)

Pendant ou suite à l'hospitalisation, avez-vous pris des médicaments ?  Oui /  Non

Si, « Oui », quels médicaments ?

*Molécule* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne

sait pas

Si ATB : prescription pour quelle durée (en jour) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jour) \_\_\_\_\_

—

Où avez-vous acheté les comprimés ?

Pharmacie /  Centre de santé /  Médecin /  Dépôt de médicament /

Guérisseur /  Épicerie

Donnés/récupérés /  Ne sait pas /  Autre : \_\_\_\_\_

Avez-vous été hospitalisé pour une intervention chirurgicale dans l'année précédente ?

Oui /  Non

**Personne N° \_\_ \_\_**

Catégorie:  Médecin /  Interne /  Etudiant en médecine /  Sage-femme /  Infirmier /  Etudiant paraméd.

- Aide soignant /  Matrone  
 Autre : \_\_\_\_\_

Nature des contacts durant l'accouchement :

- En contact direct avec le nouveau-né (section cordon, ligature du cordon, réanimation...).
- Pas de contact direct avec le nouveau-né (préparation des instruments d'accouchement, linges, lit,...).

**Antécédents médicaux et chirurgicaux :**

Avez-vous été hospitalisé dans l'année précédente ?  Oui /  Non

Si Oui, combien de fois ? /\_\_ \_\_/

Hospitalisation N° /\_\_ \_\_/

Date □□/□□/□□□□

Motif : \_\_\_\_\_

Pour combien de temps ? /\_\_ \_\_/ (jours)

Pendant ou suite à l'hospitalisation, avez-vous pris des médicaments ?  Oui /  Non

Si, « Oui », quels médicaments ?

*Molécule* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne sait pas

Si ATB : prescription pour quelle durée (en jour) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jour) \_\_\_\_\_

— Où avez-vous acheté les comprimés ?

- Pharmacie /  Centre de santé /  Médecin /  Dépôt de médicament /

Guérisseur /  Épicerie

- Donnés/récupérés /  Ne sait pas /  Autre : \_\_\_\_\_

Avez-vous été hospitalisé pour une intervention chirurgicale dans l'année précédente ?

Oui /  Non

**Personne N° \_\_ \_\_**

Catégorie:  Médecin /  Interne /  Etudiant en médecine /  Sage-femme /  Infirmier /  Etudiant paraméd.

- Aide soignant /  Matrone

Autre : \_\_\_\_\_

Nature des contacts durant l'accouchement :

- En contact direct avec le nouveau-né (section cordon, ligature du cordon, réanimation...).
- Pas de contact direct avec le nouveau-né (préparation des instruments d'accouchement, linges, lit,...).

**Antécédents médicaux et chirurgicaux :**

Avez-vous été hospitalisé dans l'année précédente ?  Oui /  Non

Si Oui, combien de fois ? /\_\_ \_\_/

Hospitalisation N° /\_\_ \_\_/

Date □□/□□/□□□□

Motif : \_\_\_\_\_

Pour combien de temps ? /\_\_ \_\_/ (jours)

Pendant ou suite à l'hospitalisation, avez-vous pris des médicaments ?  Oui /  Non

Si, « Oui », quels médicaments ?

*Molécule* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne sait pas

Si ATB : prescription pour quelle durée (en jour) \_\_\_\_\_ Durée de la prise (en jour) \_\_\_\_\_

Où avez-vous acheté les comprimés ?  
 Pharmacie /  Centre de santé /  Médecin /  Dépôt de médicament /  Guérisseur /  Épicerie  
 Donnés/récupérés /  Ne sait pas /  Autre : \_\_\_\_\_  
Avez-vous été hospitalisé pour une intervention chirurgicale dans l'année précédente ?   
Oui /  Non

**La mère a-t-elle reçu des médicaments à l'accouchement ?**  Oui /  Non  
Si, « Oui », quels médicaments ?  
*Molécule1* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /   
Ne sait pas  
*Molécule2* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /   
Ne sait pas  
*Molécule3* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne sait pas

**Le nouveau-né a-t-il reçu des médicaments à la naissance ?**  Oui /  Non  
Si, « Oui », quels médicaments ?  
*Molécule1* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /   
Ne sait pas  
*Molécule2* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /   
Ne sait pas  
*Molécule3* : \_\_\_\_\_ Antibiotique ?  Oui /  Non /  Ne sait pas

**Si accouchement à l'hôpital :**  
Quels sont les outils utilisés pour sectionner le cordon ?  
 Bistouri /  Ciseaux /  Pincés /  Autres : \_\_\_\_\_  
Quels sont les outils utilisés pour ligaturer le cordon ?  
 Clamp de barre /  Caoutchouc /  Fil à coudre /  Autres : \_\_\_\_\_  
Utilisation de linges pour le séchage du corps du nouveau-né ?  Oui /  Non /  Autres : \_\_\_\_\_  
-----  
Si « Oui », provenance du linge ?  Hôpital /  Domicile  
S'agit-il d'un nouveau linge ?  Oui /  Non

**Si accouchement à domicile :**  
Utilisation d'un clean birth kit?  Oui /  Non  
Utilisation de linges pour le séchage du corps du nouveau-né ?  Oui /  Non /  Autres : \_\_\_\_\_  
-----  
Si « Oui », provenance du linge ?  Matrone /  Domicile /  Autres : \_\_\_\_\_  
S'agit-il d'un nouveau linge ?  Oui /  Non  
Provenance de l'eau utilisée lors de l'accouchement ?  
 Robinet intérieur/privé  Robinet extérieur/public  Borne fontaine  Puits/citerne  Bouteilles  Rivière  
 Puits non protégé  Eau de pluie  Autre: \_\_\_\_\_

Traitement de l'eau utilisée?  
 Bouillie  Filtrée  Javel  Sur'eau  Bouteilles  désinfection solaire ou laisser reposer  
 Pas de traitement  Autre: \_\_\_\_\_

Quels sont les outils utilisés pour sectionner le cordon ?  
 Bistouri /  Ciseaux /  Pincés /  Autres : \_\_\_\_\_  
Quels sont les outils utilisés pour ligaturer le cordon ?  
 Clamp de barre /  Caoutchouc /  Fil à coudre /  Autres : \_\_\_\_\_

Utilisation de savon lors de l'accouchement ?  Oui /  Non

# QUESTIONNAIRE SUIVI A DOMICILE

Site	<input type="checkbox"/> Antananarivo / <input type="checkbox"/> Moramanga
Date de naissance de la mère	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> (Mois/Année)
Date d'accouchement	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Lieu d'accouchement	<input type="checkbox"/> Maternité / <input type="checkbox"/> Hôpital / <input type="checkbox"/> Domicile / <input type="checkbox"/> Domicile sage-femme / <input type="checkbox"/> Domicile matrone <input type="checkbox"/> Autre: _____

## ALIMENTATION DE L'ENFANT

**Est-ce que vous allaitez votre enfant ?**  Oui  Non

Si "Oui", l'allaitement est-il exclusif?  Oui  Non

Si "Non", qu'est-ce que vous donnez à votre enfant ?

eau /  thé /  café /  Autre : \_\_\_\_\_

**Est-ce que vous utilisez des biberons pour l'enfant ?**  Oui  Non

Si « Oui », combien de biberons ? /\_\_\_\_\_/

Si "Non", quel matériel utilisez pour nourrir votre enfant?

cuillère /  seringue /  Autre : \_\_\_\_\_

**Traitement des biberons avant utilisation :**

bouillir /  stériliser /  Autre : \_\_\_\_\_

**Traitement de la tétine avant utilisation :**

bouillir /  stériliser /  Autre : \_\_\_\_\_

**Le nettoyage des bibérons:**

avant utilisation /  après utilisation /  pas de nettoyage

**Provenance de l'eau utilisée pour le nettoyage des bibérons ?**

Robinet intérieur/privé  Robinet extérieur/public  Borne fontaine  Puits/citerne  Bouteilles  Rivière

Puits non protégé  Eau de pluie  Autre: \_\_\_\_\_

**Traitement de l'eau pour le nettoyage des bibérons?**

Bouillie  Filtrée  Javel  Sur'eau  Bouteilles  désinfection solaire ou laisser reposer

Pas de traitement  Autre: \_\_\_\_\_

**Utilisation d'une brosse à bibéron?**  Oui  Non

## BAIN DE L'ENFANT

**Est-ce que l'enfant prend du bain?**  Oui /  Non /  Pas encore

Si "Oui", fréquence du bain de l'enfant:  2fois/jour  1fois/jour  4fois/semaine

3fois/semaine  2fois/semaine  1fois/semaine

**Qui s'occupe du bain de l'enfant ?**  Mère  Grand-mère  Tante  Autre : \_\_\_\_\_

**S'agit-il de la même personne à chaque bain ?**  Oui  Non

Si « Non », lister : \_\_\_\_\_

**La personne qui s'occupe du bain de l'enfant lave-t-elle les mains avant le bain ?**  Oui  Non

Si « Oui », utilisation de savon pour le lavage des mains ?  Oui  Non

**Traitement de l'eau utilisée pour le bain de l'enfant?**

Bouillie  Filtrée  Javel  Sur'eau  Bouteilles  désinfection solaire ou laisser reposer

Pas de traitement  Autre: \_\_\_\_\_

**Matériels utilisés pour le bain de l'enfant:**  Cuvette  Sceaux  Récipient (Kôpy)  Autre : \_\_\_\_\_

Si utilisation de cuvette :  utilisée pour l'enfant uniquement  utilisée par d'autres personnes

**Serviette utilisée pour le séchage de l'enfant après le bain:**  pour l'enfant uniquement  utilisée par d'autres personnes

**Savon utilisé pour le bain:**

- Pas de savon  
 Savon basique (Nosy, Saforel, Petit Marseillais, ...)  
 Savon acide (Santex, GIV, Zakuro, ...)  
 Autre : \_\_\_\_\_

**Est-ce que le savon est utilisé par d'autres personnes?**  Oui  Non

#### SOINS A DOMICILE DE L'ENFANT

**Pansement ombilical à domicile?**  Oui  Non

Si "Oui", fréquence du pansement ombilical:  2fois/jour  1fois/jour  4fois/semaine  
 3fois/semaine  2fois/semaine  1fois/semaine

**Qui s'occupe du pansement de l'enfant ?**  Sage-femme  Matrone  Mère  Grand-mère  
 Tante  Autre : \_\_\_\_\_

**S'agit-il de la même personne à chaque pansement ?**  Oui  Non  
Si « Non », lister : \_\_\_\_\_  
---

**La personne qui s'occupe du pansement de l'enfant lave-t-elle les mains avant le pansement ?**  Oui  Non

Si « Oui », utilisation de savon pour le lavage des mains ?  Oui  Non  
Traitement de l'eau utilisée pour le lavage des mains?

- Bouillie  Filtrée  Javel  Sur'eau  Bouteilles  désinfection solaire ou laisser reposer  
 Pas de traitement  Autre: \_\_\_\_\_

**Outils utilisés pour le pansement ombilical:**

- Compresse  Coton  Alcool  Bétadine jaune  Bande de Velpeau  
 Autres: \_\_\_\_\_

**Utilisation d'une couche?**  Oui  Non  
Si "Oui", changement à chaque selles?  Oui  Non

**Utilisation de salaka (lange)?**  Oui  Non  
Si "Oui", changement à chaque urine?  Oui  Non

**Utilisation d'une lingette?**  Oui  Non

**Lavage à l'eau tiède à chaque selles ou urine?**  Oui  Non

#### CONTACT DE L'ENFANT

**Combien de personnes vivent dans le foyer ?** /\_\_ \_\_/  
Combien d'enfant de moins de 5 ans? /\_\_ \_\_/  
Combien d'enfant de 5 à 15 ans? /\_\_ \_\_/

**Parmi ces personnes, combien sont en contact direct avec l'enfant?** /\_\_ \_\_/  
Type de contact:  donner de biberon  changer de couche ou salaka  soins ombilical  joue avec l'enfant  
 Autres: \_\_\_\_\_

**Parmi ces personnes qui sont en contact direct avec l'enfant:**

Y a-t-il une personne qui a été hospitalisée dans les 3 mois auparavant?  Oui  Non  
Y a-t-il une personne qui est sous traitement antibiotiques?  Oui  Non

**Est-ce que l'enfant a eu une consultation post-natale (CPON)?**  Oui  Non  
Si "Oui", combien de fois? /\_\_ \_\_/

**Titre :** Epidémiologie et transmission mère-enfant des entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu à Madagascar.

**Mots clés :** Résistance aux antibiotiques, infections bactériennes, acquisition, nouveau-nés, E-BLSE, Madagascar.

**Résumé :** L'émergence et la dissémination des bactéries résistantes aux antibiotiques sont préoccupantes. L'infection causée par les bactéries multi-résistantes (BMR) aggrave le pronostic des malades infectés et augmente les dépenses liées à leur prise en charge. Parmi les BMR, les bactéries à Gram négatif (BGN), plus particulièrement les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (E-BLSE) sont les plus fréquemment isolées. La résistance aux antibiotiques pourrait avoir un impact sur la morbidité et la mortalité dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI) en raison du potentiel d'émergence et de diffusion de bactéries résistantes aux antibiotiques, et du fardeau des infections bactériennes dans ces pays. Cependant, les données sur la résistance bactérienne sont rares et très majoritairement hospitalières dans les PRFI. De plus, dans ces pays, les infections bactériennes néonatales sévères (septicémies, pneumonies et méningites) représentent encore les principales causes de décès chez les nouveau-nés. Les entérobactéries sont majoritairement responsables de ces infections néonatales. Ainsi, investiguer la transmission d'E-BLSE chez le nouveau-né permettrait de proposer des stratégies de prévention.

Ce travail de recherche s'est appuyé sur le programme BIRDY (Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low-income countries).

Le premier objectif était d'estimer la prévalence de la colonisation par des E-BLSE chez les femmes enceintes à Madagascar ainsi que les facteurs favorisant cette colonisation. Les résultats ont montré une prévalence globale de colonisation de 18.5% [IC à 95% 14.5-22.6]. Des facteurs reflétant un niveau socioéconomique plus élevé comme l'accès privatif à l'eau de boisson et avoir une maison individuelle sont associés à la colonisation. Le second objectif de ce travail était d'étudier l'incidence de la première colonisation par des E-BLSE chez les nouveau-nés en milieu communautaire et d'identifier les facteurs de risque d'acquisition. Les résultats révèlent une incidence globale d'acquisitions d'E-BLSE de 10.4 pour 1000 nouveau-nés-jours [IC à 95% : 8.0; 13.4]. Par ailleurs, nous avons mis en évidence que le faible poids à la naissance HR ajusté 2.7 [IC à 95% 1.2 ; 5.9], l'accouchement par césarienne HR ajusté 3.4 [IC à 95% 1.7 ; 7.1], la prise maternelle d'antibiotique à l'accouchement HR ajusté 2.2 [IC à 95% 1.1 ; 4.5] étaient des facteurs de risque d'acquisition d'E-BLSE. Le troisième objectif était de documenter les infections néonatales. Nous avons trouvé une incidence d'infections néonatales de 30.6 cas pour 1000 naissances vivantes [IC à 95%: 23.4 ; 40.1]. Nos résultats montrent que les mesures de santé publique devraient axer sur l'amélioration de la prise en charge de la grossesse et sur le diagnostic précoce des infections néonatales.

**Title:** Epidemiology and mother-to-child transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in Madagascar.

**Keywords:** Antibiotic resistance, bacterial infections, acquisition, neonates, ESBL-PE, Madagascar.

**Abstract:** The emergence and spread of antibiotic-resistant bacteria is a concern. Infection caused by multidrug-resistant bacteria (MDR) worsens the prognosis of infected patients and increases the costs associated with their management. Among the MDRs, Gram-negative bacteria (GNB), especially extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) are the most frequently isolated. Antibiotic resistance may have an impact on morbidity and mortality in low- and middle-income countries (LMICs) because of the potential for emergence and spread of antibiotic-resistant bacteria, and the burden of bacterial infections in these countries. However, data on bacterial resistance are scarce or come from the hospital, for the great majority, in LMICs. In these settings, severe neonatal bacterial infections (sepsis, pneumoniae and meningitis) still represent the leading causes of death in newborns. Enterobacteriaceae are responsible for a great part of these neonatal infections. Thus, investigating the transmission of ESBL-PE in newborns would make it possible to propose prevention strategies. This work was based on the BIRDY program (Bacterial Infections and Antibiotic Resistant Diseases among Young Children in Low-Income Countries).

The first objective was to estimate the prevalence of colonization by ESBL-PE in pregnant women in Madagascar as well as the risk factors of this colonization. The results showed an overall colonization prevalence of 18.5% [95% CI 14.5-22.6]. Factors reflecting a higher socioeconomic level such as private access to drinking water and having a house are associated with colonization. The second objective of this work was to study the incidence of ESBL-PE colonization in community-based infants and to identify acquisition risk factors. The results reveal an overall incidence of ESBL-PE acquisition of 10.4 per 1000 newborn-days [95% CI: 8.0; 13.4]. In addition, we found that low birth weight adjusted HR 2.7 [95% CI 1.2; 5.9], cesarean section delivery adjusted HR 3.4 [95% CI 1.7; 7.1], maternal intake of antibiotic at delivery adjusted HR 2.2 [95% CI 1.1; 4.5] were risk factors for the acquisition of ESBL-PE. The third objective was to document neonatal infections. We found an incidence of neonatal infections of 30.6 cases per 1000 live births [95% CI: 23.4; 40.1]. Our results suggest that public health measures should focus on the improvement of pregnancy follow-up and early diagnosis of neonatal infections.

