



HAL
open science

Mortalité périnatale et morbidité post-hospitalière : données d'une cohorte pédiatrique internationale

Lison Rambliere

► **To cite this version:**

Lison Rambliere. Mortalité périnatale et morbidité post-hospitalière : données d'une cohorte pédiatrique internationale. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASR020 . tel-03642324

HAL Id: tel-03642324

<https://theses.hal.science/tel-03642324>

Submitted on 15 Apr 2022

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.

Mortalité périnatale et la morbidité post-hospitalière,
données d'une cohorte pédiatrique internationale

*Perinatal mortality and morbidity post-discharge,
data from an international pediatric cohort*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 : santé publique (EDSP)

Spécialité de doctorat : santé publique - épidémiologie

Unité de recherche: CESP - Échappement aux anti-infectieux et pharmaco-
épidémiologie

Référent : Faculté de médecine

Thèse présentée et soutenue à Paris-Saclay, le 14/10/2021, par

Lison RAMBLIÈRE

Composition du Jury

Vincent GAJDOS

PU-PH, université Paris-Sud

Président

Valérie BRIAND

DR, IRD

Rapporteur & Examinatrice

Jean-François FAUCHER

PU-PH, université de Limoges

Rapporteur & Examineur

Anne CHANTRY

MCU, université Paris

Examinatrice

Francisco LUQUERO

MD, PhD, OMS

Examineur

Direction de la thèse

Bich-Tram HUYNH

CR, Institut Pasteur, UVSQ

Directrice

Elisabeth DELAROCQUE-ASTAGNEAU

PU-PH, AP-HP, UVSQ

Co-Directrice

Remerciements

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements aux membres du jury pour le temps qu'ils ont consacré à mon travail. Merci à Valérie Briand et Jean-François Faucher de m'avoir fait l'honneur d'être rapporteurs et Anne Chantry et Francisco Luquero d'être examinateurs et Vincent Gajdos d'être président du jury.

Mes deuxièmes remerciements vont aller à mes directrices de thèse qui, le 7 février 2018 et sous une épaisse couche de neige, m'ont donné la chance de toucher du doigt mes objectifs professionnels. Merci à Bich-Tram Huynh pour la confiance qu'elle m'a accordée, en me donnant notamment la chance de réaliser des missions à Madagascar qui resteront des souvenirs marquants. C'est grâce à son expertise et à son professionnalisme que j'ai pu, moi aussi, grandir professionnellement. Merci à Élisabeth Delarocque-Astagneau pour ses conseils avisés, sa positivité et sa bienveillance qui m'ont souvent aidée à garder le cap dans ce long projet. Je tiens à les remercier chaleureusement pour leur engagement dans mon travail et le temps qu'elles ont pu me consacrer ces trois dernières années, car ce travail est aussi leur travail.

Je tiens à adresser mes remerciements à tous les membres du « BIRDY study group ». C'est grâce à eux que j'ai pu disposer de ces données d'une grande richesse. Je souhaiterais également adresser des remerciements à toute l'équipe de BIRDY2 à Antananarivo et Moramanga qui m'a accueillie à plusieurs reprises, notamment à Jean-Marc Collard qui m'a conviée à partager des repas. Merci aux personnes avec qui j'ai pu collaborer au cours de ces trois années : Elsa Kermorvant pour son expertise pédiatrique, Yoann Madec pour son soutien biostatistique et Delphine Hivernaud pour le partage de ses connaissances échographiques et pour sa bonne humeur qui a ensoleillé nos voyages. Je souhaite également remercier l'équipe de l'école doctorale de santé publique, toute l'équipe de la MISS et les enseignants du cours R de statistiques de Pasteur.

Merci aux financeurs du projet BIRDY (MSDAvenir, la coopération monégasque pour le développement et la fondation Total) ainsi que l'université Paris-Sud pour ma bourse doctorale.

J'adresse mes remerciements à Didier Guillemot pour m'avoir accueillie dans son équipe. Merci infiniment à tous mes collègues pour leurs conseils, leur soutien et leur sourire. Merci à Lulla pour sa bonne humeur au milieu de ces bureaux vides, à Laurence pour les discussions du matin, à Anne pour avoir offert une belle opportunité professionnelle à Lucas, à Annick pour cette super soirée

champagne/mojito, à Marie pour le parfum qu'elle m'avait rapporté et à Matthieu pour avoir mangé mon Ferrero rocher. Merci également à Christian, Solen, Aurélien, Aleksandra, Ajmal, Épiphane, Lara, Fanny, Sophie, Florian, Paul, Audrey, Marion, Félix, Lénaig et Antoine. Merci à « Armiya jamais là » d'avoir été là, à « Eve qui te relève » pour son soutien sans trêve, à « Wilfried mange des glucides » pour son amour des lapins, à « Salam grande dame » pour être l'exemple des femmes, à « Mélanie la mamie » pour toutes les fois où l'on a bien ri, à « Nico le plus beau » pour sa capacité à perdre et son amour des végétaux, à « Jo' toujours au resto » pour les raclettes et la future soirée Tarantino, et bien sûr à « Dave la bonne pâte » pour ses dessins qui nous épatent.

Pour finir, je souhaiterais remercier mes amis et ma famille qui sont depuis toujours ma raison de me lever le matin et qui ont été, au cours de cette thèse, mon courage et mon soutien. Tout d'abord, merci à mes amis de Bordeaux que j'ai laissé, mais qui dans mon cœur sont toujours restés. Merci à mes amis charentais avec qui j'ai grandi, et que j'aime retrouver à la tombée de la nuit. Merci à leurs homologues agenais pour leurs blagues toujours bien aiguisées. Merci à mes amis d'Afrique du Sud qui sont présents en toutes latitudes. Merci à mes amis parisiens pour leur présence au quotidien.

Je souhaite bien évidemment remercier infiniment celui qui a été à la fois mon collègue, mon ami, et mon mari. Au cours de cette thèse menée en temps de confinement, nous avons partagé nos plaintes, nos doutes et un café de temps en temps. Il a relu mon travail, il m'a formé et on a beaucoup ri. Merci. Je dédie cette thèse à mes parents, Isabelle Lacroix et Christophe Ramblière. Ils ont été essentiels pour atteindre cet objectif professionnel. Au cours de mes études, leur soutien financier m'a permis d'étudier en toute sérénité. Le plus grand soutien qu'ils m'ont donné, c'est dans la confiance qu'ils plaçaient en moi que je l'ai puisé. Merci de toujours m'avoir enseigné la persévérance, la détermination et le courage, qui m'ont été essentiels pour mener à bien cet ouvrage. Je souhaite également remercier mes sœurs, Manon et Laura, d'avoir été là. Enfin, merci à leurs enfants, mes neveux et nièces, pour le bonheur que c'est pour moi de les entendre rire. J'espère qu'eux aussi réaliseront ce qui leur plaira dans l'avenir.

Productions scientifiques

Articles acceptés, soumis et en préparation

- Lison Ramblière, Didier Guillemot, Élisabeth Delarocque-Astagneau, Bich-Tram Huynh
Impact of mass and systematic antibiotic administration on antibiotic resistance in low- and middle-income countries. A systematic review, International Journal of Antimicrobial Agents, Volume 58, Issue 1, 2021, 106364, ISSN 0924-8579,
Publié: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106364>.
- Lison Ramblière, Kermorvant-Duchemin E, de Lauzanne A, Collard JM, Herindrainy P, Vray M, Garin B, Zo AZ, Rasoanaivo F, Rakotoarimanana FMJ, Rahelivao TB, niokhor diouf JB, Ngo V, Lach S, Long P, Borand L, Sok T, Youssouf Abdou A, Padget M, Madec Y, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E, Huynh BT.
Excess risk of subsequent infection in hospitalized children from a community cohort study in Cambodia and Madagascar.
Soumis à International Journal of Epidemiology en Juin 2021
- « Stillbirths and neonatal mortality in LMICs: A multicenter community based mother-infant cohort study in Madagascar, Senegal and Cambodia » En préparation

Conférences

- Young Researchers in Life Sciences – 2019 – Rome (1 poster)
« *Morbi-mortality post-discharge in infants and low-income countries* »
- American Society of Tropical Medicine and Hygiene – 2020 – Toronto (2 posters)
« *Does hospitalization in infants increase the risk of subsequent severe infection in low-and middle-income countries?* »
« *What is the impact of mass and systematic antibiotic administration on antibiotic resistance in LMICs? A systematic review* »
- European Society for Paediatric Infectious Diseases – 2020 – Rotterdam (1 poster)
« *Does hospitalization in infants increase the risk of subsequent severe infection in low-and middle-income countries* »
- European Society for Paediatric Infectious Diseases – 2021 – Genève (1 présentation orale)
« *Excess risk of subsequent infection in hospitalized children: evidence from a community cohort study* »

Table des matières

Table des matières

Remerciements	2
Productions scientifiques	4
Articles acceptés, soumis et en préparation	4
Conférences.....	4
Table des matières	5
Liste des figures.....	11
Liste des tableaux	13
Liste des abréviations	14
Chapitre 1 : Contexte général, épidémiologique et méthodologique	15
1. Contexte	16
1.1. Santé de la mère et de l'enfant dans le monde	16
1.2. Inégalités de répartition des ressources humaines et des structures de santé.....	18
1.3. La santé infantile dans les pays à revenu faible et modéré	20
1.4. Administration d'antibiotique et niveau de résistance.....	22
2. Questions de recherche	23
3. Les études BIRDY1 et BIRDY2	24
3.1. Contexte de mise en place	24
3.1.1. Lieu d'étude.....	24
3.1.2. Objectifs de l'étude	26
3.1.3. Recrutement, inclusion et suivi	26
3.1.4. BIRDY2 : suivi spécifique des femmes enceintes.....	28
3.2. Recueil et traitement des données	28
3.2.1. Protocole de recueil	28
3.2.2. Type de données recueillies	29
3.2.3. Organisation générale de BIRDY1 et BIRDY2.....	30
4. Mon implication dans le projet BIRDY2.....	30

Chapitre 2 : Mortalité prénatale et néonatale dans les pays à revenus faible et modéré	32
1. Introduction.....	33
1.1. Mortinatalité et mortalité néonatale dans les pays à revenu faible et modéré	33
1.2. Objectifs de cette étude	35
2. Méthode.....	36
2.1. Étude et données	36
2.2. Analyses statistiques	39
3. Résultats	40
3.1. Incidence, description des circonstances, causes rapportées et facteurs de risque	43
3.1.1. Mortinatalité	43
3.1.2. Mortalité néonatale	44
3.2. Facteurs de risque	47
4. Discussion	53
4.1. Mortinatalité	53
4.2. Mortalité néonatale	57
4.3. Force et limites	59
5. Conclusion	60

Chapitre 3 - Mortalité et morbidité infectieuse associées après un premier évènement de santé.	61
1. Introduction.....	62
1.1. Vulnérabilité après un premier évènement de santé sérieux.....	62
1.2. Objectifs de cette étude	63
2. Méthode.....	63
2.1. Étude et données	63
2.3. Évènements d'intérêt et définitions.....	63
2.4. Plan d'analyse.....	65
3. Résultats.....	67
4.1. Description générale	67
4.2. Le premier évènement	69
4.3. Infection et mortalité après un premier évènement de santé sérieux.....	72
4.4. Facteurs de risques d'une infection ultérieure	73
5. Discussion.....	76
5.1. Synthèse et discussion des résultats.....	76
5.2. Force et limites	78
5.3. Améliorer le suivi.....	79
6. Conclusion	81

Chapitre 4 : Sur-risque infectieux après une hospitalisation	82
1. Introduction.....	83
1.1. L'hospitalisation : une cause de vulnérabilité ?	83
1.2. Objectifs.....	84
2. Méthode.....	84
2.1. Étape (1) : identification des facteurs de risque d'être hospitalisé lors de l'évènement de santé initial sérieux.....	84
2.2. Étape (2) : Appariement par score de propension et « full optimal matching »	85
1.1. Étape (3) : analyse du rôle propre de l'hospitalisation dans le risque d'infection ultérieure.....	87
3. Résultats	87
3.1. Facteur de risque d'une admission à l'hôpital	87
3.2. Description générale de l'appariement.....	89
3.3. Estimation de l'effet propre de l'hospitalisation.....	89
4.1. Limiter les hospitalisations non essentielles	91
4.2. Force et limites	93
5. Conclusion	94

Chapitre 5: Administration systématique ou de masse d'antibiotiques et conséquences sur l'antibiorésistance	96
1. Introduction.....	97
1.1. Définitions et problématique de l'antibiorésistance.....	97
1.2. Objectifs.....	98
2. Méthode.....	99
2.1. Méthode de recherche et critères de sélection, d'exclusion et d'évaluation.....	99
2.2. Données extraites.....	100
3. Résultats.....	101
3.1. Description générale des études incluses	101
3.2. Type d'antibiotique administré et populations ciblées.....	103
3.3. Évaluation de l'antibiorésistance	107
3.3.1. Description des études évaluant la résistance aux antibiotiques	107
3.3.2. Niveau de résistances aux antibiotiques.....	107
4. Discussion.....	114
4.1. Une utilisation massive d'antibiotique, des conséquences sur les niveaux de résistance	114
4.2. Des méthodes d'évaluation non standardisées	115
4.3. Recommandations actuelles et futures.....	116
4.4. Forces et limites	117
5. Conclusion	118

Discussion générale	119
1. Synthèse des résultats principaux.....	120
2. Axes d'interventions possibles	123
2.1. Améliorer l'accès à des soins de santé	123
2.1.1. Minimiser les barrières de recours aux soins.....	123
2.1.2. Améliorer le suivi de grossesse dès le premier trimestre	125
2.1.3. Promouvoir la vaccination.....	127
2.2. Impliquer la société civile.....	129
2.2.1. Les acteurs communautaires.....	129
2.2.2. Améliorer le suivi hors des structures de soins : utilité des outils « mHealth »	130
2.3. Améliorer la disponibilité et la qualité des données.....	133
2.3.1. Collecte de données de routines pour les évènements indésirables graves	134
2.3.2. Standardisation des méthodes de recueil de données de la surveillance	135
Conclusion	139
Bibliographie.....	142
ANNEXES.....	158

Liste des figures

Figure 1: Objectif 3 des Objectifs de développement durable, extrait des cibles à atteindre d'ici 2030.	16
Figure 2: Mortalité des enfants de moins de 5 ans dans le monde	17
Figure 3: Niveau économique des pays en 2019.....	18
Figure 4: Répartition des médecins et des lits d'hôpital dans le monde.	19
Figure 5: Localisation géographique des sites d'étude	24
Figure 6 : Calendrier des visites programmées	27
Figure 7 : Réunion de coordination de BIRDY2 à Antananarivo (Madagascar).....	30
Figure 8 : Formation pour le renforcement des compétences des partenaires échographistes.....	31
Figure 9: Définitions de la mortinatalité et de la mortalité néonatale utilisées dans BIRDY, en accord avec les recommandations internationales	37
Figure 10: Diagramme de flux de la cohorte BIRDY1 et BIRDY2	40
Figure 11: Âge gestationnel à l'inclusion dans les trois pays	41
Figure 12 : <i>Périodes et causes de mortinaissances au Cambodge et Madagascar</i>	43
Figure 13 : Courbe de survie des enfants nés vivants à Madagascar, au Cambodge et au Sénégal	44
Figure 14: Mortinatalité et mortalité néonatale à Madagascar, au Cambodge et au Sénégal ainsi que dans les zones géographiques de la banque mondiale.....	45
Figure 15: Cause de décès principal selon l'âge au décès et par pays	46
Figure 16: Facteurs de risques de mortinatalité à Madagascar et au Cambodge (analyse multivariée)	48
Figure 17: Facteurs de risques associés à la mortalité néonatale précoce et mortalité néonatale tardive/étendue	52
Figure 18: Point de départ d'intérêt et évènement principal étudié.....	64
Figure 19: Diagramme de flux des inclusions dans la cohorte BIRDY entre 2012 et 2018 à Madagascar et au Cambodge.	67
Figure 20: Âge à l'évènement de santé initial par lieu de prise en charge au Cambodge et à Madagascar.	69
Figure 21: Diagnostic principal à l'évènement de santé initial des enfants cambodgiens et Madalgache par score de gravité.....	70
Figure 22 : Délai entre l'évènement de santé initial et l'infection ultérieure par diagnostic et par lieu de prise en charge à l'évènement initial à Madagascar et au Cambodge.....	72
Figure 23: Saisonalité des infections respiratoires basses à Madagascar et au Cambodge	77
Figure 24: Distribution des valeurs du score de propension avant et après appariement chez les enfants hospitalisés (groupe « treated ») et traités en centre de santé primaire (groupe « control »).....	89
Figure 25: Écart absolu à la moyenne de chaque covariable entre les enfants hospitalisés et ceux traités en centre de santé primaire à l'évènement initial avant et après appariement	89
Figure 26 : Effet propre de l'hospitalisation sur le risque d'infection ultérieure (cohorte BIRDY1, 2012-2018).....	90
Figure 27: diagramme de flux PRISMA	101
Figure 28: Répartition géographique des 63 articles inclus (36 études distinctes)	102

Figure 29: Principales populations ciblées, antibiotiques utilisés et indications pour l'administration systématique ou massive d'antibiotique dans les pays à revenus faibles et intermédiaires.	105
Figure 30 : Évaluation longitudinale de la résistance aux antibiotiques.....	113
Figure 31 : Pistes d'amélioration pour la prise en charge de la morbi-mortalité chez les enfants dans les pays à revenus faibles et modérés.....	122

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion et à l'accouchement par pays (BIRDY-BIRDY2, 2012-2021).....	42
Tableau 2 : Incidence estimée de mortinatalité et mortalité néonatale par pays.....	44
Tableau 3: Facteurs de risques de mortinatalité à Madagascar et au Cambodge (analyse univariée) 47	
Tableau 4: Facteurs de risques de mortinatalité (précoce ou non) dans BIRDY2 (analyse univariée) .	49
Tableau 5: Facteurs de risques associés à la mortalité néonatale précoce au Cambodge, à Madagascar et au Sénégal (analyse univariée).....	50
Tableau 6: Facteurs de risques associés à la mortalité tardive/étendue à Madagascar et au Sénégal (analyse univariée)	51
Tableau 7: Liste des diagnostics, des symptômes et critères de sévérité considérés comme évènement de santé initial sérieux.....	64
Tableau 8: Caractéristiques sociodémographiques des enfants suivis au moins une fois dans BIRDY entre 2012 et 2018 par pays et par site.	68
Tableau 9: Caractéristiques de l'enfant à l'évènement de santé initial selon le lieu de prise en charge à Madagascar et au Cambodge.....	71
Tableau 10: Facteurs associés à une infection ultérieure après un évènement de santé initial au Cambodge et à Madagascar (analyse univariée).	73
Tableau 11: Facteurs associés à une infection ultérieure après un évènement de santé initial au Cambodge et à Madagascar (analyse multivariée).	75
Tableau 12: Comparaison des différentes méthodes d'appariement et leurs applicabilités dans le cadre de ces données.....	86
Tableau 13: facteurs de risque d'hospitalisation lors de l'évènement de santé initial.....	88
Tableau 14: Type d'administration massive ou systématique d'antibiotique retrouvé dans les études incluses.	106
Tableau 15 : Évaluation transversale de la résistance aux antibiotiques après l'administration d'un antibiotique	112

Liste des abréviations

ADN - Acide désoxyribonucléique

AMA - Administration massive d'antibiotique

ARN - Acide ribonucléique

ASA - Administration systématique d'antibiotique

ESI - Évènement de santé initial sérieux

HR - Hazard Ratio

IC - Intervalle de Confiance

OMS - Organisation mondiale de la santé

OR - Odd Ratio

PCIME - Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant

PRFM - Pays à revenus faibles et modérés

RR - Risque Relatif

SA - Semaine d'Aménorrhée

VIH - Virus de l'immunodéficience humaine

Chapitre 1 : Contexte général, épidémiologique et méthodologique

1. Contexte

1.1. Santé de la mère et de l'enfant dans le monde

Depuis 2015, les 193 États membres de l'Organisation des Nations Unies ont adopté officiellement un nouveau programme de développement durable intitulé « Transformer notre monde : le Programme de développement durable à l'horizon 2030 » (1). Au nombre de 17, les objectifs de développement durable définissent un plan sur 15 ans visant à améliorer les perspectives d'avenir de tous les habitants de la planète, notamment en termes d'éducation, de protection sociale, d'emploi et de santé (1). L'objectif 3 est défini comme « Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge sont des conditions essentielles au développement durable » (1). Cet objectif 3 propose des cibles à atteindre d'ici 2030 dont un extrait d'entre elles est présenté dans la Figure 3.

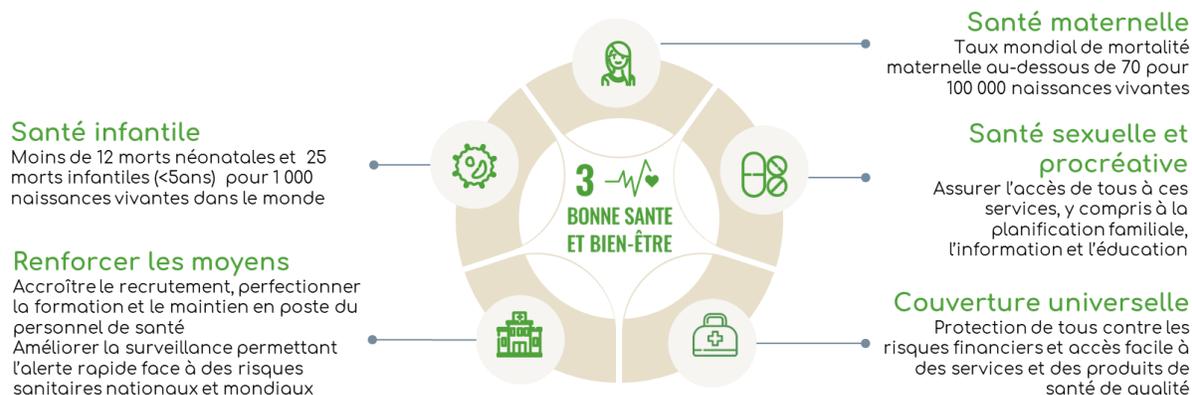


Figure 1: Objectif 3 des Objectifs de développement durable, extrait des cibles à atteindre d'ici 2030.

Figure éditée d'après les informations disponibles sur « Objectif 3 : Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge – Développement durable; [cité le 22 Jun 2021]. Disponible:

<https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/health/> »

Crédit Slidesgo pour les illustrations

Un des domaines d'intérêt principal est la santé de la mère et de l'enfant. En particulier, un des objectifs serait de diminuer les décès évitables de nouveau-nés et d'enfants de moins de 5 ans d'ici à 2030 afin d'atteindre un taux de mortalité néonatale en dessous de 12 pour 1 000 naissances vivantes et le taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans à moins de 25 pour 1 000 naissances vivantes.

Au cours des vingt dernières années, des progrès sans précédent ont permis l'amélioration de la santé des enfants de moins de 5 ans. Pendant cette période, l'incidence de mortalité a diminué de moitié dans cette population (Figure 2)(2). Les principales causes de décès des enfants de moins de 5 ans comprendraient les complications liées à la prématurée, la pneumonie et les évènements liés à l'accouchement (3). Environ 60% de la réduction totale de la mortalité serait due à la réduction des taux de mortalité liés à la pneumonie, la diarrhée, les complications à l'accouchement, le paludisme et la rougeole (3). La malnutrition est le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) représentait un fardeau important de mortalité au début des années 2000. La malnutrition (poids/âge) touchait plus 20% des enfants de moins de 5 ans en 2000 contre 12% en 2020 (2). Le nombre d'enfants nouvellement infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est passé de 480 mille en 2000 à 150 mille en 2019. Les campagnes de vaccination ont également joué un rôle prépondérant dans cette baisse, notamment la vaccination contre la rougeole qui a permis d'éviter plus de 15 millions de décès (1,4).

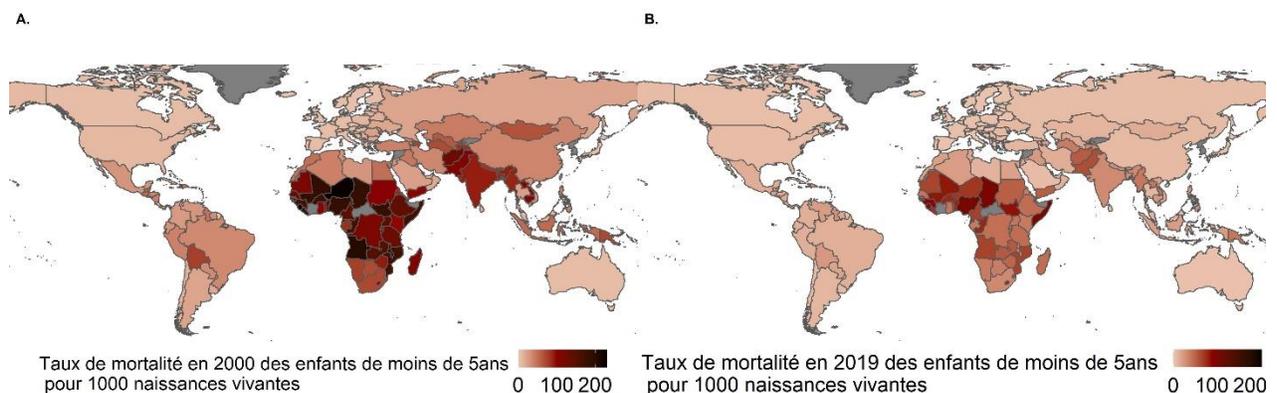


Figure 2: Mortalité des enfants de moins de 5 ans dans le monde

A. Incidence de mortalité en 2000

B. Incidence de mortalité en 2019

D'après une extraction des données de la banque mondiale (juin 2021) (2)

Cependant, les inégalités mondiales en santé infantile persistent à des niveaux élevés entre les 81 pays à revenu élevé et les 160 pays à revenus faibles et modérés (PRFM), c'est-à-dire les pays avec un revenu national brut inférieur à 12 375\$ par habitant en 2019 (Figure 3)(2). Par exemple, les taux de mortalité des enfants de moins de 5 ans enregistrés en 2019 étaient de 5 décès pour 1000 naissances vivantes dans les pays à revenus élevés, 35 pour 1000 dans les pays à revenu intermédiaires et 68 pour 1000 pour les pays à

bas revenus (Figure 4B)(2). Les disparités entre pays sont très importantes, l'Afrique subsaharienne ayant une incidence de mortalité 10 fois supérieure à celle observée dans les pays à revenu élevé (5).

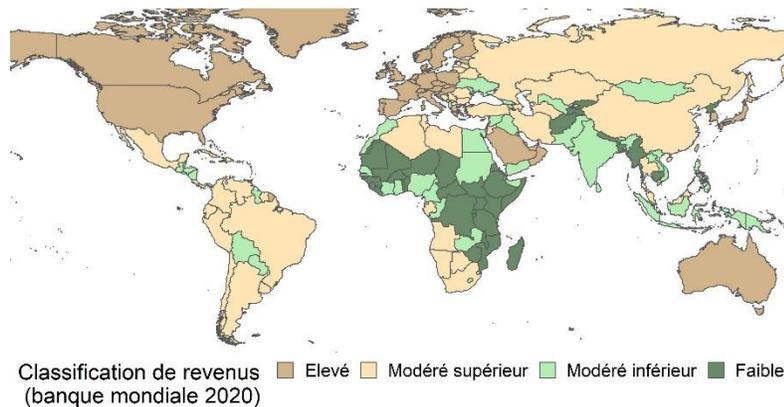


Figure 3: Niveau économique des pays en 2019.

D'après une extraction des données de la banque mondiale (juin 2021) (2)

1.2. Inégalités de répartition des ressources humaines et des structures de santé

Ces inégalités peuvent en partie s'expliquer par des inégalités de prises en charge de mères et des enfants avec, par exemple, une forte inégalité de répartition des ressources humaines en santé créant des déficits de couverture des services de santé dans certaines régions du monde (6). La densité de médecins est presque 300 fois supérieure en Belgique (pays qui a le taux le plus élevé) par rapport au Guatemala (pays qui a le taux le plus faible)(2). Alors que la moyenne dans les pays à revenu élevé est de 3,1 médecins pour 1000 habitants, celui en PRFM est de 1,3 pour 1000 (Figure 4A). Ce taux est particulièrement faible dans les pays à bas revenus (0,3 médecin pour 1000) qui font pourtant face au plus fort risque infectieux (2). Ces disparités sont également observées pour le nombre de sages-femmes/infirmiers avec un taux de 10,9 pour 1000 habitants en revenus élevé contre 2,5 pour 1000 habitants dans les PRFM (2).

L'inégalité de la répartition des agents de santé observée au niveau mondial existe également au sein des pays, particulièrement entre le milieu rural et urbain (6,7). Ces disparités sont notamment liées à des

difficultés pour recruter et retenir les professionnels de la santé à cause des bas salaires, ou encore à cause de mauvaises conditions de travail, en particulièrement en milieu rural (7).

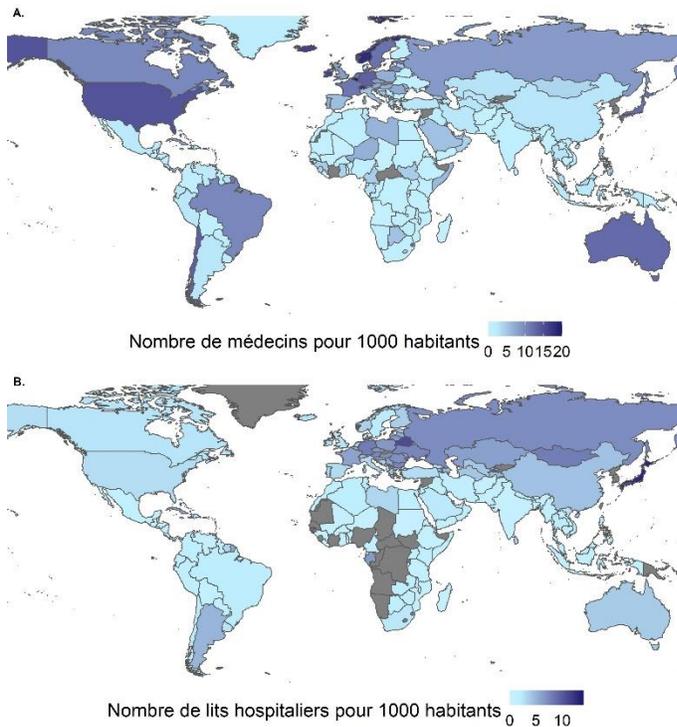


Figure 4: Répartition des médecins et des lits d'hôpital dans le monde.

L'accès à des structures de santé hospitalière est également extrêmement inégal entre les pays. En effet, les pays à revenu élevé auraient 5,3 lits d'hôpital pour 1000 personnes contre 0,8 pour 1000 personnes dans les pays à bas revenus (Figure 4B). Ce taux est particulièrement bas dans certains pays comme c'est le cas pour Madagascar (0,2 lit pour 1000 personnes)(2).

La proportion d'accouchements hors structure de santé varie fortement entre les PRFM, étant presque nulle en Ukraine et allant jusqu'au trois quarts de la totalité des naissances au Tchad (8). Entre 1990 et 2018, le recours aux services d'accouchement a augmenté dans la quasi-totalité des PRFM et

principalement dans les populations urbaines chez les femmes avec le niveau socio-éducatif le plus élevé. Le Cambodge est le pays qui a connu la plus forte augmentation, passant de 99% des accouchements hors des structures de santé en 1990 à 6% en 2018 (8). Cependant, certains pays ont connu une diminution du taux de recours à des structures de santé à l'accouchement et une augmentation des inégalités à l'accès aux soins, notamment à Madagascar avec près de deux accouchements sur trois hors des services de santé en 2009 (8). De plus, dans les PRFM, plus de 40% des accouchements en établissement ont eu lieu dans des centres de santé primaire, souvent non adaptés pour réaliser des soins maternels et/ou des soins d'urgence (9).

1.3. *La santé infantile dans les pays à revenu faible et modéré*

Si la mortalité des enfants de moins de 5 ans a connu une baisse considérable au cours des deux dernières décennies, les décès néonataux (0-28jours) ont diminué plus lentement (10). En effet, le taux annuel moyen de réduction de la mortalité chez les enfants de moins de 29 jours était de 2,5% contre 3,6% chez les enfants de 1 à 59 mois (10). La période néonatale compte, à elle seule, 47% de la totalité des décès des enfants de moins de 5 ans (5,10) . La mortinatalité (mort avant la naissance) a connu une diminution encore plus faible avec un taux annuel moyen de réduction estimé à 1,8%. L'incidence de mortinaissance est passée de 21 pour 1000 naissances totales en 2000 à 14 pour 1000 en 2019 (10). Près de la moitié de ces mortinaissances ont lieu après le début du travail en PRFM.

Même si la très grande majorité des morts pendant la grossesse ou les premiers mois de vies surviennent en PRFM, il est difficile d'estimer leurs incidences exactes, notamment lorsque les décès surviennent en communautaire. Environ la moitié des décès ont lieu hors des structures de santé et sont souvent non repérés, non documentés et donc non pris en compte dans les systèmes de surveillance (11). Un grand nombre de PRFM ne disposent pas d'un registre d'état civil adéquat et la documentation non exhaustive des décès reste le principal obstacle à une bonne estimation du nombre d'évènements (3,12). L'absence de données rend difficiles les estimations des incidences nationales de mortinatalité en PRFM. De plus, les causes et les circonstances associées sont principalement documentées à l'hôpital et les évènements survenant en communautaire sont mal connus. Les ressources et les données sont les moins disponibles là où les taux de mortalité et de mortinatalité sont les plus importants et donc là où la nécessité de comprendre le « fardeau » est la plus forte (3). Il est nécessaire de documenter de manière exhaustive la morbi-mortalité pendant la grossesse et les premiers mois de vie dans les PRFM, en particulier grâce à des données issues d'enquêtes menées en communautaire.

Même si les causes exactes de décès en PRFM ne sont pas toujours précisément connues, les causes infectieuses et périnatales représenteraient à elles seules près des deux tiers des décès des enfants de moins de 5 ans (13). Parmi tous les décès des enfants de moins de 5 ans, la moitié aurait lieu pendant la période néonatale et serait causée par des complications liées à la prématurité (16%) ou à l'accouchement (11%) et des septicémies ou des méningites (7%)(13). Au-delà de cette période, les principales causes de décès seraient la pneumonie (13%) et la diarrhée (9%)(13). En 2013, environ 1700 milliards d'épisodes de

diarrhée et 120 millions d'épisodes de pneumonie auraient touché des enfants de moins de 5 ans dans le monde, majoritairement en PRFM (14). Une part non négligeable de ces évènements s'aggrave cliniquement (2 % pour les diarrhées et 12 % pour les pneumonies), et peut entraîner le décès de l'enfant ou causer des conséquences très sévères sur sa santé (14). Bien que l'incidence des pneumonies, des diarrhées infantiles et de la mortalité associée diminue, le diagnostic et la prise en charge de ces maladies restent insuffisants dans beaucoup de PRFM. De plus, certains facteurs de risque de survenue de ces évènements infectieux sont encore méconnus. Plus des trois quarts, des décès associés à la diarrhée ou à la pneumonie surviennent au cours des deux premières années de vie, soulignant l'importance de cette période dans la compréhension et la réduction de ces évènements infectieux (14).

Environ la moitié des décès des enfants de moins de 5 ans en PRFM auraient lieu hors de structure de santé (15). Dans près de 70% des cas, ces enfants auraient eu recours au système de santé formel dans les jours/semaines précédentes (15). Des études ont montré un risque de mortalité 5 à 12 fois supérieur chez des enfants ayant eu un premier évènement de santé grave par rapport aux autres enfants dans la communauté (16). Les taux de mortalité dans l'année à la sortie de l'hôpital sont souvent supérieurs à ceux observés pendant l'évènement de santé initial aigu (16). Ce sur-risque après un évènement de santé initial sérieux pourrait être expliqué par une vulnérabilité accrue aux infections sévères. Cependant, jusqu'à présent, les études n'ont pas investigué la morbidité infectieuse et leurs facteurs associés. Il est pourtant essentiel de comprendre ce sur-risque infectieux, ainsi que les facteurs de risque qui lui sont associés pour permettre de cibler les enfants les plus à risque et de leur proposer un suivi adapté.

Le lieu de prise en charge pourrait également créer une vulnérabilité chez les enfants au décours d'un évènement de santé aigu. En effet, il semblerait que le sur-risque de mortalité soit plus élevé après une prise en charge hospitalière, indépendamment de la nature et de la gravité de l'évènement de santé ayant conduit à l'hospitalisation. En effet, l'hospitalisation en elle-même pourrait engendrer une vulnérabilité chez l'enfant en raison des stress qu'elle engendre (causée, par exemple, par les changements de routine ou des troubles de sommeil) (17). Ce sur-risque lié à l'hospitalisation a été étudié chez les adultes aux États-Unis (17). À notre connaissance, l'estimation du rôle propre joué par l'hospitalisation sur la vulnérabilité des enfants en PRFM n'a pas été évaluée.

1.4. *Administration d'antibiotique et niveau de résistance*

Les infections bactériennes, telles que l'infection des voies respiratoires basses, la méningite et d'autres maladies infectieuses, restent des causes majeures de décès en PRFM. Or, ces pays rassemblent également toutes les conditions favorisant l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques. Dans les PRFM, la résistance aux antibiotiques est une des principales préoccupations de santé publique, car elle peut conduire à des infections particulièrement difficiles à traiter, notamment dans un contexte où il est peut être difficile d'accéder à une antibiothérapie des secondes intentions.

Une des causes d'émergence de la résistance aux antibiotiques est leur consommation non rationnelle. Entre 2000 et 2015, la consommation d'antibiotiques a augmenté de près de 40% dans ces pays (18). En plus d'être utilisés à visée curative lors d'évènement infectieux, les antibiotiques peuvent être administrés en tant que traitement préventif de manière systématique chez un groupe de personnes vulnérables ou encore à une communauté tout entière. Ces d'interventions sont largement recommandés pour prévenir le fardeau des maladies infectieuses dans les PRFM. Elles sont souvent mises en place de manière transversale en se focalisant sur une pathologie particulière ou sur un groupe de personnes vulnérables, rendant difficile une vision globale de l'ensemble de ces interventions et de leur potentiel impact sur l'émergence de la résistance aux antibiotiques. Il est donc également difficile de comprendre leur impact global sur l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques dans ces communautés.

2. Questions de recherche

Cette thèse a donc pour objectifs principaux de mieux documenter la morbi-mortalité chez les enfants dans le PRFM, ainsi que de discuter des interventions qui pourraient permettre de prévenir ces évènements adverses. Afin de répondre à ces objectifs, cette thèse se décomposera en quatre axes répondants aux questions de recherches suivantes :

- (1) Quels sont l'incidence, les causes et les facteurs de risque associés à la mortalité et la mortalité néonatale chez les enfants dans les PRFM ?
- (2) Quelle est l'incidence d'infection sévère dans les trois mois suivant un évènement de santé initial et quels sont les facteurs de risque associés ?
- (3) Y a-t-il un sur-risque infectieux chez l'enfant causé par l'hospitalisation ?
- (4) Quels sont les types d'administration d'antibiotiques préventifs systématique ou massive auxquels sont exposées les populations de ces pays ? Quelles sont les conséquences de ce type d'administration sur le niveau de résistance aux antibiotiques ?

Nous concluons notre propos en rappelant les résultats principaux, et en présentant des axes d'intervention possibles dans l'objectif de réduire la morbi-mortalité chez les enfants dans les PRFM.

3. Les études BIRDY1 et BIRDY2

3.1. Contexte de mise en place

3.1.1. Lieu d'étude

Cette thèse s'appuie sur une analyse secondaire des données de BIRDY1 et BIRDY2 (Bacterial Infections and antibiotic Resistant Diseases among Young children in low- and middle-income countries). Ces cohortes ont été mises en place à Madagascar, Cambodge et Sénégal avec un site urbain et un site rural dans chacun des pays (Figure 5). Ces deux projets ont été portés par l'Institut Pasteur de Paris et menés en collaboration avec les Instituts Pasteur de chacun de ces pays.

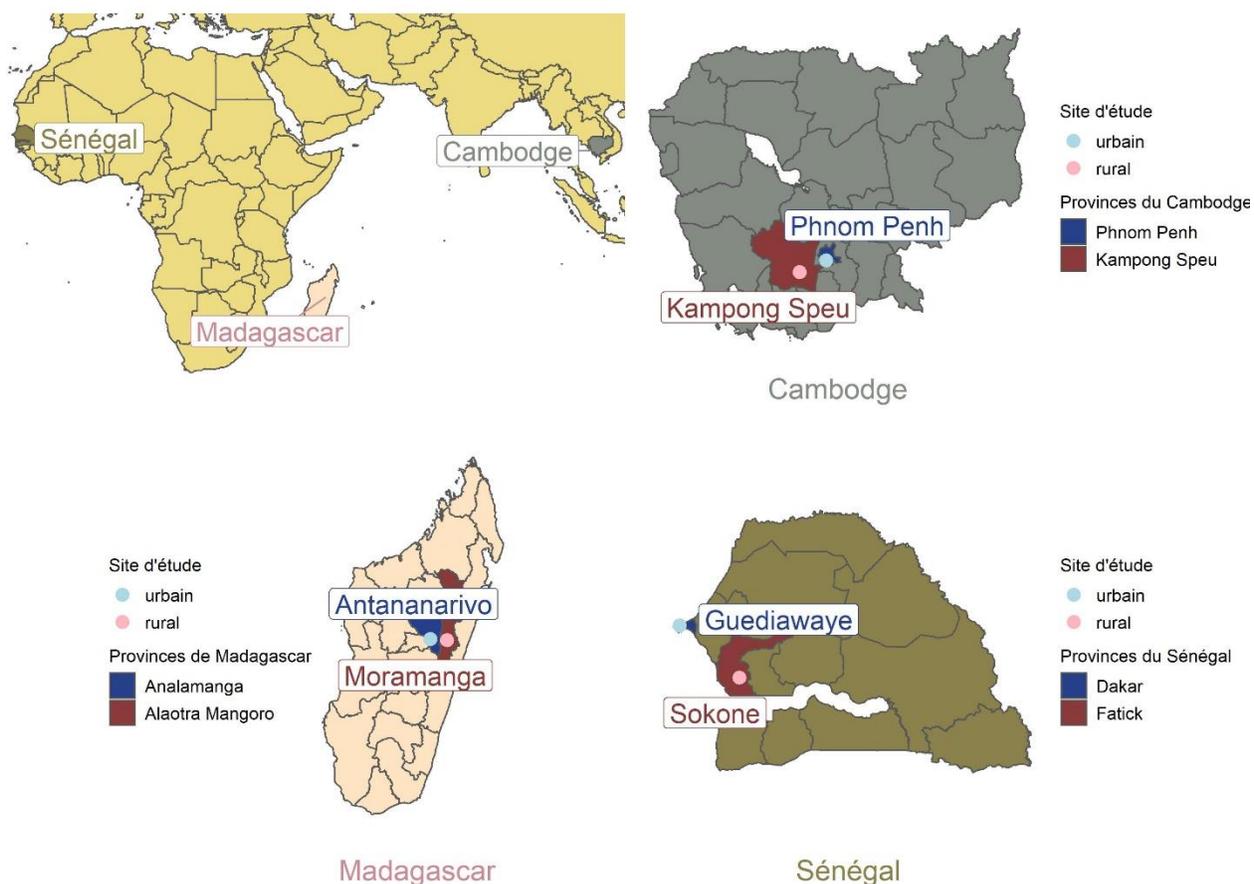


Figure 5: Localisation géographique des sites d'étude

Le Cambodge est, selon le classement de la banque mondiale, un pays à revenu intermédiaire bas (Figure 3A). Sa population est de 16 486 542 et son PIB de 27 millions en 2019 (2,19). En 2018, l'espérance de vie à la naissance était de 70 ans et le taux de fertilité de 2,5 enfants par femme (2). Au Cambodge, la zone d'étude comprenait une zone urbaine dans le district de Steung Meanchey à Phnom Penh et une zone rurale comprenant deux districts de la province de Kampong Speu à 50km à l'ouest de Phnom Penh (Sophor Thep et Rokha Tom). La population dans les quartiers de l'étude était d'environ 87 mille personnes à Phnom Penh et 19 milles à Kampong Speu, comprenant chacune environ 19 mille femmes en âge de procréer. Ces zones étaient globalement défavorisées.

Madagascar est un pays à bas revenu, avec une population de 26 969 307 et un PIB de 14 millions en 2019 (2,19) (Figure 3A). En 2018, l'espérance de vie à la naissance était de 67 ans et le taux de fertilité de 4.1 enfants par femme (2). À Madagascar, la zone d'étude comprenait une zone urbaine dans trois quartiers du troisième arrondissement d'Antananarivo (Avaradoha, Besarety, Soavinandriana) et une zone rurale comprenant six quartiers district de Moramanga à 115km d'Antananarivo (Ambohimadera, Ambohitranjavidy, Moramanga ville, Tanambao, Tsarahonenana et Tsaralalana). La population dans les quartiers de l'étude était d'environ 14 mille personnes à Antananarivo et 17 milles à Moramanga. Dans chacune de ces zones, environ 4 mille femmes étaient en âge de procréer. Ces quartiers étaient de niveaux sociodémographiques variés, mais globalement défavorisés.

Le Sénégal est un pays à revenu intermédiaire bas, avec une population de 16 296 364 et un PIB de 16 millions en 2019 (2,19)(Figure 3A). En 2018, l'espérance de vie à la naissance était de 68 ans et le taux de fertilité de 4.6 enfants par femme (2). Au Sénégal, la zone d'étude comprenait une zone urbaine dans le département de Guédiawaye de la région de Dakar (quartiers de la commune de Wakhinane Nimzatt) et une zone rurale dans le département de Foundiougne de la région de Fatick à 150km de Dakar (quartiers de la commune de Sokone). La population dans les quartiers de l'étude était d'environ 20 mille personnes à Guédiawaye et 15 mille à Fatick. Les quartiers choisis étaient globalement homogènes et plutôt défavorisés.

Les trois pays choisis, situés sur deux continents, ont permis de couvrir un éventail varié de situations sanitaires et culturelles. De plus, un institut pasteur était présent dans chacun de ces pays,

permettant la faisabilité de ce projet. Enfin, chaque pays a bénéficié d'un support financier qui lui était propre, expliquant notamment les différences de temps de suivi entre les pays.

3.1.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de BIRDY1 et BIRDY2 était d'estimer l'incidence des infections bactériennes néonatales résistantes aux antibiotiques.

Les objectifs secondaires des cohortes de BIRDY1 et BIRDY2 étaient de mieux caractériser l'étiologie bactérienne des infections sévères néonatales dans les pays à faible revenu, étudier la transmission verticale des bactéries multirésistantes et analyser les conséquences médicales et économiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Dans BIRDY2, un des objectifs secondaires était d'évaluer la prévalence, les facteurs de risque et les conséquences de la prématurité sur le risque de mortalité, de morbidité infectieuse et sur le développement psychomoteur chez l'enfant.

3.1.3. Recrutement, inclusion et suivi

Toutes les femmes enceintes résidentes de manière régulière dans une des zones d'études et qui n'envisageaient pas de déménager hors de la zone d'étude pendant la période de suivi du nouveau-né étaient éligibles à l'inclusion. Ces femmes étaient identifiées avec l'aide des agents communautaires et informées de l'existence du projet. Si elles donnaient leur accord pour participer à l'étude, elles remplissaient un questionnaire d'inclusion après signature du consentement éclairé. Afin de ne pas manquer d'accouchement, les moniteurs d'étude clinique se renseignaient sur la survenue des accouchements auprès des structures de santé partenaire, des matrones collaborant avec l'étude et des relais communautaires. De plus, aux alentours de la période d'accouchement, une surveillance régulière des mères était mise en place au moyen d'envoi de message sur le téléphone portable (SMS) ou d'appel téléphonique afin de manquer le moins d'évènements possible. Les nouveau-nés pouvaient également être inclus à la naissance même si leur mère n'était pas incluse. Cette situation était minimisée au maximum en favorisant une inclusion préalable de la mère. Par ailleurs, afin de s'assurer de l'exhaustivité du recrutement des enfants, les données étaient confrontées à un registre des naissances officiel lorsque cela était possible.

Le suivi de l'enfant était à la fois passif et actif. Afin de minimiser le nombre d'infections non identifiées et non caractérisées, le suivi des enfants reposait sur des visites programmées à intervalle régulier réalisées par le moniteur d'étude clinique (surveillance active). Le rythme des visites systématiques variait avec l'âge de l'enfant avec deux visites dans la première semaine de vie, puis une visite par semaine durant le premier mois de vie (Figure 6). Les visites programmées de l'enfant étaient semblables entre BIRDY1 et BIRDY2 jusqu'aux trois mois, puis différaient par leur calendrier et le type de données recueillies au-delà de cette période. La durée totale du suivi différait selon les pays et les sites, dû aux différentes sources de financements.

Si l'enfant présentait un critère clinique d'infection à la naissance ou au cours du suivi, le moniteur d'étude clinique le referait alors vers une structure de santé partenaire pour une évaluation médicale. De plus, durant toute la période de suivi, la famille pouvait directement se rendre à la consultation médicale dans un hôpital, ou un centre de santé primaire partenaire ou appeler le moniteur d'étude. Ces consultations médicales étaient également renseignées dans l'étude, car elles avaient lieu dans des structures de santé partenaire où les soins étaient fournis gratuitement pour les mères incluses et leur enfant (surveillance passive).

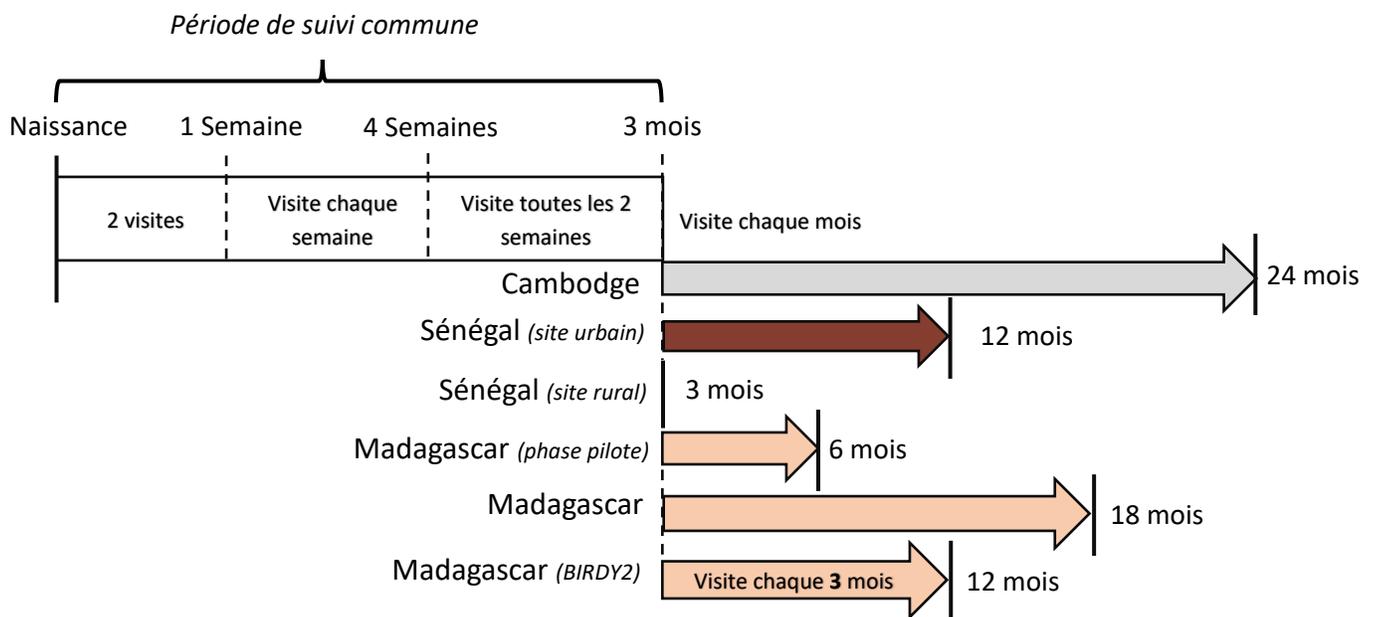


Figure 6 : Calendrier des visites programmées

Lors des évaluations médicales en centre de santé, les questionnaires étaient remplis par le médecin-examineur et le moniteur d'étude s'assurait de l'exhaustivité des informations recueillies. Au besoin, il complétait avec l'aide du médecin les informations manquantes. Si l'enfant était hospitalisé directement ou à la suite d'une évaluation médicale, un questionnaire évaluant l'état de santé de l'enfant à 48h après son admission était complété.

3.1.4. BIRDY2 : suivi spécifique des femmes enceintes

Dans le cadre de BIRDY2, les mères étaient suivies à partir du premier trimestre de grossesse. À l'issue de la première consultation prénatale, des nouvelles consultations prénatales étaient programmées jusqu'à l'accouchement au minimum une fois par trimestre de manière systématique, soit 3 visites prénatales au total. Lors de ces consultations, le poids, la taille, la tension artérielle et la température axillaire étaient mesurées et la recherche de glycosurie à la bandelette urinaire pour dépister le diabète gestationnel était effectuée en cas d'antécédent de diabète gestationnel ou de surpoids. Toutes infections locales ou générales étaient recherchées. De plus, trois échographies étaient réalisées : la première entre 22SA et 26SA, la seconde entre 32SA et 36SA et la troisième après 36SA. La première échographie, la plus précoce possible, permettait de dater la grossesse par mesure échographique. Les deux échographies suivantes permettaient de mesurer la croissance de l'enfant afin de détecter un éventuel retard de croissance intra-utérin et d'évaluer le volume du liquide amniotique.

3.2. Recueil et traitement des données

3.2.1. Protocole de recueil

Lors de l'inclusion de la mère et de l'enfant, ainsi que pour toutes les visites systématiques, le moniteur d'étude clinique remplissait les questionnaires papier correspondants. Dans le cas des évaluations médicales en centre de santé ou à l'hôpital, le professionnel de santé remplissait le questionnaire avec l'aide du moniteur d'étude clinique. Ces questionnaires étaient confidentiels et ne mentionnaient que l'identifiant unique attribué au couple mère-enfant.

Chaque moniteur d'étude clinique saisissait ensuite les données de ces questionnaires papier sur des questionnaires en ligne (e-CRF). Une tierce personne vérifiait la concordance des questionnaires papier et des e-CRFs afin d'identifier et de corriger les potentielles erreurs de saisie. Les données manquantes et les incohérences dans les données étaient ensuite identifiées et corrigées. Si possible, la mère ou le clinicien était contacté par téléphone afin de récupérer les données manquantes ou corriger les incohérences dans un délai le plus bref possible.

3.2.2. Type de données recueillies

À l'inclusion, les données recueillies étaient les données sociodémographiques (l'âge de la mère, lieu de résidence, niveau de scolarisation, type de latrines, électricité...), les antécédents médicaux et obstétricaux de la mère (nombre d'avortement, parité, gestité...) et l'anamnèse de la grossesse actuelle (nombre de consultations, prise de fer, folate ou autres médicaments). De plus, un examen clinique était réalisé afin de renseigner le poids, la taille, le périmètre brachial et la température de la mère à la visite.

À l'accouchement, les informations récoltées étaient l'historique de fin de grossesse et le déroulement de l'accouchement (date, césarienne, accouchement dystocique...). De plus, des données étaient recueillies à propos de l'enfant (sexe, gémellité, absence de cri à la naissance...), des mesures anthropométriques étaient réalisées (poids, taille, périmètre crânien et périmètre brachial) ainsi que des tests permettant d'évaluer rapidement l'état de santé de l'enfant et son âge gestationnel avec le score APGAR et le score de Ballard. Le score de Ballard est un examen clinique non invasif du nouveau-né évaluant des critères de maturité physiques et neurologiques permettant d'estimer l'âge gestationnel (la grille d'évaluation est disponible en Annexe 1). De plus, les différents symptômes et signes cliniques de l'enfant étaient rapportés.

Lors des visites programmées, les données collectées étaient les mesures anthropométriques, le statut vaccinal, le type d'allaitement et les différents signes cliniques évocateurs d'infection que pouvait présenter le bébé à la visite.

Lors d'une évaluation médicale en centre de santé, les données récoltées étaient : la température, les différents signes cliniques présentés par l'enfant, le diagnostic du praticien, les prélèvements effectués et le traitement reçu. Lors d'une hospitalisation, la durée de l'hospitalisation était également mentionnée.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude, les raisons de la non-poursuite du suivi (perdu de vue, déménagement, décès, refus secondaire...) étaient renseignées. En cas de décès dans une structure de santé, les données sur les circonstances et les causes possibles étaient recueillies auprès des professionnels de santé. En cas de décès en dehors d'une structure de santé, une autopsie verbale était réalisée.

3.2.3. Organisation générale de BIRDY1 et BIRDY2

La phase pilote de BIRDY1 a eu lieu de 2012 à 2014 à Madagascar avec un temps de suivi de 6 mois afin de valider la faisabilité du programme et l'acceptabilité des familles. À la suite de cette phase, la phase complète de l'étude a été mise en place. Les inclusions ont eu lieu entre 2014 et 2016 au Cambodge et à Madagascar et entre 2014 et 2018 au Sénégal. Enfin, les inclusions dans BIRDY2 ont eu lieu à Madagascar entre 2018 et 2020.

Au total, 4436 mères ont été incluses, dont 815 au Cambodge, 2885 à Madagascar (dont 620 dans BIRDY2) et 736 au Sénégal. Cela a conduit à l'inclusion à la naissance de 804 enfants au Cambodge, 2670 à Madagascar et 749 au Sénégal. Parmi eux, 75,3% ont effectué leur suivi en totalité. Les raisons d'arrêt prématuré du suivi étaient le déménagement de la famille (n=409), le fait d'être perdu de vue (n=276), le refus secondaire des parents (n=235) et le décès de l'enfant (n=99).

4. Mon implication dans le projet BIRDY2

Durant mon travail de thèse, j'ai également participé à la mise en place de la cohorte BIRDY2. En amont du lancement du projet, j'ai été impliquée dans la relecture des questionnaires et le choix des procédures de vérification pour le data management de chaque variable. À partir du lancement du projet (décembre 2018), j'ai participé à sa coordination. Ce travail était mené à la fois à distance (par mail et réunion téléphonique) et en présentiel sur les sites d'études. Au cours de mes trois années de thèse, j'ai pu réaliser quatre missions

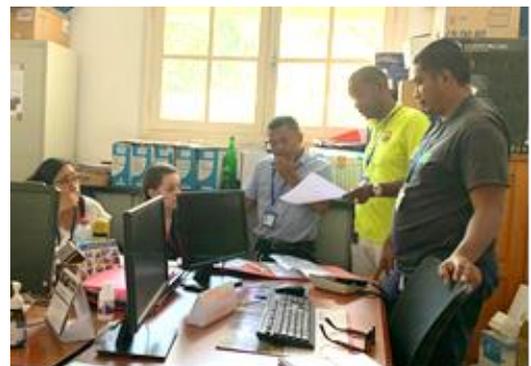


Figure 7: Réunion de coordination de BIRDY2 à Antananarivo (Madagascar)

sur le terrain en janvier, mai, septembre et décembre 2019. Des missions étaient également prévues en mars, juin, septembre et décembre 2020, mais n'ont pas pu être réalisées en raison des conditions sanitaires internationales liées à la pandémie de SARS-COV-2.

Ces missions avaient pour objectif la coordination des équipes de terrain, à la fois sur le site rural et sur le site urbain. Des points avec les équipes étaient réalisés, pendant lesquels étaient abordés l'avancement des inclusions et du suivi, l'organisation générale du recueil de données et les problèmes techniques potentiellement rencontrés (7). En collaboration avec l'équipe locale, j'ai également participé à la mise en place et à l'amélioration d'outils de gestion de projets. De plus, des vérifications de la conformité au protocole du recueil de données étaient réalisées lors de visites sur le terrain. Des visites de courtoisie étaient également menées auprès des collaborateurs et des représentants des bailleurs de fonds.

Deux de ces missions, en janvier et décembre 2019, ont été réalisées avec le Dr Bich-Tram Huynh et Delphine Hivernaud. Delphine Hivernaud, sage-femme échographe à l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants malade à Paris était la référente en échographie de l'étude BIRDY2. Grâce à son expertise, nous avons pu organiser des ateliers de travail avec les échographistes malgaches sur chacun des sites afin de participer au renforcement de leurs compétences



Figure 8 : Formation pour le renforcement des compétences des partenaires échographistes

(Figure 8). Nous avons élaboré une grille standardisée de critères de qualité ce qui a permis de réaliser un contrôle aléatoire de 10% des images chez 8 des 11 échographistes (5/6 à Antananarivo et 3/5 à Moramanga) collaborant avec le projet BIRDY2. Cela correspond à la relecture de 811 images échographiques. Ces résultats ont permis de guider les ateliers de renforcement de capacités des échographistes locaux et de s'assurer de la fiabilité des données recueillies.

Chapitre 2 : Mortalité prénatale et néonatale dans les pays à revenus faible et modéré

1. Introduction

1.1. *Mortinatalité et mortalité néonatale dans les pays à revenu faible et modéré*

La mortinatalité est définie comme la mortalité survenant avant la naissance (période prénatale). La mortalité néonatale est la mortalité survenant de la naissance à l'âge de 28 jours. La mortalité périnatale est définie comme une mortinaissance intrapartum ou un décès dans les 7 premiers jours de vie.

Si des progrès remarquables ont été réalisés depuis les années 2000 pour la mortalité des enfants de moins de cinq ans avec une réduction de plus de 50%, la diminution de la mortalité observée pendant la période prénatale et néonatale a connu une baisse plus lente autour de 35% (20–22). Les décès néonataux représentent à eux seuls 44% de tous les décès de moins de 5 ans, le jour de l'accouchement étant le plus à risque (22,23). En 2019, le taux de mortinatalité dans le monde était de 14 pour 1000 naissances totales et le taux de mortalité néonatale de 17 pour 1000 naissances vivantes (20). Le moment du travail et de l'accouchement est particulièrement critique, puisque c'est pendant cette période que surviendrait la moitié des mortinaissances totales et plus d'un tiers des morts néonatales (12,21).

La très grande majorité des mortinaissances et des décès surviennent en PRFM. Malgré une baisse significative au début des années 2000, la mortalité périnatale semble se stabiliser à un niveau élevé, et les enfants de ces pays continuent d'avoir des chances de survie parmi les plus faibles au monde (20). Plus de la moitié des mortinaissances dans le monde surviennent dans des familles rurales en Asie du Sud et en Afrique subsaharienne (12). Alors qu'en 2019, les pays à revenu élevé affichaient un taux de 3 mortinaissances pour 1 000 naissances totales, ce taux était 7 fois plus élevé dans les pays à faible revenu (20). Le même constat est fait pour la mortalité néonatale, avec un taux de 27 pour 1 000 naissances vivantes dans les pays à revenus faibles alors qu'il est de 3 pour 1000 dans les pays à revenu élevé (20).

Dans les pays de notre étude, les dernières enquêtes démographiques ont été menées en 2008 à Madagascar, en 2014 au Cambodge et en 2018 au Sénégal. Les incidences de mortinatalité rapportées étaient de 14 pour 1000 naissances totales à Madagascar, 6 pour 1000 au Cambodge et 18 pour 1000 au Sénégal (24–26). La mortalité néonatale était respectivement de 24 pour 1000 naissances vivantes à Madagascar, 18 pour 1000 au Cambodge et 23 pour 1000 au Sénégal (24–26).

Les causes de mortalité néonatale incluraient les complications liées à la prématurée (35%) ou à un accouchement difficile (22%), et les infections telles que la septicémie, la méningite et la pneumonie (22%)(3).

Les causes des mortinaissances ne sont pas toujours bien documentées. Elles sont le plus souvent identifiées dans les pays à revenus élevés tandis qu'elles restent mal connues dans les PRFM, en particulier pour les événements survenant en dehors des établissements de santé (23). Dans ces pays, une proportion importante de naissances aurait lieu à domicile sans intervention d'un soignant. Malgré le peu de données dans ces contextes, les causes de la mortinatalité pourraient notamment inclure les maladies congénitales (4%), les infections touchant le fœtus (5%), les retards de croissance fœtale ou l'insuffisance placentaire (1%)(12). De plus, 29% de mortinaissances feraient suite à un accouchement avec complications, conduisant par exemple à une asphyxie du nourrisson, et 14% des mortinaissances surviendraient pour des grossesses de plus de 42 semaines (12,23). Dans plus des trois quarts des cas, les mortinaissances seraient associées à des conditions maternelles telles que l'hypertension (19%), les infections maternelles comme la syphilis (3%), la chorioamniotite (2%), le diabète (1%) ou des hémorragies antepartum (17%)(12).

Dans les PRFM, les mortinaissances et les décès néonataux ne sont souvent pas déclarés. En effet, de nombreux pays ne disposent pas d'un système de déclaration des statistiques de l'état civil. Lorsqu'ils en disposent, seuls deux tiers des nouveau-nés obtiennent un certificat de naissance et moins de 5% des décès seraient enregistrés (21,23). Lorsque les décès sont enregistrés, les mortinaissances ne sont généralement pas incluses, ou seulement partiellement incluses. En effet, les mortinaissances sont généralement sous-déclarées, notamment la mortinatalité antepartum survenant à des stades plus précoces de la grossesse (27).

Lorsque les données sont collectées, les mortinaissances et les décès néonataux précoces sont souvent combinés et présentés comme "mortalité périnatale". Cette combinaison ne permet pas de distinguer précisément le moment de survenue de ces événements et ainsi de dissocier les facteurs de risque propres à chaque événement. De plus, l'identification des mortinaissances antepartum (décès avant le début du travail) et intrapartum (décès après le début du travail et avant la naissance) nécessite la confirmation de la présence d'un rythme cardiaque fœtal au début du travail. Les examens les plus fiables pour réaliser

cette confirmation est le monitoring et l'échographie, mais ces techniques ne sont pas toujours disponibles dans les PRFM (23). Alors que la définition de la mortinatalité recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est un bébé né sans signes de vie après 28 semaines d'aménorrhées (SA)(28), de nombreux pays utilisent un seuil de 22SA ou des limites minimums de poids de naissance lorsque la datation de l'âge gestationnel n'est pas fiable ou est indisponible (27). Cette hétérogénéité entre les pays pour définir la mortinatalité rend les comparaisons difficiles (27).

Il est donc nécessaire d'améliorer la disponibilité de données scientifiques, notamment des données recueillies au niveau communautaire, afin de quantifier les mortinaissances et les décès néonataux selon une classification standardisée, et d'identifier les facteurs de risque associés pour orienter correctement les futures interventions de santé publique.

1.2. Objectifs de cette étude

Les objectifs de cette étude étaient d'estimer la mortinatalité et la mortalité néonatale en prenant en compte les décès survenant dans et hors des structures de santé dans trois PRFM (Cambodge, Madagascar et Sénégal), et d'identifier les facteurs de risque associés.

2. Méthode

2.1. Étude et données

Les données utilisées dans cette partie étaient les données de la cohorte BIRDY1 et BIRDY2 à Madagascar, au Cambodge et au Sénégal entre 2012 et 2021.

Pour rappel, dans la cohorte BIRDY1, les agents communautaires identifiaient de manière exhaustive les femmes enceintes dans la zone géographique d'étude au cours du troisième trimestre de leur grossesse afin de leur proposer d'être incluse dans l'étude. Dans BIRDY2 (2019-2021, Madagascar), les mères étaient incluses si possible durant leur premier trimestre de grossesse. Pour ces femmes, trois visites prénatales (une par trimestre) avec un agent de santé étaient programmées. De plus, trois échographies étaient réalisées, programmées à un intervalle minimum d'un mois entre chacune d'elles. Ce protocole permettait de dater précisément la grossesse pour les femmes incluses dans BIRDY2, de documenter la mortinatalité entre 22SA et 28SA (selon la définition précoce de la mortinatalité). De plus, cela permettait d'obtenir les caractéristiques biométriques de la grossesse grâce à l'échographie, qui sont des informations rares dans les études mises en œuvre dans les PRFM. L'échographie permettait l'estimation de l'âge gestationnel, l'évaluation du développement et du positionnement fœtal ainsi que la détection des anomalies de volume de liquide amniotique. La méthode de collecte des données à l'inclusion et le suivi des nourrissons étaient identiques à celui utilisé dans BIRDY1.

Pour BIRDY1 et BIRDY2, les nouveau-nés ont été ensuite suivis par des visites régulières à domicile avec le moniteur d'étude clinique. Si l'enfant présentait un évènement de santé indésirable, une évaluation médicale était effectuée dans un établissement de santé partenaire (hôpital ou centres de santé primaire). Tous les diagnostics posés et les traitements reçus étaient enregistrés.

Lorsqu'un décès survenait, toutes les informations relatives aux signes cliniques, au diagnostic, au traitement reçu et au parcours de soins étaient recueillies. Si ce décès survenait en centre de santé, le diagnostic, les données cliniques et les circonstances de décès, les examens complémentaires éventuels étaient collectés. Lorsque ces décès survenaient en dehors d'une structure de santé, des autopsies verbales étaient réalisées auprès des parents. Elles étaient menées au moyen d'un questionnaire standardisé issus des recommandations OMS (Annexe 2) pour collecter les symptômes et conditions avant

le décès afin de déterminer les causes probables du décès. Les entretiens avaient lieu dans un délai permettant à la fois le respect de la période de deuil et la minimisation du biais de mémorisation.

Les évènements d'intérêts étaient la mortinatalité et la mortalité néonatale précoce, tardive et étendue. Les définitions utilisées étaient celles recommandées par les directives de l'OMS (12)(Figure 9). Nous avons utilisé la définition de la mortinatalité à des fins de comparaison internationale et l'avons définie comme un décès survenu après 28 SA et avant la naissance. La mortinatalité précoce a été définie comme une mortinatalité survenue entre 22 SA et 28 SA. Elle a été évaluée avec les données de BIRDY2 uniquement. Les mortinaissances ont été classées comme "antepartum" si elles survenaient avant le début du travail et comme "intrapartum" si elles survenaient après le début du travail et avant la naissance.

Un décès néonatal a été défini comme un décès survenant dans les 28 jours suivant la naissance. Cette période a été divisée en deux catégories : décès néonatal précoce (0 à 7 jours) et décès néonatal tardif (8 à 28 jours). Les décès de nourrissons au cours de la période néonatale étendue étaient définis comme des décès survenus entre 29 jours et deux mois. Les détails sur les circonstances de survenue des mortinaissances étaient disponibles pour Madagascar et pour le Cambodge, et les détails sur les décès néonataux étaient disponibles dans les trois pays.

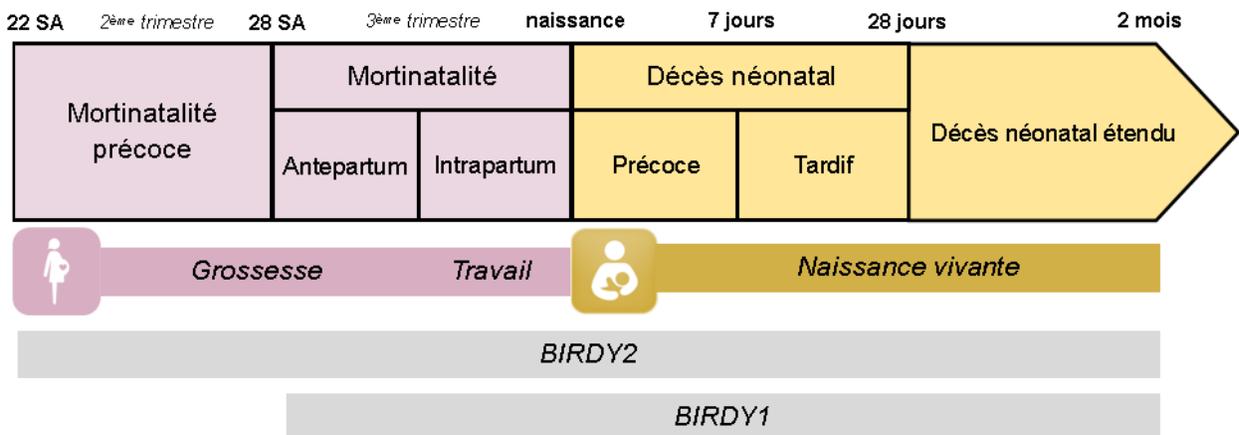


Figure 9: Définitions de la mortinatalité et de la mortalité néonatale utilisées dans BIRDY, en accord avec les recommandations internationales

Les données utilisées pour investiguer les facteurs de risque de mortinatalité étaient les caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion, les antécédents d'enfant mort-né rapportés par la mère et les spécificités de la grossesse déterminées lors de consultation prénatale (BIRDY1 et BIRDY2) et lors des échographies (BIRDY2). Les antécédents de mortinatalité ou d'enfant décédé étaient rapportés par la mère, sans confirmation clinique sur le moment de survenue de l'évènement. La prématurité était estimée dans BIRDY2 uniquement grâce à l'âge gestationnel estimé à la première échographie, avec un seuil à 37SA. La présentation du fœtus prise en compte était celle à la dernière échographie. Un hydramnios ou oligohydramnios était considéré comme une grossesse avec un volume de fluide amniotique anormal. Afin de prendre en compte le rôle d'une grossesse chez une mère « âgée » sur le risque de mortinaissance, l'âge de la mère a été scindé en deux catégories en prenant comme valeur seuil le 3^{ème} quartile de l'échantillon.

Pour l'analyse de facteurs de risque de mortalité néonatale précoce (0-7 jour), les données précédemment citées et les données liées aux caractéristiques de l'accouchement ont été utilisées. Le personnel de santé à l'accouchement était considéré comme qualifié s'il s'agissait d'un médecin ou d'une sage-femme. Un accouchement en structure de santé était défini comme tel s'il se déroulait à l'hôpital, dans une clinique ou une maternité. Un enfant était considéré comme ayant un petit poids à la naissance si celui-ci était inférieur strict à 2500g. Afin de prendre en compte le rôle d'une grossesse chez une mère « jeune » sur le risque de mortalité néonatale, l'âge de la mère a été scindé en deux catégories en prenant comme valeur seuil le 1^{er} quartile de l'échantillon.

Enfin, pour identifier les facteurs de risque de décès entre 7 jours et 2 mois, nous avons également considéré comme facteur de risque la survenue d'évènements de santé pendant la première semaine de vie sur le risque infectieux au-delà de cette période. Les évènements de santé considérés étaient la survenue d'ictère, de fièvre, d'une hospitalisation ou la prescription d'une antibiothérapie entre 0 et 7 jours, ainsi qu'une perte de poids supérieur à 10% au cours des 3 premiers jours de vie. Le type d'alimentation du nourrisson à une semaine (poursuite de l'allaitement exclusif vs non-allaité/allaitement non exclusif) était également pris en compte.

2.2. Analyses statistiques

Pour réaliser ces analyses, les bases de données de BIRDY1 et BIRDY2 ont été recodées et fusionnées. Les données d'autopsie verbale (format texte) ont été recodées en variable catégorielle binaire (oui/non) grâce à des procédures de « text mining ». Une vérification manuelle a été faite afin de s'assurer que toutes les informations disponibles dans l'autopsie verbale pouvaient également être retrouvées dans la base de données. En effet, pour certains enfants décédés juste après la naissance, des informations pouvaient être manquantes dans les questionnaires alors qu'elles étaient disponibles dans les autopsies verbales.

Les résultats ont été exprimés en nombre (fréquence), en moyenne [écart type] ou en médiane [écart interquartile] pour les variables à distribution non normale. Pour les analyses descriptives, les proportions ont été comparées à l'aide des tests du chi-2, les moyennes à l'aide du test de Student et les médianes par le test de Kruskal-Wallis. La probabilité de survie dans le temps a été obtenue avec une courbe de Kaplan Meier. Les incidences de mortinatalité et de mortalité néonatale ont été calculées, ainsi que leurs intervalles de confiance correspondants. Les mesures d'association données ont été présentées sous la forme d'un odds ratio ajusté (OR), d'un intervalle de confiance à 95 % (IC) et d'une p-valeur. Une p-valeur en dessous du seuil de 0,05 a été considéré comme significative.

Afin d'identifier les facteurs de risque, les événements principaux étudiés étaient : les mortinaissances (à partir de 28SA, données de BIRDY1 et BIRDY2), les mortinaissances incluant les mortinaissances précoces (à partir de 22SA, données de BIRDY2), les décès néonataux précoces (0-7jours, données de BIRDY1 et BIRDY2) et les décès néonataux tardifs/étendus (8jours-2mois, données de BIRDY1 et BIRDY2). Les décès néonataux tardifs et étendus ont été combinés en raison du plus petit nombre d'évènements. Il a paru également pertinent d'identifier les facteurs de risques propres aux décès néonataux précoces. Une régression logistique univariée a été effectuée sur les co-variables d'intérêt. Celles dont la p-valeur était inférieur à 0,20 ont été incluses dans le modèle de régression logistique multivariée. Une sélection à pas-à-pas descendant a été effectuée pour obtenir un modèle parcimonieux.

Globalement, 1% des données sur les variables explicatives sélectionnées étaient manquantes et leurs profils de répartition ont été observés par des représentations graphiques (package naniar). Les données

manquantes n'avaient pas une répartition aléatoire (MNAR - Missing Not at Random), car les nourrissons décédés étaient plus susceptibles d'avoir des informations manquantes sur le sexe et le poids de naissance. Pour traiter ces données manquantes, nous avons procédé à une imputation multiple (package mice), largement reconnue comme la méthode standard pour traiter les données manquantes (29). Nous avons choisi le nombre d'imputations (m=63) conformément à la procédure décrite par Von Hippel (2018)(30). Les odds ratios ont été estimés dans chacun des ensembles de données imputées, puis combinés à l'aide des règles de Rubin (29,30).

3. Résultats

Entre 2012 et 2021, 4436 mères ont été incluses dans l'étude BIRDY1 et BIRDY2, 815 au Cambodge, 2885 à Madagascar et 736 au Sénégal (Figure 10).

L'âge moyen des mères était de 27,6 ans au Cambodge, 25,9 ans à Madagascar et 28,3 ans au Sénégal. Au Cambodge 41,2% des mères étaient primipares, 37,4% à Madagascar et 26,0% au Sénégal (Tableau 1). Au Cambodge, 2,7% des mères ont déclaré un antécédent de mortinaissance et 3,6% ont déclaré le décès d'au moins un de leurs enfants. Des proportions plus élevées ont été observées au Sénégal (respectivement 6,1% et 3,5%) et à Madagascar (respectivement 4,5% et 7,4%).

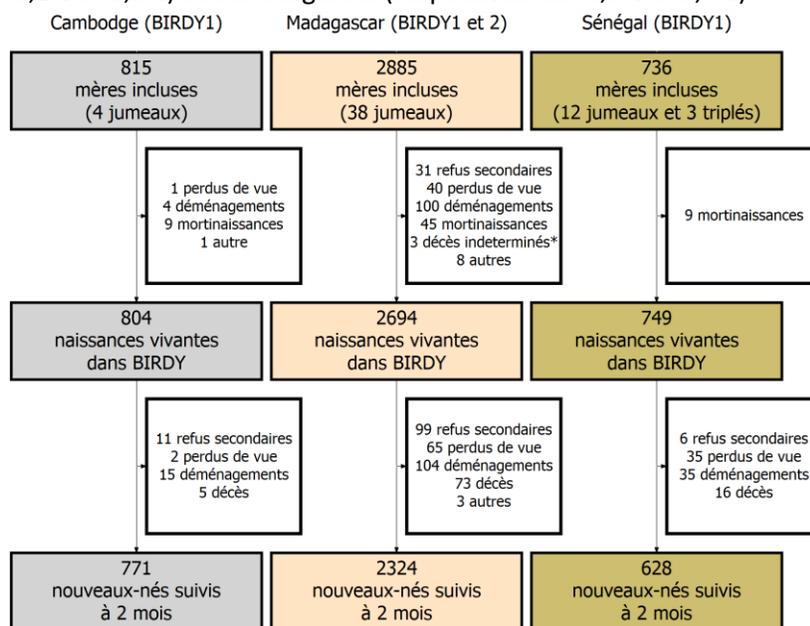


Figure 10: Diagramme de flux de la cohorte BIRDY1 et BIRDY2

*3 décès n'ont pas pu être discriminés entre intrapartum et décès néonatal précoce

Dans BIRDY1 et BIRDY2, 4334 nouveau-nés ont été inclus à la naissance, dont 804 nouveau-nés au Cambodge, 2694 nouveau-nés à Madagascar et 736 nouveau-nés au Sénégal. À Madagascar, les accouchements en dehors des structures de soins (41,8%) et/ou sans assistance médicale (28,4%) étaient fréquents, alors qu'ils ne représentaient qu'environ 1% des cas au Cambodge et au Sénégal. Le pourcentage d'accouchement par césarienne était variable entre les pays, concernant 12,4% des naissances vivantes au Cambodge, 10,1% à Madagascar et 3,4% au Sénégal. La proportion de naissances prématurées dans BIRDY2 était de 19,8% à Madagascar. La proportion d'oligohydramnios par échographie était de 5,7% et la proportion d'hydramnios de 3,3%. Globalement, 18% des femmes enceintes ont été recrutées avant 28SA et 67% avant 37SA (Figure 11).

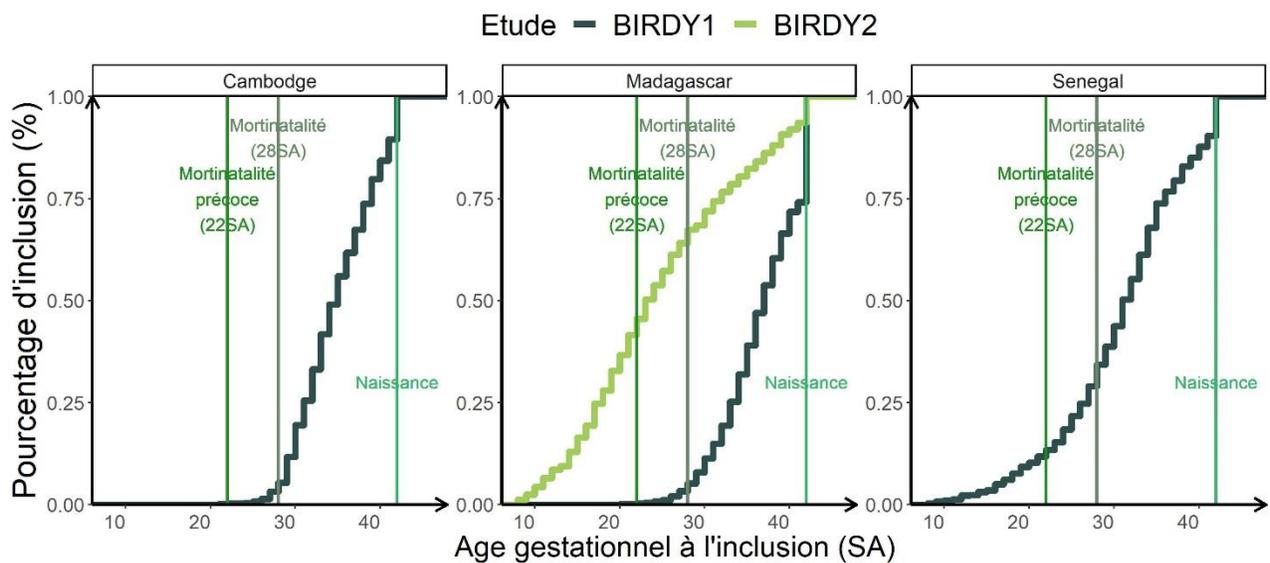


Figure 11: Âge gestationnel à l'inclusion dans les trois pays
n=4500 (dont 290 données manquantes), SA-Semaines d'aménorrhée

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion et à l'accouchement par pays (BIRDY-BIRDY2, 2012-2021)

Variables	Cambodge	Madagascar	Sénégal	p	NA
Caractéristiques des mères	n=815	n=2885	n=736		
Site (Urbain)	370 (45,4)	1208 (41,9)	441 (60,0)	<0,001	9
Niveau d'éducation (<Primaire)	370 (45,4)	2200 (76,3)	194 (26,4)	<0,001	9
Statut marital (En couple)	795 (97,5)	2735 (94,8)	680 (92,6)	<0,001	11
Sans emploi avec la grossesse	279 (34,2)	1907 (66,1)	535 (72,8)	<0,001	10
Foyer avec électricité	810 (99,5)	2193 (76,0)	713 (97,4)	<0,001	14
Accès à des latrines (extérieur)	405 (49,7)	2673 (92,7)	366 (50,1)	<0,001	16
Densité d'occupation (élevé)	193 (23,8)	461 (16,0)	38 (5,3)	<0,001	37
Fumeur (passif ou actif)	486 (59,6)	1316 (45,6)	178 (24,4)	<0,001	17
Âge mère (moyenne (écartype))	27,60 (5,45)	25,92 (6,47)	28,27 (6,48)	<0,001	10
Poids mère ¹ (moyenne (écartype))	49,89 (8,14)	52,22 (9,48)	63,72 (13,39)	<0,001	275
Primipare	336 (41,2)	1080 (37,4)	191 (26,0)	<0,001	11
Antécédent de mortinaissances	22 (2,7)	131 (4,5)	45 (6,1)	0,005	11
Antécédent de décès d'un enfant	29 (3,6)	214 (7,4)	26 (3,5)	<0,001	0
Nombre de consultations prénatales (<4)	131 (17,0)	588 (20,7)	131 (18,1)	0,035	114
Supplémentation en fer	782 (96,0)	2111 (73,3)	700 (95,8)	<0,001	17
Supplémentation en folate	766 (94,2)	2012 (70,2)	496 (70,5)	<0,001	59
Grossesse multiple	4 (0,5)	37 (1,3)	13 (1,8)	0,063	0
Caractéristiques du nouveau-né	n=804	n=2694	n=749		
Accouchement en structure de santé	789 (98,6)	1548 (58,2)	729 (98,4)	<0,001	40
Accouchement sans personnel qualifié	15 (1,9)	769 (28,6)	35 (4,7)	<0,001	12
Césarienne	99 (12,4)	271 (10,1)	25 (3,4)	<0,001	33
Fluide amniotique fétide	16 (2,1)	199 (7,7)	115 (18,1)	<0,001	241
Accouchement dystocique	36 (4,7)	242 (9,2)	14 (2,2)	<0,001	207
Genre (fille)	414 (52,1)	1307 (49,2)	368 (49,6)	0,363	54
Petit poids de naissance	75 (9,4)	382 (14,4)	107 (14,6)	0,001	70
Caractéristiques issues de la biométrie (BIRDY2 uniquement)		n=620			
Volume amniotique					67
Oligohydramnios		32 (5,7)			
Normal		503 (91,0)			
Hydramnios		18 (3,3)			
Présentation du fœtus					78
Céphalique		484 (89,3)			
Siège		43 (7,9)			
Transversale		15 (2,8)			
Accouchement prématuré		107 (19,8)			80

1- Estimation du poids de la mère avant la grossesse

NA- Nombre de données manquantes

3.1. Incidence, description des circonstances, causes rapportées et facteurs de risque

3.1.1. Mortinatalité

Parmi les 4436 grossesses (dont 55 grossesses multiples), 53 mortinaissances (BIRDY1 et BIRDY2) ont été documentées. L'estimation de l'incidence de la mortinatalité était de 11 pour 1000 naissances totales (IC95% [4-18]) au Cambodge, 15/1000 [8-16] à Madagascar et 12/1000 [4-20] au Sénégal. À Madagascar, 3 mortinaissances étaient associées à un décès maternel. Parmi les 613 mères incluses dans BIRDY2, 7 mortinaissances précoces ont été documentées (11/1000 [3-20]).

Au Cambodge et à Madagascar, 19 (43,2%) mortinaissances étaient antepartum, 17 (38,6%) intrapartum et 8 (18,2%) indéterminées (Figure 12A). Parmi tous les cas de mortinatalité, des détails sur les circonstances étaient disponibles pour 41,3% d'entre eux. Une macération fœtale a été signalée dans 6 cas (9,5%) et une hémorragie antepartum dans 4 cas (6,3%) (Figure 12B).

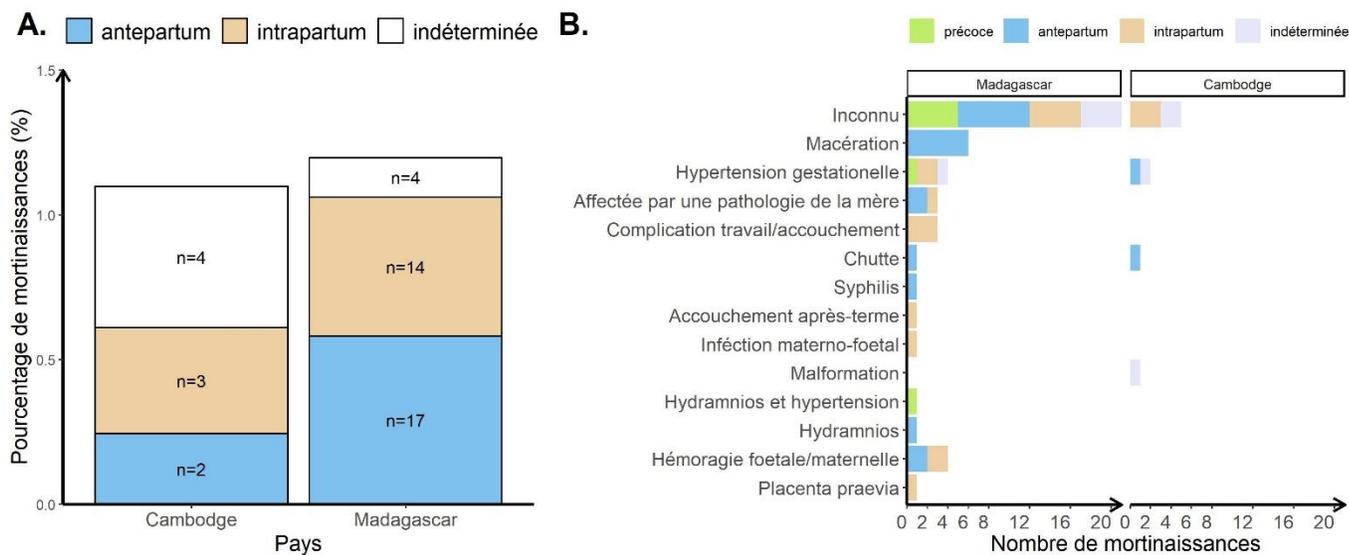


Figure 12 : Périodes et causes de mortinaissances au Cambodge et Madagascar

A. Pourcentage de mortinaissances parmi toutes les grossesses et période de survenue

B. Circonstances de mortinaissances et de mortinaissances précoces par période de survenue

3.1.2. Mortalité néonatale

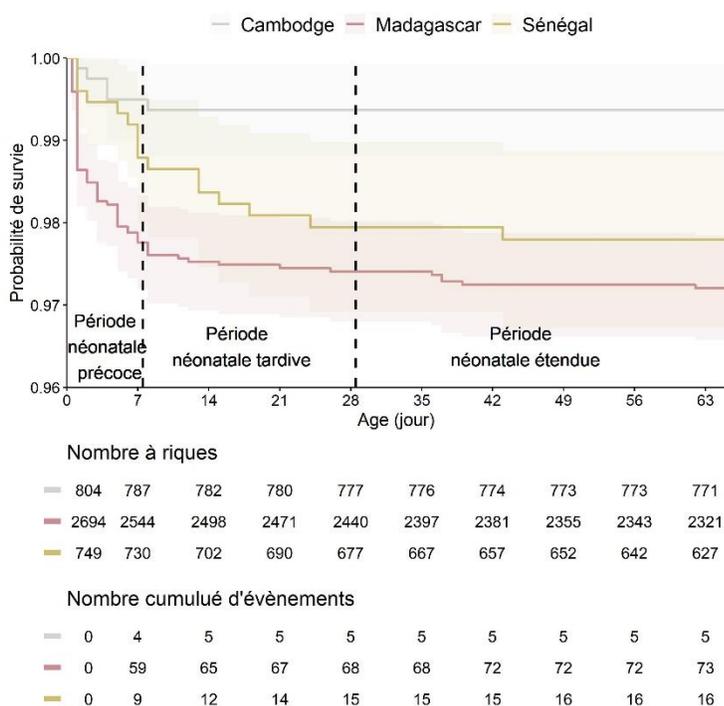


Figure 13 : Courbe de survie des enfants nés vivants à Madagascar, au Cambodge et au Sénégal

Parmi les 4247 enfants nés vivants dans BIRDY1 et BIRDY2, 94 sont décédés avant 2 mois de vie. Les taux de décès néonataux étaient de 6 pour 1000 naissances vivantes IC95%[1-12] au Cambodge, 25 pour 1000 [19-31] à Madagascar et 20 pour 1000 [10-30] au Sénégal. La majorité des décès sont survenus au cours de la période néonatale précoce (n=79, 83,1%) et particulièrement au cours du premier jour de vie (n=46, 48,4%) (Figure 13). Cinq décès ont eu lieu pendant la période néonatale étendue à Madagascar, un au Sénégal et aucun au Cambodge.

Les estimations de mortalité et de mortalité néonatale sont présentées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Incidence estimée de mortalité et mortalité néonatale par pays

	Cambodge	Madagascar	Sénégal
Mortalité précoce		11.4 [3.0-19.8]	
Mortalité	11.0 [3.9-18.2]	10.4 [6.7-14.2]	11.9 [4.2-19.6]
Mortalité néonatale précoce	5.0 [0.1-9.8]	21.9 [16.4-27.4]	12.0 [4.2-19.8]
Mortalité néonatale tardive	-	3.6 [1.2-5.9]	8.3 [1.7-15.0]
Mortalité néonatale étendue	-	2.1 [0.3-3.9]	-
Mortalité néonatale (0-28 jour)	6.2 [0.8-11.7]	25.2 [19.3-31.2]	20.0 [10.0-30.1]
Tout décès (0-2 mois)	6.2 [0.8-11.7]	27.1 [21.0-33.2]	21.4 [11.0-31.7]

Ces estimations se situent entre la valeur estimée dans les pays à revenu intermédiaire (tranche inférieure) et celle des pays à revenu intermédiaire (tranche supérieure)(Figure 14)(5). À Madagascar et au Sénégal, elles sont proches de celles estimées des pays à revenu faible et modéré (tranche inférieure). La mortalité néonatale au Cambodge, beaucoup plus faible, se situe proche de l'incidence estimée dans les pays à revenus intermédiaires (tranche supérieure).

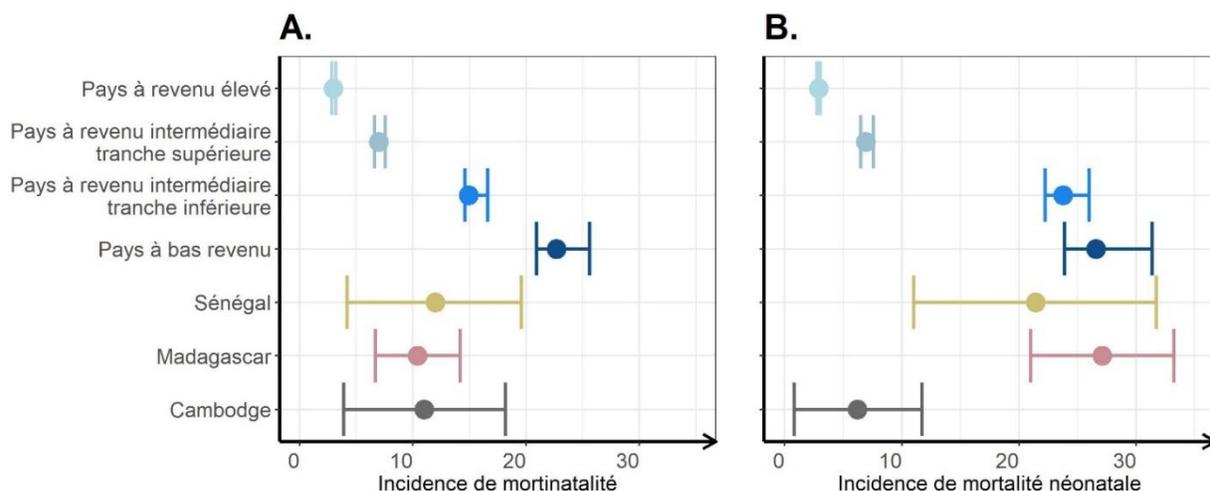


Figure 14: Mortinatalité et mortalité néonatale à Madagascar, au Cambodge et au Sénégal ainsi que dans les zones géographiques de la banque mondiale

A- Incidence de mortinatalité

B- Incidence de mortalité néonatale

D'après les données de "UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation, 2020" (5) pour les estimations par zones géographiques de la banque mondiale.

Alors que tous les décès survenus au Cambodge ont eu lieu dans des établissements de santé, 33,3% des décès à Madagascar et 12,5% au Sénégal sont survenus en dehors des structures de santé. Globalement, 55,3% des décès étaient associés à une complication à l'accouchement ou à la prématurité et 29,8% à des causes infectieuses. En ce qui concerne les décès néonataux précoces, les principales causes rapportées étaient les complications liées au travail ou à l'accouchement (ex. asphyxie obstétricale)(34,2%), la prématurité (25,3%) et les infections néonatales (20,3%)(Figure 15). Les principales causes de décès néonataux tardifs étaient l'infection néonatale (50%) et la prématurité (25%). Les causes de décès au cours de la période néonatale étendue comprenaient les infections des voies respiratoires inférieures (bronchiolite/pneumonie), la méningite, et la prématurité.

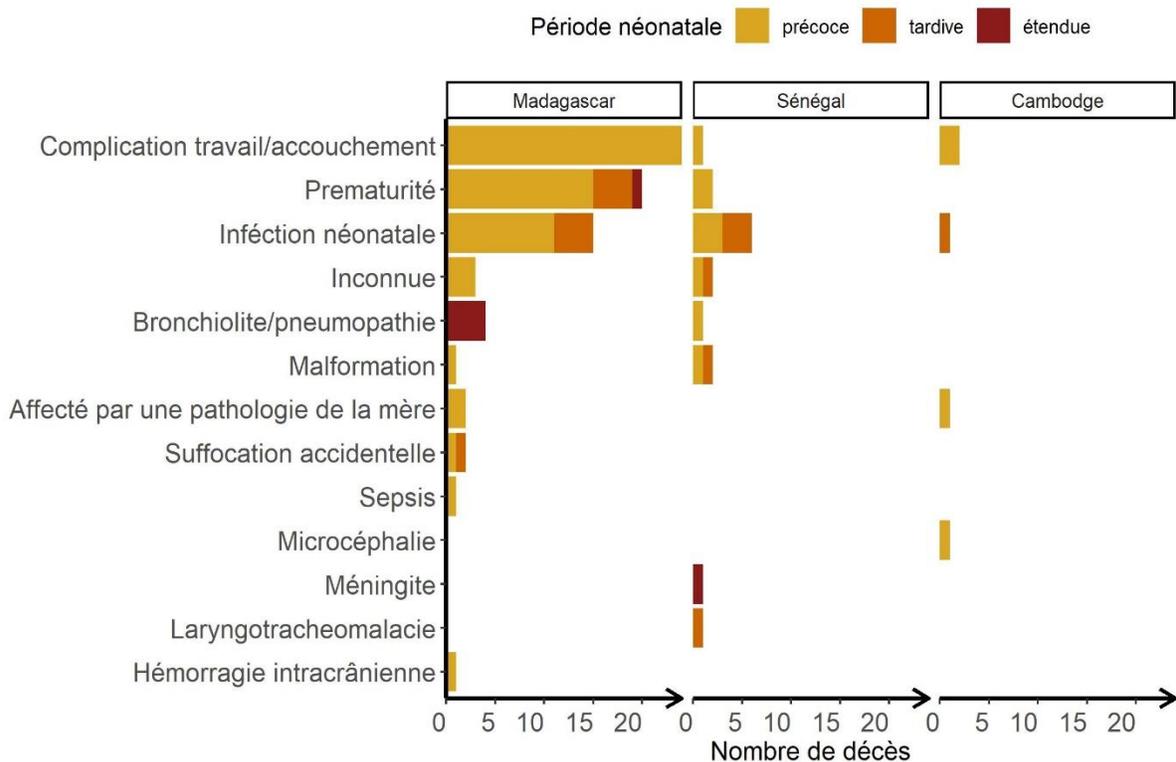


Figure 15: Cause de décès principal selon l'âge au décès et par pays

3.2. Facteurs de risque

- **Mortinaissance**

Les résultats des analyses logistiques univariées des facteurs de risque de mortinaissance à Madagascar et au Cambodge (BIRDY1 et BIRD2) sont présentés dans le Tableau 3 ci-dessous. Les variables statistiquement associées au risque de mortinaissances étaient un âge de la mère supérieur à 31 ans (OR brut=2,3 IC95%=[1,2-4,1]), un antécédent de mortinaissance (3,9 [1,6-9,3]) ou de décès d'un enfant (2,8 [1,2-6,3]) et une grossesse multiple (5,9 [2,3-15,4]).

Tableau 3: Facteurs de risques de mortinatalité à Madagascar et au Cambodge (analyse univariée)

	Vivants à la naissance	Mortinaissances ¹	OR IC95%	p-valeur
Effectif	3685	44		
Pays (Cambodge)	810 (22,0)	9 (20,5)	0,9 [0,4-1,9]	0,808
Site (urbain)	1571 (42,6)	20 (45,5)	1,1 [0,6-2,0]	0,707
Niveau d'éducation (<Primaire)	1122 (30,4)	19 (43,2)	1,7 [1,0-3,2]	0,072
Statut marital (En couple)	3514 (95,4)	43 (97,7)	2,1 [0,3-15,2]	0,470
Sans emploi avec la grossesse	2182 (59,2)	25 (56,8)	0,9 [0,5-1,7]	0,749
Foyer avec électricité	2986 (81,0)	36 (81,8)	1,0 [0,5-2,2]	0,932
Accès à des latrines (extérieur)	3065 (83,2)	37 (84,1)	1,1 [0,5-2,4]	0,872
Densité d'occupation (élevé) ²	660 (17,9)	7 (15,9)	0,9 [0,4-2,0]	0,732
Fumeur (passif ou actif)	1803 (48,9)	17 (38,6)	0,7 [0,4-1,2]	0,178
Âge mère >3eme quartile (31 ans)	865 (23,5)	18 (40,9)	2,3 [1,2-4,1]	0,009
Poids mère <1er quartile (50kg)	1708 (46,4)	17 (38,6)	0,7 [0,4-1,3]	0,227
Primipare	1415 (38,4)	15 (34,1)	0,8 [0,4-1,6]	0,560
Antécédent de mortinaissance	145 (3,9)	6 (13,6)	3,9 [1,6-9,3]	0,003
Antécédent de décès d'un enfant	235 (6,4)	7 (15,9)	2,8 [1,2-6,3]	0,015
Nombre de consultations prénatales (<4)	736 (20,0)	10 (22,7)	1,0 [0,5-2,2]	0,985
Supplémentation en fer	2880 (78,2)	36 (81,8)	1,3 [0,6-2,7]	0,565
Supplémentation en folate	2781 (75,5)	32 (72,7)	0,9 [0,4-1,7]	0,666
Grossesse multiple	78 (2,1)	5 (11,4)	5,9 [2,3-15,4]	<0,001

1- Mortinaissances (>28SA)

OR=Odd ratio brut

2- Plus de 4 personnes par chambre dans l'habitation

IC95% = Intervalle de confiance à 95%

Dans l'analyse de régression logistique multivariée ajustée sur le pays et le site, les facteurs associés à la mortinatalité au Cambodge et à Madagascar étaient un antécédent de mortinaissances (Odd Ratio ajusté=3,4 IC 95%=[1,4-8,3]), un âge maternel de plus de 31 ans (2,0 [1,1-3,7]) et une grossesse gémellaire (6,0 [2,3-15,9])(Figure 16).

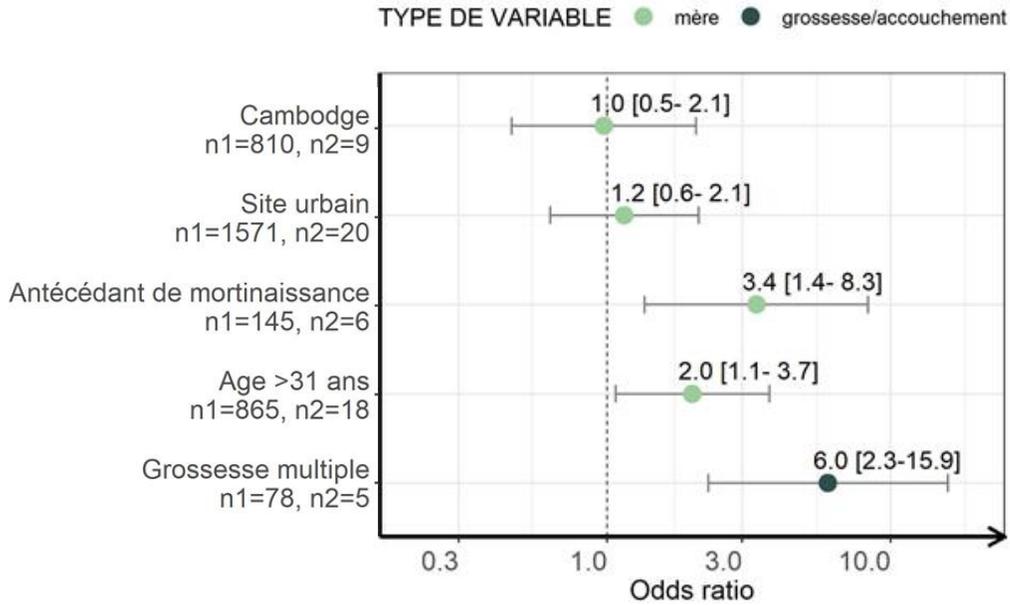


Figure 16: Facteurs de risques de mortinatalité à Madagascar et au Cambodge (analyse multivariée)
 Naissances vivantes= 3685, mort-nés=44
 n1 = nombre parmi les enfants vivants, n2 = nombre parmi les enfants décédés

Les analyses univariées sur les données de BIRDY2 à Madagascar ont permis de tester les variables recueillies grâce aux échographies et de prendre en compte les évènements de mortinaissance précoce (à partir de 22SA). Les facteurs de risques de mortinaissance (précoce ou non) identifiés étaient un antécédent de mortinaissance (5,0 [1,5-16,1]), un antécédent de décès d'un enfant (6,1 [2,1-17,5]), une présentation céphalique ou transversale du fœtus à la dernière échographie (3,4 [1,0-11,1]) et un volume de fluide amniotique anormal (5,1 [1,7-15,5]). Il n'a pas été possible de faire une analyse multivariée à cause du nombre insuffisant d'évènements (n=16).

Tableau 4: Facteurs de risques de mortinatalité (précoce ou non) dans BIRDY2 (analyse univariée)

	Vivants à la naissance	Mortinaissances ¹	OR IC95%	p-valeur
Effectif	604	16		
Site (urbain)	308 (51,0)	10 (62,5)	1,6 [0,6-4,5]	0,368
Niveau d'éducation (<Primaire)	119 (19,7)	3 (18,8)	0,9 [0,3-3,4]	0,925
Statut marital (En couple)	575 (95,2)	16 (100,0)	-	-
Sans emploi avec la grossesse	338 (56,0)	7 (43,8)	0,6 [0,2-1,7]	0,337
Foyer avec électricité	470 (77,8)	15 (93,8)	4,3 [0,6-32,7]	0,162
Accès à des latrines (extérieur)	558 (92,4)	16 (100,0)	-	-
Densité d'occupation (élevé) ²	88 (14,6)	3 (18,8)	1,3 [0,4- 4,8]	0,649
Fumeur (passif ou actif)	306 (50,7)	6 (37,5)	0,6 [0,2-1,6]	0,308
Âge mère >3 ^{ème} quartile (31 ans)	114 (18,9)	2 (12,5)	-	-
Poids mère <1 ^{er} quartile (50kg)	307 (50,8)	9 (56,2)	1,3 [0,5-3,7]	0,602
Primipare	235 (38,9)	5 (31,2)	0,7 [0,2-2,1]	0,537
Antécédent de mortinaissance	38 (6,3)	4 (25,0)	5,0 [1,5-16,1]	0,008
Antécédent de décès d'un enfant	54 (8,9)	6 (37,5)	6,1 [2,1-17,5]	0,001
Nombre de consultations prénatales (<4)	69 (11,4)	4 (25,0)	1,4 [0,3-6,2]	0,671
Supplémentation en fer	344 (57,0)	6 (37,5)	0,5 [0,2-1,3]	0,131
Supplémentation en folate	329 (54,5)	5 (31,2)	0,4 [0,1-1,1]	0,077
Grossesse multiple	14 (2,3)	0 (0,0)	-	-
Biométrie fœtale				
Présentation céphalique ou transversale	55 (9,3)	4 (25,0)	3,4 [1,0-11,1]	0,044
Hydramnios ou oligoamnios	51 (8,6)	5 (31,2)	5,1 [1,7-15,5]	0,004

1- Mortinaissance (>28SA)

OR=Odd ratio brut

2- Plus de 4 personnes par chambre dans l'habitation

IC95% = Intervalle de confiance à 95%

- **Mortalité néonatale précoce**

Les facteurs de risque de décès néonatal précoce (0-7 jours) ont été investigués sur les données de BIRDY1 et BIRDY2 dans les trois pays. Dans les analyses univariées, les facteurs de risque identifiés étaient le fait d'être une femme sans emploi avant la grossesse (2,0 [1,2-3,5]), d'être une mère âgée de moins de 21 ans (2,1 [1,3-3,4]), d'être primipare (2,4 [1,5-3,9]) et avoir eu un antécédent de mortinaissance (2,5 [1,1-5,5])(Tableau 5). Les enfants vivants dans un foyer avec l'électricité (0,5 [0,3-0,8]) et au Cambodge (0,2 [0,1-0,6]) avaient un risque plus faible de mort néonatale. De plus, les facteurs de risques de décès néonatal précoce comprenaient également les grossesses multiples (6,9 [3,4-13,9]), un accouchement non assisté par du personnel médical tels que sage-femme ou médecin (2,6 [1,6-4,4]), un accouchement dystocique (8,4 [5,1-13,9]) et un petit poids de naissance (6,1 [3,6-10,3]).

Dans l'analyse multivariée (ajustée sur le pays et le site), les facteurs de risque identifiés étaient les antécédents de mortinaissance (3,6 [1,4-9,0]), la primiparité (2,3 [1,4-4,0]), un accouchement dystocique

(7,1 [4,1-12,2]), un accouchement non assisté par du personnel médical (3,0 [1,7-5,4]) et un petit poids de naissance (3,6 [2,6-8,3])(Figure 17A).

Tableau 5: Facteurs de risques associés à la mortalité néonatale précoce au Cambodge, à Madagascar et au Sénégal (analyse univariée)

	Vivant à jour 8	Décès néonatal précoce	OR IC95%	p-valeur
Effectif	4175	72		
Pays (Cambodge)	740 (17,7)	9 (12,5)	0,2 [0,1-0,6]	0,004
(Sénégal)	2635 (63,1)	59 (81,9)	0,5 [0,3-1,1]	0,090
Site (urbain)	1892 (45,3)	30 (41,7)	0,9 [0,5-1,4]	0,538
Niveau d'éducation (<Primaire)	1589 (38,1)	25 (34,7)	0,9 [0,5-1,4]	0,563
Sans emploi avec la grossesse	2557 (61,2)	55 (76,4)	2,0 [1,2-3,5]	0,010
Foyer avec électricité	3520 (84,3)	51 (70,8)	0,5 [0,3-0,8]	0,003
Densité d'occupation (élevé) ¹	664 (15,9)	14 (19,4)	1,3 [0,7-2,3]	0,392
Fumeur (passif ou actif)	1865 (44,7)	27 (37,5)	0,7 [0,5-1,2]	0,225
Âge mère <1 ^{er} quartile (21 ans)	890 (21,3)	26 (36,1)	2,1 [1,3-3,4]	0,003
Primipare	1478 (35,4)	41 (56,9)	2,4 [1,5-3,9]	<0,001
Antécédent de mortinaissance	173 (4,1)	7 (9,7)	2,5 [1,1-5,5]	0,024
Antécédent de décès d'un enfant	244 (5,8)	5 (6,9)	1,2 [0,5-3,0]	0,694
Grossesse multiple	95 (2,3)	10 (13,9)	6,9 [3,4-13,9]	<0,001
Sexe (Garçon)	2096 (50,2)	41 (56,9)	1,4 [0,8-2,4]	0,203
Accouchement sans personnel médical	796 (19,1)	28 (38,9)	2,6 [1,6-4,4]	<0,001
Accouchement en structure de santé	3032 (72,6)	47 (65,3)	0,7 [0,4-1,2]	0,242
Antibiotique per-partum	530 (12,7)	10 (13,9)	1,3 [0,7-2,6]	0,424
Césarienne	388 (9,3)	9 (12,5)	1,5 [0,7-3,0]	0,272
Liquide amniotique fétide	336 (8,0)	9 (12,5)	1,6 [0,8-3,3]	0,216
Accouchement dystocique	279 (6,7)	26 (36,1)	8,4 [5,1-13,9]	<0,001
Petit poids de naissance (<2500g)	547 (13,1)	33 (45,8)	6,1 [3,6-10,3]	<0,001

1- Plus de 4 personnes par chambre dans l'habitation

OR=Odd ratio brut

IC95% = Intervalle de confiance à 95%

- **Mortalité néonatale tardive/étendue**

Les facteurs de risque de décès néonatal tardif/étendu (8 jours-2 mois) ont été recherchés sur les données de BIRDY1 et BIRDY2 à Madagascar et au Sénégal. Le Cambodge a été exclu de cette analyse à cause du nombre faible d'évènement pendant cette période (n=1). Dans les analyses univariées, les facteurs de risque identifiés étaient une grossesse multiple (15,3 [5,8-40,5]), un petit poids de naissance (11,2 [4,5-27,9]) et une perte de poids supérieure à 10% dans les trois premiers jours de vie (4,1 [1,6-10,8])(Tableau 6). Un allaitement exclusif à une semaine de vie était retrouvé comme facteur protecteur (0,1 [0,1-0,4]). Enfin, la survenue des évènements suivants au cours de la première semaine de vie était identifiée comme facteurs de risque de mortalité néonatale tardive/étendue : une lutte respiratoire (6,9 [2,5-19,1]), une

fièvre (6,8 [2,8-16,5]), une antibiothérapie prescrite (6,1 [2,6-14,5]), un ictère (6,8 [2,6-17,8]) et une hospitalisation (11,2 [4,3-29,5]).

Dans l'analyse multivariée et après ajustement sur le pays et le site, les nouveau-nés avec un petit poids de naissance avaient un risque augmenté de 8,5 [3,3-21,9] de présenter un décès néonatal tardif et prolongé. La survenue des événements suivants au cours de la première semaine de vie représentait également un facteur de risque de décéder entre 7 jours et 2 mois : une admission à l'hôpital (6,0 [2,7-23,4]), un administration de traitement antibiotique (5,7 [2,3-14,3]) et une perte de plus de 10% du poids de naissance dans leurs trois premiers jours de vie (4,4 [1,6-12,1])(Figure 17B).

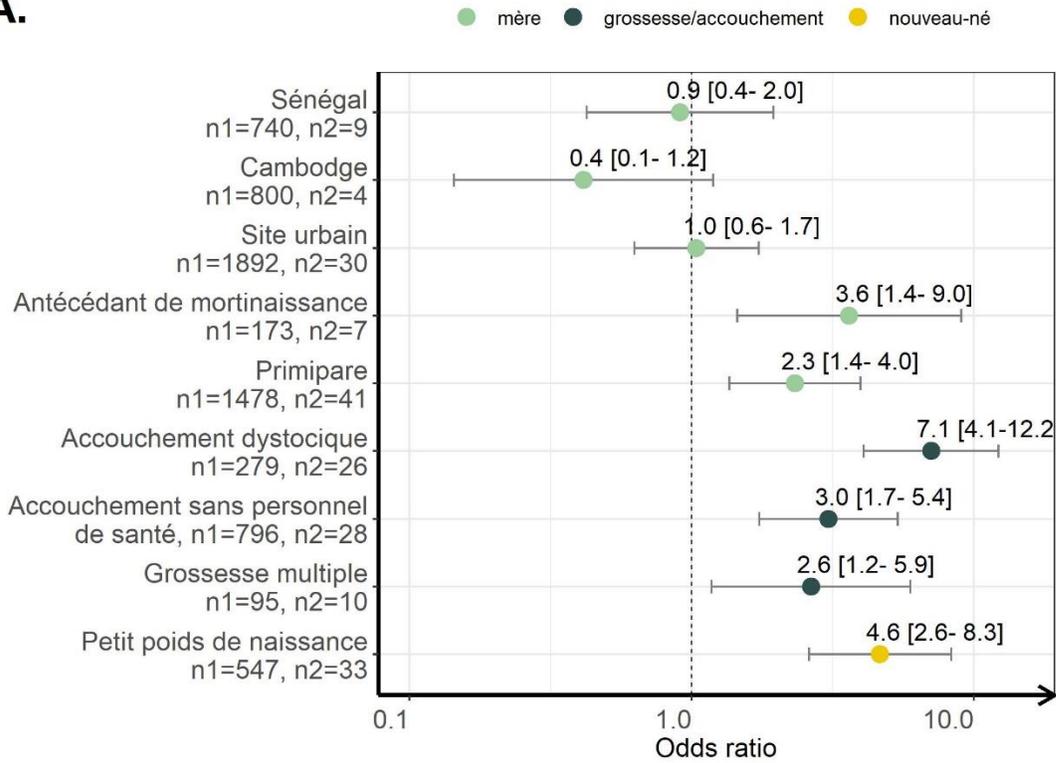
Tableau 6: Facteurs de risques associés à la mortalité tardive/étendue à Madagascar et au Sénégal (analyse univariée)

	Vivants à 2 mois	Décès néonatal tardif/étendu	OR IC95%	p-valeur
Effectif	3225	21		
Pays (Sénégal)	714 (22,1)	7 (33,3)	1,8 [0,7-4,4]	0,225
Site (urbain)	1455 (45,1)	11 (52,4)	1,3 [0,6-3,2]	0,506
Niveau d'éducation (<Primaire)	1110 (34,4)	8 (38,1)	1,2 [0,5-2,8]	0,724
Sans emploi avec la grossesse	2180 (67,6)	10 (47,6)	0,4 [0,2-1,0]	0,058
Foyer avec électricité	2600 (80,6)	20 (95,2)	-	-
Densité d'occupation (élevé)	453 (14,0)	5 (23,8)	1,9 [0,7-5,3]	0,206
Fumeur (passif ou actif)	1329 (41,2)	7 (33,3)	0,6 [0,2-1,7]	0,350
Âge mère <1 ^{er} quartile (21 ans)	746 (23,1)	7 (33,3)	1,7 [0,7-4,1]	0,275
Primipare	1079 (33,5)	7 (33,3)	1,0 [0,4-2,5]	0,990
Antécédent de décès d'un enfant	209 (6,5)	2 (9,5)	-	-
Grossesse multiple	82 (2,5)	6 (28,6)	15,3 [5,8-40,5]	<0,001
Sexe (Garçon)	1637 (50,8)	7 (33,3)	0,5 [0,2-1,2]	0,120
Accouchement sans personnel médical	732 (22,7)	4 (19,0)	0,8 [0,3-2,4]	0,691
Accouchement en structure de santé	2158 (66,9)	15 (71,4)	1,2 [0,5-3,2]	0,666
Césarienne	282 (8,7)	0 (0,0)	-	-
Liquide amniotique fétide	305 (9,5)	3 (14,3)	-	-
Accouchement dystocique	233 (7,2)	2 (9,5)	-	-
Petit poids de naissance (<2500g)	432 (13,4)	13 (61,9)	11,2 [4,5-27,9]	<0,001
Perte de plus de 10% du poids à J3*	406 (12,6)	7 (33,3)	4,1 [1,6-10,8]	0,004
Allaitement exclusif à J7**	2924 (90,7)	13 (61,9)	0,1 [0,1-0,4]	<0,001
Évènements entre naissances et J7				
Lutte respiratoire	140 (4,3)	5 (23,8)	6,9 [2,5-19,1]	<0,001
Fièvre	269 (8,3)	8 (38,1)	6,8 [2,8-16,5]	<0,001
Antibiothérapie	417 (12,9)	10 (47,6)	6,1 [2,6-14,5]	<0,001
Ictère	179 (5,6)	6 (28,6)	6,8 [2,6-17,8]	<0,001
Hospitalisation	111 (3,4)	6 (28,6)	11,2 [4,3-29,5]	<0,001

OR=Odd ratio brut* Jour 3

IC95% = Intervalle de confiance à 95%** Jour 7

A.



B.

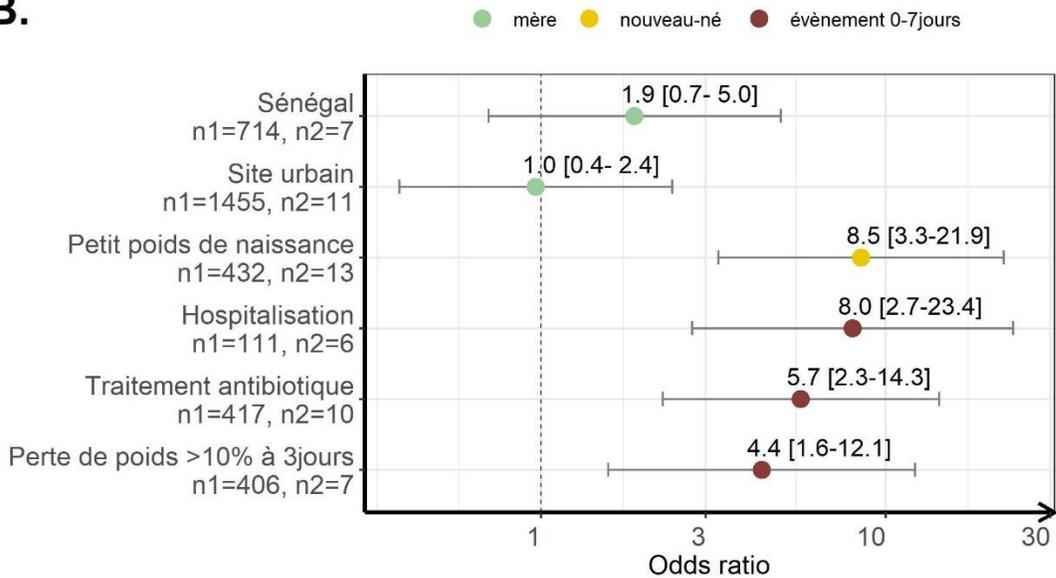


Figure 17: Facteurs de risques associés à la mortalité néonatale précoce et mortalité néonatale tardive/étendue

A. Mortalité néonatale précoce (vivants= 4428, décédés=72) à Madagascar, au Cambodge et au Sénégal

B. Mortalité néonatale tardive/étendue (vivants= 3225, n décédés=21) à Madagascar et au Sénégal

n1 = nombre parmi les enfants vivants, n2 = nombre parmi les enfants décédés

4. Discussion

Dans cette étude, nous avons estimé l'incidence de la mortinatalité et de la mortalité néonatale dans trois PRFM, en tenant compte des décès survenant en dehors des structures de santé et dans les établissements de soins. L'accouchement et les 48 premières heures de vie représentaient à eux seuls 66% de tous les décès signalés (entre la 28^{ème} SA et le 2^{ème} mois de vie). Nous avons également identifié que les facteurs de risque associés aux décès néonataux étaient principalement liés à des événements survenant lors de l'accouchement (par exemple, accouchement dystocique ou prématuré) ou à des événements survenant au cours de la première semaine de vie (par exemple, fièvre ou hospitalisation).

4.1. Mortinatalité

Le taux estimé de mortinatalité était de 11 pour 1000 naissances totales au Cambodge, 15 pour 1000 à Madagascar, et 12 pour 1000 au Sénégal. Parmi ces mortinaissances, entre 30% à 62% étaient intrapartum, c'est-à-dire qu'elles survenaient au moment de l'accouchement. Cette étude fournit l'une des premières estimations d'incidence de mortinaissance (11/1000) en comprenant les mortinaissances précoces basées sur un suivi échographique à Madagascar. Les mortinaissances précoces sont très rarement documentées dans les PRFM, car le suivi des femmes enceintes est souvent tardif pour des raisons culturelles, sociales et financières. Notre étude a permis une estimation précise de la mortinatalité antepartum et intrapartum, survenant dans et hors des établissements de santé et l'identification des facteurs de risques associés.

Les taux de mortinatalité antepartum estimés étaient élevés. Cependant, ces incidences étaient encore certainement sous-estimées. En effet, dans notre étude seulement 18% des mères avaient commencé leur suivi avant 28SA et 67% avant 37SA, ce qui pourrait entraîner une sous-estimation de l'incidence de mortinatalité antepartum. Un recrutement systématique précoce serait nécessaire pour estimer plus précisément ces incidences. Afin de pouvoir étudier les événements survenant en début de grossesse, des cohortes préconceptionnelles pourraient être particulièrement adaptées. Ce type d'étude a déjà été mise en place au Bénin (cohorte « RETard de Croissance Intra-utérine et PALudisme » (RECIPAL)) avec un âge gestationnel au recrutement d'environ 7SA (31). Cette étude a cependant mis en avant les difficultés qui peuvent y être associées, comme le taux important d'arrêt de suivi au cours de l'étude, concernant environ un tiers des femmes incluses et non enceintes (31).

Dans le cadre de BIRDY, les causes et circonstances de mortinaissances survenant étaient majoritairement inconnues. Les autopsies sont rarement pratiquées en PRFM ce qui rend difficile

l'identification des causes exactes de mortinaissances (12). Dans ce contexte, le réseau CHAMPS (Child Health and Mortality Prevention Surveillance) est actuellement implémenté dans sept PRFM (32). Il a pour objectif principal de décrire de manière systématique les causes de mortalité et de décès des jeunes enfants dans les PRFM en utilisant des autopsies mini-invasives avec prélèvements de tissus (32). Les données produites par ce réseau seront importantes pour mieux comprendre les causes possibles de mortalité en PRFM. Cependant, la mise en place de ce type d'étude soulève de nombreuses difficultés logistiques, éthiques et culturelles (32). Nous développerons plus en détail ce réseau dans la discussion générale de la thèse.

Lorsque les causes étaient disponibles, elles étaient souvent associées à un évènement maternel tel qu'une hémorragie antepartum ou une autre pathologie maternelle (ex. hypertension). En effet, environ 10 % des mortinaissances seraient attribuables à des pathologies maternelles non transmissibles, notamment l'hypertension et le diabète (23). Il semblerait essentiel de renforcer le suivi de grossesse afin de favoriser la prise en charge médicale des grossesses à risque et de sensibiliser les mères aux signes cliniques nécessitant une consultation médicale (12). Les pathologies maternelles représenteraient un facteur de risque de mortinaissance particulièrement élevé chez les femmes enceintes plus âgées (23). Nous avons également trouvé dans ce travail que les mères de plus de 31 ans seraient deux fois plus à risque de mortinaissance que les autres. Ces femmes pourraient donc être ciblées pour bénéficier d'un suivi plus rapproché.

De plus, les mères présentant une anomalie du volume du liquide amniotique à l'échographie présentaient un risque de mortalité 4,6 fois plus élevé que les femmes avec un volume amniotique normal. L'hydramnios touchait 3,3% des femmes inclus dans BIRDY2. Il se caractérise par un excès de liquide amniotique causé notamment par des malformations fœtales et le diabète gestationnel. Un oligohydramnios (aussi appelé oligoamnios) a été détecté chez 5,7% des femmes de BIRDY2. Elle est caractérisée par une insuffisance de liquide amniotique qui peut être notamment causé par une fissuration de la poche des eaux, une pré-éclampsie chez la mère, une malformation rénale du fœtus ou encore un dépassement du terme de grossesse. Une étude menée dans quatre PRFM montre que les femmes présentant avec un oligohydramnios à l'échographie avaient un risque cinq fois plus élevé de mortalité, ainsi qu'un risque accru de décès néonataux, d'insuffisance pondérale à la naissance et de naissance prématurée (33). L'échographie prénatale pourrait participer à une détection plus systématique des anomalies de grossesse (tels que l'hydramnios/oligohydramnios). Les preuves scientifiques actuelles ne permettent pas de montrer un impact concret de la mise en place d'échographie prénatale

systematique sur l'incidence de mortalité ou sur l'augmentation de fréquentation des services de santé. Cependant, l'OMS recommande la mise en place d'une échographie avant 24SA afin d'identifier les anomalies fœtales, les grossesses multiples, et détecter les naissances prématurées et post-terme (34,35). Cependant, l'accès financier et géographique à l'échographie est encore une difficulté majeure dans beaucoup de PRFM. La mise en place de l'échographie nécessite l'acquisition et la maintenance des matériels, la disponibilité du personnel et sa formation à réaliser cet examen (34). Bien que l'échographie soit globalement bien acceptée, la visualisation du fœtus et des organes de la mère peut être considérée par les femmes comme offensante et dangereuse pour leur santé, soulignant l'importance de la communication entre le praticien et la patiente (34).

Les mères rapportant un antécédent d'enfant mort-né avaient un risque de mortinaissance 3,4 fois plus élevé et un risque de décès néonatal précoce 3,1 fois plus élevé. Les mortinaissances répétées pourraient être le marqueur d'une pathologie maternelle non diagnostiquée telles que l'hypertension, la syphilis ou le VIH. À cause de l'hétérogénéité des définitions de mortinatalité utilisée (22SA, 28SA, seuil de poids...) et de la faible quantité de données disponibles, il est difficile d'identifier les conditions associées à la mortinatalité, même dans les pays à revenu élevé (23). Cependant, les conditions évitables seraient largement majoritaires avec, en première place, les infections pendant la grossesse, notamment les infections sexuelles transmissibles (23). Une étude récente a rapporté que sur 81 PRFM inclus, seuls 53 (65 %) avaient une couverture de dépistage de la syphilis maternelle, et 41 (51 %) fourniraient un accès au traitement (36). Le manque de dépistage et de traitement de la syphilis aurait conduit à plus de cent mille mortinaissances (36). L'infection par *Chlamydia trachomatis* est également une infection courante, avec une prévalence située autour de 11% chez les femmes enceintes dans les PRFM (37). L'infection par *C. trachomatis* est souvent asymptomatique et elle peut conduire à des réactions inflammatoires des voies génitales supérieures qui peuvent s'étendre aux tissus placentaires favorisant les issues de grossesses défavorables (38). D'après les résultats d'une méta-analyse, la présence vaginale de *C. trachomatis* pendant la grossesse était associée à une augmentation de risque pour le bébé, notamment en favorisant les naissances prématurées, la rupture prématurée des membranes, et augmentant le risque de mortinatalité et de petit poids à la naissance (38). L'amélioration du diagnostic des infections sexuellement transmissibles, notamment grâce à l'utilisation du test rapide de la syphilis, pourrait permettre aux pays d'augmenter la couverture du traitement dans les centres de soins prénatals et ainsi diminuer le risque de mortalité périnatale associé (36).

L'OMS préconisaient quatre visites de prénatale entre 8SA et 12SA pour la première, entre 24SA et 26SA pour la deuxième et entre 36SA et 38SA pour la troisième (8 visites préconisaient selon les dernières recommandations actuelles)(39). Ces visites prénatales devraient notamment inclure des interventions nutritionnelles (conseil nutritionnel, supplémentation de fer et d'acide folique...) et une évaluation de la santé de la mère (dépistage et prise en charge du diabète gestationnel, du VIH, de la syphilis...)(39). Cependant, seulement la moitié des femmes enceintes dans le monde réalise 4 visites prénatales (23). La plupart des PRFM rencontrent divers obstacles financier et organisationnel entravant la réalisation de ces objectifs. Selon l'OMS, une communication et un soutien adaptés aux mères est un élément clé de l'accessibilité à des services de soins prénatals de qualité (39). La mise en place de planification familiale en amont pourrait également permettre de contrôler et d'augmenter l'espacement entre les naissances, afin de prévenir les grossesses rapprochées qui sont à risque plus élevé d'évènement indésirable (mortinatalité, mortalité néonatale, naissance prématurée)(23,40). L'amélioration de la prévention, du diagnostic et du traitement des affections maternelles et une meilleure accessibilité à la planification familiale sont des leviers importants dans la prévention de la survenue de mortinaissances.

Notre étude a montré un risque accru de mortinatalité et de mortalité néonatale pour les grossesses gémellaires. Cela est concordant avec les résultats d'autres études. En effet, une revue systématique de la littérature a montré un risque de décès néonatal précoce 3 fois plus élevé pour les grossesses multiples par rapport aux grossesses simples. Les grossesses multiples sont particulièrement à risque d'hémorragies, de pré-éclampsie et de naissances prématurées (41). Ces grossesses nécessitent un suivi rapproché et conduisent souvent à des accouchements par voie basse instrumentale ou par césarienne. Dans les pays où le taux de césarienne global est de moins de 15% (ce qui est le cas dans nos trois pays d'étude), un accouchement par césarienne chez les jumeaux serait associé à la diminution de risque de la mortalité périnatale (41). En plus des taux plus élevés de complications obstétricales et périnatales, cette différence peut également être due à des caractéristiques biologiques telles que la séparation prématurée du placenta (41). À cela s'ajoute souvent le rôle du petit poids de naissance ou de la prématurité qui seraient plus présents chez les enfants issues de grossesses multiples et qui pourraient augmenter le risque de mortinatalité et de mortalité néonatale chez cette population déjà vulnérable (41). Le diagnostic précoce des grossesses gémellaires par échographie, l'accès en temps utile à un suivi de grossesses rapproché et à des soins obstétricaux fiables pourraient être envisagés afin de prévenir les évènements indésirables, comme la mortinatalité, la mortalité néonatale et la prématurité (42,43).

4.2. Mortalité néonatale

Sur 4334 naissances vivantes, l'incidence des décès néonataux était de 6 pour 1000 naissances vivantes au Cambodge, de 25 pour 1000 à Madagascar et de 20 pour 1000 au Sénégal. Les taux observés à Madagascar et au Sénégal étaient proches de ceux dans les PRFM et étaient dix fois supérieurs au taux observé dans les pays à revenu élevé (Figure 14)(5). L'incidence au Cambodge était très inférieure. Ce pays a connu l'une des plus fortes baisses de la mortalité néonatale au monde, avec une incidence divisée par 2,9 entre 1990 et 2019 (5). Une étude menée en communautaire dans d'autres provinces rurales du Cambodge a rapporté une incidence située autour de 8 à 9 décès pour 1000 naissances vivantes selon les sites, ce qui confirme l'ordre de grandeur de l'incidence de la mortalité trouvé dans notre étude (44).

Sur l'ensemble des décès survenus entre 28SA et 2 mois, les deux tiers avaient lieu pendant l'accouchement ou les premières 48 heures de vie et étaient principalement causés par des complications de l'accouchement (telles que l'asphyxie obstétricale). L'hospitalisation ou l'infection au cours de la première semaine de vie augmenteraient le risque de décès au cours des deux mois suivants. L'accouchement et la première semaine de vie sont donc les moments clés pour mener des actions. C'est autour de cette période que des actions pourraient être mises en place. De plus, des formations pourraient être menées auprès des professionnels de santé comprenant par exemple des formations d'hygiène à l'accouchement, aux pratiques de réanimation et à la détection précoce des infections néonatales (45).

Les enfants de faible poids de naissance ont un risque de décès plus élevé, quelle que soit la période d'intérêt (période néonatale précoce, tardive et prolongée). Dans BIRDY2, 45% des enfants ayant un petit poids de naissance étaient également prématurés. La prématurité est connue comme l'un des principaux facteurs de risque et serait responsable de plus de 80 % des décès néonataux (21). L'amélioration de la datation de grossesse est essentielle, mais difficile à mettre en œuvre dans un contexte où le suivi de la grossesse n'est pas systématique et où l'accès à l'échographie est limité (46). La datation par échographie en début de grossesse est la méthode la plus précise actuellement disponible pour évaluer l'âge gestationnel (47). L'OMS recommande une échographie avant 24SA dans le but d'estimer l'âge gestationnel, d'améliorer la détection des anomalies fœtales et des grossesses multiples et de détecter et prévenir les naissances prématurées et post-termes (39). En Afrique subsaharienne, moins d'un tiers des femmes ont au moins une échographie au cours de leur grossesse en milieu urbain et 6% en milieu rural (48). En absence d'échographie précoce, la datation de la grossesse est difficile et l'âge gestationnel du nourrisson est souvent inconnu ou imprécis. Des méthodes alternatives peuvent être utilisées comme l'utilisation de la date de dernières règles de la mère, mais cette mesure est souvent indisponible ou peu

fiable, en particulier dans les populations où les taux d'analphabétisation maternels sont élevés (47). L'évaluation clinique du nouveau-né reste l'outil le plus facile à mettre en place pour évaluer l'âge gestationnel en PRFM, en utilisant notamment le score de Ballard (47). Cependant, cette méthode a montré une estimation de l'âge gestationnel à plus ou moins 4 semaines de par rapport à l'estimation réalisée par échographie en PRFM. En effet, cette méthode entraînerait une surestimation de l'âge gestationnel chez les prématurés et une sous-estimation chez les bébés présentant un retard de croissance intra-utérin (47). En absence d'échographie précoce, il est donc difficile d'estimer précisément l'âge gestationnel et donc d'estimer l'incidence réelle de prématurité et de retard de croissance intra-utérin.

Une proportion importante de mères accouchait sans personnel médical (autre que médecin ou sage-femme), et leur enfant était trois fois plus à risque de décéder dans leur première semaine de vie par rapport aux enfants accouchés par un médecin ou une sage-femme. Plus de 90% de ces accouchements non assistés par du personnel médical avaient lieu à Madagascar, hors des structures de santé, et en zone rurale. Une autre étude menée à Madagascar en 2014 dans un district rural a estimé que 70% des accouchements étaient non-assistés par du personnel médical qualifié contre 48% dans notre site d'étude rural à Madagascar (49). D'après une revue de la littérature, plus des trois quarts des décès périnataux surviendraient dans des contextes de faible couverture de l'accouchement par du personnel qualifié (<50%), une faible densité de ressources humaines qualifiées (<0,9 pour 1000 habitants) et de faibles dépenses de santé par habitant (<20 dollars US par an)(50). Une étude menée au Cambodge confirme cette tendance (44). Les principales difficultés pouvant augmenter le risque de décès néonataux dans les services santé primaires seraient l'indisponibilité de personnel qualifiée à l'accouchement, des difficultés d'orientation vers des établissements de santé de niveau supérieur, et la qualité des soins dans les établissements de santé qui n'était pas garantie (44). Accoucher dans un centre de santé doté d'un personnel et de ressources suffisantes améliorerait la faisabilité d'une intervention médicale précoce et sûre pendant le travail, en particulier dans un contexte d'urgence tel que l'accouchement dystocique. Une autre revue de la littérature a montré l'efficacité d'actions impliquant des acteurs de santé communautaire, et de manière plus générale, des actions basées sur une mobilisation communautaire visant à la réduction de la mortalité intrapartum (50). La disponibilité des soins obstétricaux d'urgence complets et des soins d'urgence aux nouveau-nés après la naissance pourrait prévenir plus d'un million de décès périnataux chaque année (50).

Notre étude a permis de minimiser les obstacles géographiques et financiers à l'accès aux professionnels de santé pour les femmes incluses. Cependant, le choix des femmes de consulter dans des

structures médicales ou informelles n'a pas été influencé. Le système de santé informel a été le choix de près de deux femmes sur cinq à Madagascar. Outre le fait d'améliorer l'accès aux soins, il serait également possible de sensibiliser et d'orienter les mères vers des structures de santé disposant de professionnels de santé formés au suivi de grossesse, aux pratiques à l'accouchement et aux soins du nouveau-né. Des formations visant les acteurs du système de santé non formel pratiquant les accouchements, tels que les matrones, pourraient également être une solution pour diminuer le taux de mortalité. Deux revues de la littérature ont recensé les interventions prénatales visant à réduire la mortalité périnatale. Ces études ont montré un effet positif des interventions suivantes sur la diminution de la mortalité périnatale : la formation des accoucheuses traditionnelles, l'augmentation du nombre de visites prénatales et la mise au point de modèles de soins centrés sur les sages-femmes (51). Les interventions communautaires, telles que les groupes de femmes ou les visites à domicile par les agents de santé communautaire ont également montré une bonne efficacité sur la réduction de la mortalité périnatale (50,51).

Chez les enfants de plus d'un mois de vie, les décès sont majoritairement dus à des causes évitables telles que la pneumonie et la diarrhée (52). Par exemple, près de 28% des diarrhées graves et 18% des pneumonies graves pourraient être évités par la vaccination (contre les *rotavirus* et *Streptococcus pneumoniae*)(14). Un essai randomisé en cluster (MORDOR study) a également évalué l'impact de l'AMA (doses bisannuelles d'azithromycine) chez des enfants de 1 à 59 mois au Malawi, Niger et Tanzanie afin de prévenir la mortalité dans ce groupe d'âge (53). Cette intervention a montré son efficacité sur la réduction de la mortalité, particulièrement au Niger (53). L'administration systématique d'antibiotique pourrait donc être une solution envisageable pour réduire la morbi-mortalité chez les enfants les plus à risque.

4.3. Force et limites

Certains facteurs de risques potentiels ou avérés n'ont pas été pris en compte dans notre étude. En effet, il a par exemple été démontré que l'intervalle intergrossesses de moins d'un an était un facteur de risque de mortalité, ce qui n'a pas été évalué dans notre étude (55). De plus, la présence d'infections sexuelles transmissibles chez la mère n'a pas été investiguée. Pourtant certaines de ces infections, comme la syphilis et de *C.trachomatis* sont associées à des risques accrus de mortalité pour le bébé (36,38). De plus, les enfants mort-nés n'ont pas été pesés à la naissance, ce qui ne nous a pas permis d'évaluer la part d'entre eux présentant un petit poids de naissance. La prématurité n'a été estimée par échographie que dans BIRDY2, ne permettant pas de prendre en compte ce facteur de risque dans l'analyse globale. Le tabagisme maternel est un facteur de risque connu, mais il n'a pas été identifié comme tel dans notre

étude, peut-être en raison du très faible taux de fumeurs actifs chez les mères (0,04% au Cambodge, 0,13% au Sénégal et 1,7% à Madagascar).

Les décès, qu'ils surviennent avant, pendant ou après l'accouchement, ont été rapportés de manière exhaustive et classés grâce à des autopsies verbales. Les causes de décès ont été rapportées de manière systématique lorsque celles-ci étaient connues par le professionnel de santé, par la matrone, ou par la mère. Les définitions utilisées étaient celles recommandées par l'OMS permettant la comparaison des incidences entre les pays et à la littérature. Les autopsies verbales permettaient de définir la cause probable de décès. Cependant, cette méthode repose uniquement sur le récit fait par le parent et non pas sur des résultats biologiques. De plus, cette méthode peut être sujette à des biais de mémoire.

Cette étude fournit des estimations de mortinatalité et mortalité néonatale au Cambodge, à Madagascar et au Sénégal. Dans notre étude, les décès néonataux survenus à l'hôpital, chez les tradipraticiens et à domicile ont été pris en compte et l'information sur leur moment de survenue a été rigoureusement identifiée, donnant des estimations d'incidences fiables. Alors que 41% des accouchements ont lieu hors des structures de santé à Madagascar et 2% au Sénégal, les décès hors structures de santé représentaient 33 % des décès à Madagascar et 13 % au Sénégal. Cela souligne l'importance de documenter ce type de décès dans les systèmes d'enregistrement des décès en PRFM. Dans BIRDY, les nouveau-nés étaient étroitement suivis et les potentiels frais liés à leurs soins étaient pris en charge. Cela pourrait conduire à un accès facilité des mères aux services de santé, entraînant une sous-estimation du taux réel de décès survenant dans la population générale.

5. Conclusion

Dans cette cohorte internationale et multicentrique dans trois PRFM, les incidences de la mortinatalité et de la mortalité néonatale ont été estimées en tenant compte des décès survenant dans la communauté et dans les établissements de soins. L'accouchement et les 7 premiers jours de vie étaient les périodes clés, représentant le moment le plus à risque pour les décès. Ces résultats soulignaient la nécessité d'améliorer les soins et le suivi autour de l'accouchement. La mise en place d'interventions adaptées, avec par exemple un suivi systématique de la grossesse et des enfants pendant la période néonatale, pourrait permettre d'améliorer globalement les incidences de mortinatalité et de mortalité néonatale en PRFM.

Chapitre 3 - Mortalité et morbidité infectieuse associées après un premier évènement de santé.

1. Introduction

1.1. *Vulnérabilité après un premier évènement de santé sérieux*

Environ 70% des décès surviennent chez des enfants de moins de deux ans. Ces décès sont majoritairement causés par des infections graves telles que les infections respiratoires basses et la diarrhée (14,56). Les hôpitaux et les centres de santé primaires sont les deux structures clés pour fournir les soins de santé essentiels. Les centres de santé primaire sont généralement les établissements utilisés en première intention pour traiter les enfants présentant un évènement de santé initial sérieux (ESI), avec une redirection secondaire à l'hôpital si nécessaire (57,58).

Dans les mois qui suivent un ESI, par exemple une anémie, une pneumonie ou un déficit nutritionnel, les enfants seraient particulièrement à risque de décès (59–62). Les enfants ayant présenté un ESI (traité à l'hôpital ou en centre de santé primaire) auraient un taux de mortalité 5 à 12 fois plus élevé que le taux de mortalité global retrouvé chez des enfants du même groupe d'âge (63–65). Ce risque ne serait pas seulement lié au diagnostic initial, mais également aux caractéristiques de l'enfant comme son âge, son statut nutritionnel ou encore les antécédents d'hospitalisation (59). Ce risque serait particulièrement élevé dans les mois suivants l'ESI, avec plus des trois quarts des décès survenant dans les trois premiers mois (64,66).

Même si un risque accru de mortalité a été rapporté chez les enfants présentant un ESI, les connaissances actuelles sont limitées quant à la quantification de ce risque et l'identification des facteurs de risque associés. En effet, les connaissances sont majoritairement issues de données hospitalières et les études avec un suivi en communautaire sont rares. De plus, la plupart des études ont documenté ce risque après un évènement à diagnostic spécifique comme la diarrhée, la pneumonie ou la malnutrition (67–69). Les conclusions de ces études centrées sur une pathologie pourraient ne pas être applicables à d'autres évènements de santé sérieux. Enfin, ces études se sont principalement intéressées aux conséquences en termes de mortalité. La morbidité infectieuse n'a pas été spécifiquement investiguée. Une meilleure compréhension de la morbidité infectieuse après un ESI et des facteurs de risques associés serait pourtant essentielle pour cibler les enfants les plus à risque d'infection à la suite d'un évènement de santé sérieux et ainsi contribuer à la diminution du nombre de décès chez les enfants dans les PRFM.

1.2. Objectifs de cette étude

L'objectif de cette étude était d'estimer la proportion d'enfants présentant une infection ultérieure dans les trois mois suivant un ESI traité en centre de santé primaire ou à l'hôpital, et d'identifier les facteurs de risque associés

2. Méthode

2.1. Étude et données

Dans cette partie, les données utilisées seront celles de BIRDY1 recueillies entre 2012 et 2018 à Madagascar et au Cambodge. Pour rappel, la durée du suivi était de 18 mois à Madagascar et 24 mois au Cambodge (Figure 6). Les données du Sénégal n'ont pas été incluses en raison de la courte durée du suivi dans le site rural (3 mois), ce qui ne permettait pas de répondre à cette question de recherche.

Les données utilisées dans cette partie étaient les facteurs sociodémographiques, les circonstances de l'accouchement ainsi que tous les symptômes, diagnostic et lieu de prise en charge (centre de santé primaire ou hôpital) pour les événements de santé de l'enfant au cours de son suivi.

2.3. Évènements d'intérêt et définitions

Le point de départ de notre étude était les ESI définis comme tout événement de santé, infectieux ou non, traité dans un centre de santé primaire ou à l'hôpital. Nous n'avons pas inclus dans les ESI les consultations externes de routine telles que la vaccination ou le suivi de la croissance. Les diagnostics et symptômes pris en compte sont énumérés dans le Tableau 7 ci-après. Un événement avec un score de gravité de 2 (très sévère) a été également considéré comme un ESI, quels que soient le diagnostic ou les symptômes présentés par l'enfant. Un événement ambulatoire suivi d'une hospitalisation a été considéré comme un événement unique d'hospitalisation si ces deux événements survenaient dans un intervalle de moins d'une semaine quel que soit le diagnostic, ou dans un intervalle de moins d'un mois avec un diagnostic concordant.

L'évènement étudié était une infection ultérieure (infection respiratoire basse, diarrhée, fièvre sans point d'appel et méningite) survenant dans les trois mois après un ESI traité en centre de santé primaire ou à l'hôpital (Figure 18). Ces infections ont été choisies, car elles représentent le plus grand fardeau de morbidité et de mortalité chez les jeunes enfants dans les PRFM.

Tableau 7: Liste des diagnostics, des symptômes et critères de sévérité considérés comme évènement de santé initial sérieux

Diagnostics		Symptômes	
Bronchiolite	Maladie diarrhéique sévère	Anémie	Morsure
Bronchite	Malformation	Apnée/bradypnée	Nodule
Brulure	Méningite	Blessure	Œdème
Cardiopathie	Nodule/tumeur	Convulsions	Prématurité
Coqueluche	Oreillons	Déshydratation	Raideur de nuque
Dengue	Pneumonie	État de conscience altéré	Retard de croissance
Dysenterie	Pyélonéphrite	Fièvre >40°C	Splénomégalie
Entérocologie	Roséole	Fontanelle bombante	Temps de recoloration cutanée long
Épilepsie	Rougeole	Haute fréquence respiratoire	
Fièvre sans point d'appel	Rubéole		
Fièvre typhoïde	Septicémie		
Hémorragie néonatale	Syndrome foëtaux-alcoolique		
Hépatite	Syphilis		
Hernie	Tuberculose		
Infection néonatale	Tumeur		
Infection ostéo-articulaire			
Paludisme			
		Sévérité	
		Score de sévérité de 2 (très sévère)	

Légende : Illustration d'un exemple de parcours de soins pour un enfant présentant un évènement de santé initial (ESI) suivi d'une infection ultérieure. Les enfants inclus dans l'étude étaient ceux qui présentaient un ESI (infectieux ou non) à tout moment pendant la période de suivi. Une infection ultérieure était considérée comme telle si elle survenait dans les 3 mois suivant l'évènement sanitaire grave. L'infection ultérieure comprenait le diagnostic de diarrhée sévère, d'infection respiratoire basse (bronchiolite et pneumonie), de septicémie sans point d'appel et de méningite.

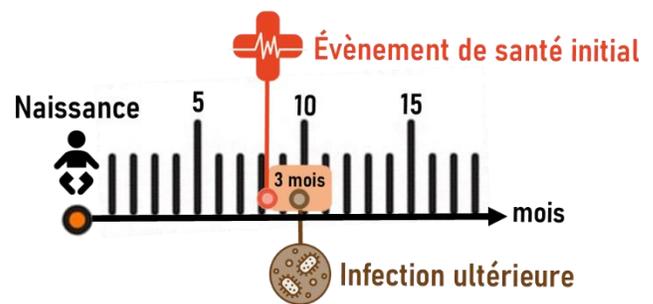


Figure 18: Point de départ d'intérêt et évènement principal étudié

Tous les diagnostics ont été posés à l'aide d'un algorithme syndromique d'après les recommandations de « la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant » (PCIME) publiées en 2014 par l'OMS (70). Une pédiatre et un médecin-épidémiologiste ont examiné tous les cas pour la validation du diagnostic. La gravité des ESI et des infections ultérieures a été classée en trois catégories selon la classification PCIME: modérément grave, grave et très grave (70). Un extrait du PCIME présentant les critères de classification de ce score de gravité est disponible en Annexe 3. Sur la base du diagnostic clinique, les infections ultérieures considérées étaient l'infection respiratoire basse (pneumonie et bronchiolite), la diarrhée avec un score de gravité de 1 ou plus (événements sévères ou très sévères), la méningite et les fièvres sans point d'appel.

Les enfants présentant une insuffisance pondérale étaient ceux dont le poids par rapport à l'âge au moment de l'ESI était inférieur à la médiane de référence de l'OMS de deux écarts types (scores Z).

La présence de complications à l'accouchement était définie comme un accouchement associé à au moins un de ces événements : césarienne, réanimation ou dystocie à la naissance, rupture prématurée des membranes ou liquide amniotique malodorant.

L'habitation était considérée comme ayant une densité d'occupation élevée lorsque le nombre de personnes par chambre était supérieur à quatre.

La saison à l'ESI était considérée comme « saison sèche » si l'ESI survenait entre mai et octobre à Madagascar et entre avril et septembre au Cambodge.

Pour tenir compte des spécificités (physiologique, immunitaire...) des enfants selon leur âge, l'âge à l'ESI a été catégorisé en trois classes : nouveau-nés (0-28 jours), nourrissons (29 jours-1 an) et enfants (>1 an).

2.4. Plan d'analyse

Les variables ont été exprimées en nombre (pourcentages), en moyenne [écart type] ou en médiane [écart interquartile] pour les variables à distribution non normale. Pour les statistiques descriptives, les proportions ont été comparées à l'aide des tests du chi-2, les moyennes à l'aide du test de Student et les médianes par le test de Kruskal-Wallis. Le délai de survenue de l'infection ultérieure a été présenté à l'aide de courbes de survie de Kaplan-Meier.

En considérant l'ESI pour les enfants hospitalisés et ceux traités en centre de santé primaire, nous avons identifié les facteurs de risque d'avoir une infection ultérieure dans les trois mois. Différents modèles de régression à risques proportionnels de Cox ont été construits : (i) par type d'infections ultérieures

(infections respiratoires basses, diarrhée et septicémie sans point d'appel) et (ii) par pays (Madagascar et Cambodge ensemble, puis par pays). Les co-variables considérées dans l'analyse univariée étaient celles liées au statut socio-économique, les caractéristiques à la naissance et au moment de l'ESI, et l'état de santé de l'enfant à l'ESI (sévérité, symptômes et traitement reçu).

Toutes les variables dont la p-valeur était inférieure à 0,2 dans l'analyse univariée ont été introduites dans l'analyse multivariée et une procédure « pas-à-pas descendantes » a été utilisée pour construire des modèles finaux parcimonieux. Les variables pays, sites, âges à l'ESI et lieux de soins ont été forcés dans le modèle de régression de Cox. L'hypothèse de risques proportionnels a été évaluée à l'aide du test sur les résidus de Schoenfeld. Les facteurs ne respectant pas l'hypothèse de risque proportionnel ont été considérés comme des variables de stratification dans les modèles de Cox. Les variables dont la p-valeur était inférieure à 0,05 ont été considérées comme significatives. Pour les 0,1% de données manquantes sur le sexe, une analyse de sensibilité a été réalisée. Les coefficients des modèles sont présentés sous forme de Hazard Ratio (HR) ajusté et d'intervalles de confiance (IC) à 95%.

3. Résultats

4.1. Description générale

Entre 2012 et 2018, 2866 nouveau-nés ont été suivis dans le projet BIRDY1 au Cambodge et à Madagascar (Figure 19). Cela correspond à 19 121 personnes-mois d'observation à Madagascar et 17 114 personnes-mois au Cambodge.

La proportion de mères ayant un faible niveau d'éducation (sans éducation ou éducation primaire) était élevée (Madagascar 24,5% et Cambodge 54,0%), ainsi que celle sans emploi avant leur grossesse (68,9% et 34,7%), avec des disparités entre les pays et les sites (Tableau 8). L'âge médian des mères était de 26 ans. Les nouveau-nés avec un petit poids à la naissance étaient 11.9% des cas à Madagascar et 4.1% au Cambodge.

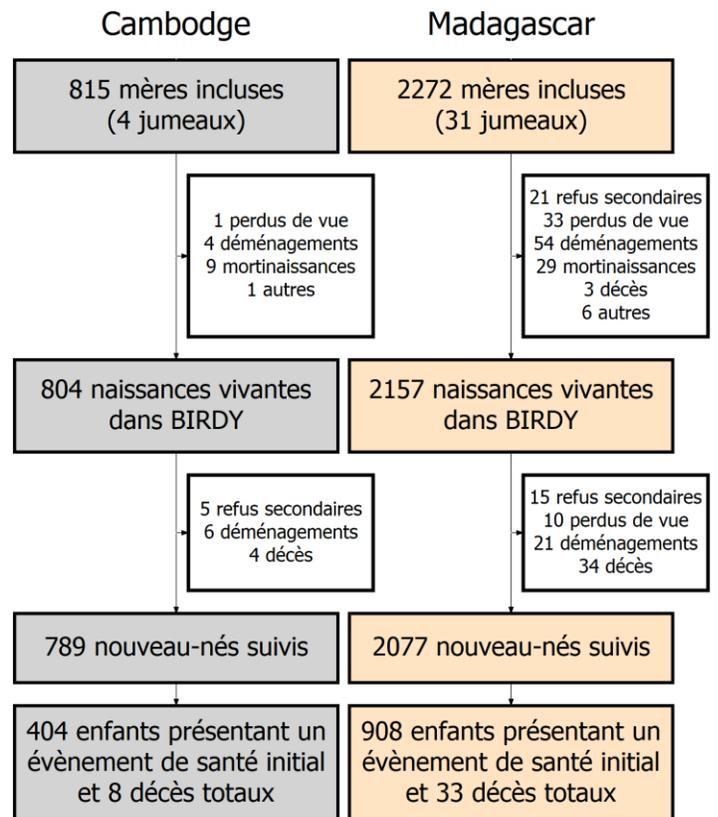


Figure 19: Diagramme de flux des inclusions dans la cohorte BIRDY entre 2012 et 2018 à Madagascar et au Cambodge.

Tableau 8: Caractéristiques sociodémographiques des enfants suivis au moins une fois dans BIRDY entre 2012 et 2018 par pays et par site.

Variable			p ¹	Madagascar		p ¹	Cambodge		p ¹	NA ²
	Madagascar (n=2077)	Cambodge (n=789)		Rural (n=1264)	Urbain (n=813)		Rural	Urbain		
Site (urban)	813 (39,2)	357 (45,2)	0,004	-	813		432	357		0 (0)
Latrine (extérieure)	1922 (92,6)	391 (49,6)	<0,001	1217 (96,4)	705 (86,7)	<0,001	293 (67,8)	98 (27,5)	<0,001	0 (0)
Électricité (non)	509 (24,5)	4 (0,5)	<0,001	380 (30,1)	129 (15,9)	<0,001	3 (0,7)	1 (0,3)	0,755	0 (0)
Densité d'occupation (élevé)	355 (17,1)	185 (23,4)	<0,001	181 (14,3)	174 (21,4)	<0,001	82 (19,0)	103 (28,9)	0,002	0 (0)
Âge de la mère (année)	26 [6,5]	27 [5,4]	<0,001	26,3 [6,4]	26,0 [6,6]	0,225	27,6 [5,0]	27,4 [5,8]	0,700	0 (0)
Niveau d'éducation (≤primaire)	508 (24,5)	426 (54,0)	<0,001	318 (25,2)	190 (23,4)	0,377	237 (54,9)	189 (52,9)	0,641	0 (0)
Travail de la mère										
Sans emploi	1430 (68,9)	274 (34,7)	<0,001	960 (76,0)	470 (57,8)	<0,001	102 (23,6)	172 (48,2)	<0,001	0 (0)
Emploi manuel	536 (25,8)	475 (60,2)		259 (20,5)	277 (34,1)		292 (67,6)	183 (51,3)		
Emploi de bureau	110 (5,3)	40 (5,1)		44 (3,5)	66 (8,1)	<0,001	38 (8,8)	2 (0,6)		
Fumeur passif	921 (44,4)	473 (59,9)	<0,001	531 (42,0)	390 (48,0)	0,009	237 (54,9)	236 (66,1)	0,002	0 (0)
Parité (primipare)	574 (27,6)	259 (32,8)	0,007	358 (28,3)	216 (26,6)	0,405	139 (32,2)	120 (33,6)	0,725	0 (0)
Accouchement hors stt ³ de santé	815 (39,3)	11 (1,4)	<0,001	610 (48,3)	205 (25,2)	<0,001	10 (2,3)	1 (0,3)	0,034	0 (0)
Complications à l'accouchement ⁴	492 (23,7)	190 (24,1)	0,869	248 (19,6)	244 (30,0)	<0,001	94 (21,8)	96 (26,9)	0,111	0 (0)
Césarienne	195 (9,4)	95 (12,1)	0,038	74 (5,9)	121 (14,9)	<0,001	43 (10,0)	52 (14,6)	0,068	4 (0,1)
Réanimation à la naissance	191 (9,2)	68 (8,7)	0,720	126 (10,0)	65 (8,0)	0,155	52 (12,3)	16 (4,5)	<0,001	8 (0,2)
Accouchement dystocique	172 (8,4)	33 (4,3)	<0,001	112 (8,9)	60 (7,5)	0,294	10 (2,5)	23 (6,4)	0,012	26 (0,9)
Rupture prématurée des membranes	53 (2,6)	4 (0,5)	0,001	18 (1,4)	35 (4,4)	<0,001	3 (0,7)	1 (0,3)	0,709	30 (1,0)
Liquide amniotique fétide	162 (8,0)	16 (2,1)	<0,001	69 (5,5)	93 (12,0)	<0,001	4 (1,0)	12 (3,4)	0,041	33 (1,1)
Genre (fille)	1025 (49,4)	410 (52,2) ¹	0,186	642 (50,8)	383 (47,1)	0,107	223 (52,1)	187 (52,4)	0,995	4 (0,1)
Petit poids de naissance (<2500g)	247 (11,9)	32 (4,1)	<0,001	124 (9,8)	123 (15,1)	<0,001	18 (4,2)	14 (3,9)	0,985	4 (0,1)
Évènement initial			<0,001			<0,001			<0,001	0 (0)
Centre de santé primaire	217 (27,5)	698 (33,6)		100 (23,1)	117 (32,8)		217 (27,5)	117 (32,8)		
Hôpital	187 (23,7)	210 (10,1)		81 (18,8)	106 (29,7)		81 (18,8)	81 (18,8)		
Pas d'évènement	385 (48,8)	1168 (56,3)		251 (58,1)	134 (37,5)		251 (58,1)	134 (37,5)		
Avec une infection ultérieure	149 (7,2)	61 (7,7)	0,669	83 (6,6)	66 (8,1)	0,213	27 (6,2)	34 (9,5)	0,114	0 (0)

Résultats exprimés en moyenne [déviatoin standard] ou effectif (%)

1- P-valeur du test de chi² pour les variables binaires, ANOVA pour celles à plus de deux modalités et test de Student pour les variables quantitatives

2- NA : données manquantes

3- Stt = structures

4- Complications à l'accouchement : au moins un des facteurs parmi césarienne, réanimation à la naissance, accouchement dystocique, rupture prématurée des membranes ou liquide amniotique fétide

4.2. Le premier évènement

Au cours de la période de suivi, 1312 enfants (45,8%) ont présenté un ESI, 908 à Madagascar (47 pour 1000 personnes/mois) et 404 au Cambodge (24 pour 1000 personnes/mois). Les diagnostics étaient en grande majorité d'origine infectieuse. En effet, les principaux diagnostics retrouvés étaient les fièvres sans point d'appel (29%), les bronchiolites (25%), les maladies diarrhéiques sévères (14%), les pneumonies (7%) et les autres infections respiratoires (8%) (Figure 21). Ces ESI ont été traités à l'hôpital pour 208 (23,1%) enfants à Madagascar et 188 (46,5%) au Cambodge (Tableau 9).

À Madagascar, les enfants hospitalisés étaient plus jeunes que ceux traités en centre de santé primaire (test du log-rank, $p < 0,0001$). La grande majorité des ESI traités à l'hôpital (62,7%) étaient survenus pendant la période néonatale, dont 58,6% pendant la première semaine de vie (Figure 20). L'ESI a été classé comme très grave pour 39,5 % des enfants hospitalisés et 29,2 % des enfants traités en centre de santé primaire (Tableau 9).

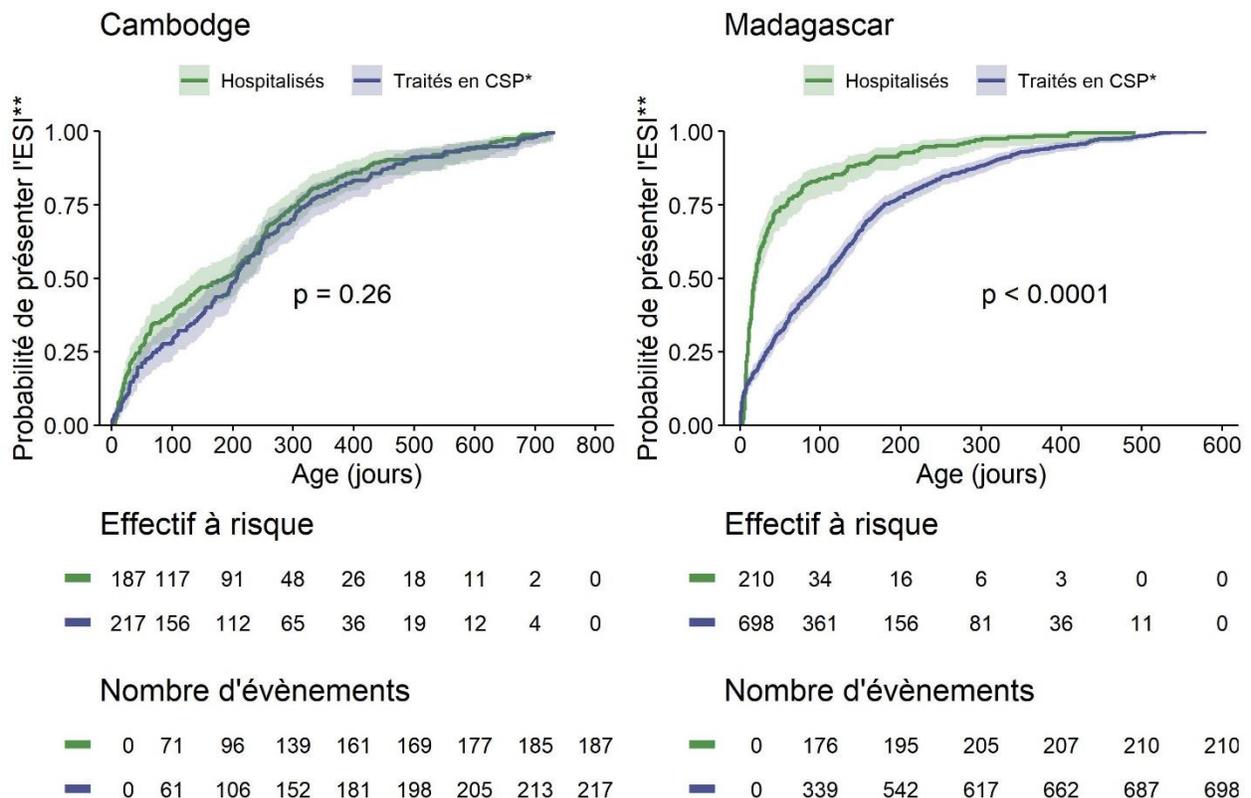


Figure 20: Âge à l'évènement de santé initial par lieu de prise en charge au Cambodge et à Madagascar.

* CSP = Centre de santé primaire

** ESI = Évènement de santé initial sérieux

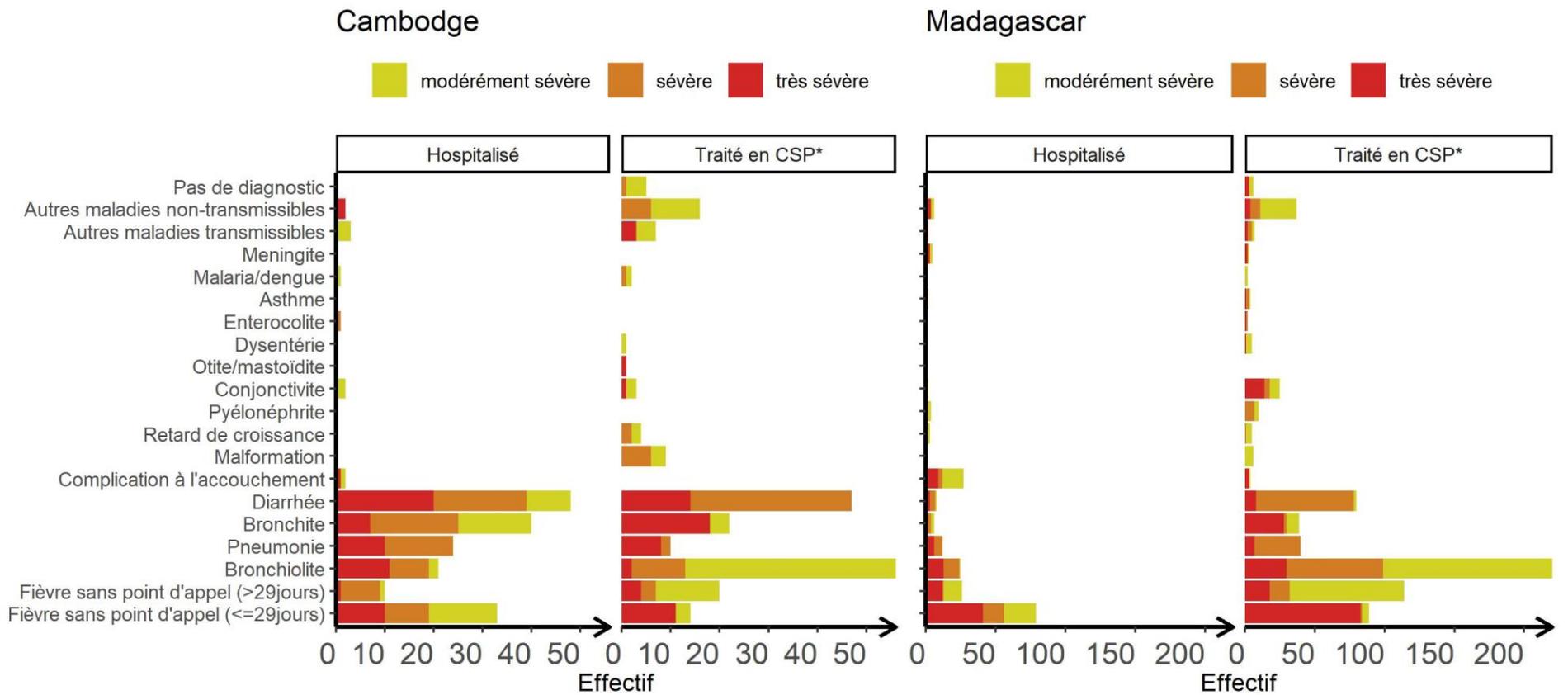


Figure 21: Diagnostic principal à l'évènement de santé initial des enfants cambodgiens et Madalgame par score de gravité.

*CSP = Centre de santé primaire

Tableau 9: Caractéristiques de l'enfant à l'évènement de santé initial selon le lieu de prise en charge à Madagascar et au Cambodge.

	Madagascar		p ²	Cambodia		p ²
	Hospitalisé	Traité en CSP ¹		Hospitalisé	Traité en CSP ¹	
n	210	698		187	217	
Caractéristiques de l'enfant						
Site (urban)	132 (62.9)	272 (39.0)	<0.001	106 (56.7)	117 (53.9)	0.647
Niveau d'éducation (<Primaire)	151 (71.9)	526 (75.4)	0.359	83 (44.4)	103 (47.5)	0.604
Sans emploi avec la grossesse	147 (70.0)	494 (70.8)	0.897	68 (36.4)	82 (37.8)	0.848
Accès à des latrines (extérieur)	193 (91.9)	640 (91.7)	1.000	92 (49.2)	101 (46.5)	0.665
Densité d'occupation (élevé) ³	37 (17.6)	119 (17.0)	0.930	55 (29.4)	53 (24.4)	0.309
Fumeur passif	104 (49.5)	315 (45.1)	0.298	126 (67.4)	128 (59.0)	0.101
Âge mère (<1 ^{er} quartile)	60 (28.6)	171 (24.5)	0.272	49 (26.2)	56 (25.8)	1.000
Primipare	50 (23.8)	196 (28.1)	0.257	56 (29.9)	72 (33.2)	0.556
Accouchement hors stt ⁴ de santé	59 (28.1)	268 (38.4)	0.008	1 (0.5)	4 (1.8)	0.462
Complications à l'accouchement ⁵	102 (48.6)	160 (22.9)	<0.001	46 (24.6)	62 (28.6)	0.431
Genre (fille)	100 (47.6)	378 (54.2)	0.113	89 (47.6)	114 (52.5)	0.373
Petit poids de naissance (<2500g)	59 (28.1)	94 (13.5)	<0.001	9 (4.8)	10 (4.6)	1.000
Caractéristiques à l'ESI⁶						
Âge (jour)	17 [9, 56]	104 [32, 178]	<0.001	185 [45, 305]	205 [73, 321]	0.148
Âge (période néonatale ⁷)	131 (62.4)	163 (23.4)	<0.001	36 (19.3)	28 (12.9)	0.108
Allaitement exclusif	76 (36.2)	287 (41.1)	0.231	34 (18.2)	39 (18.0)	1.000
Insuffisance pondérale	129 (61.4)	620 (88.8)	<0.001	149 (79.7)	192 (88.5)	0.022
Saison (pluie)	114 (54.3)	413 (59.2)	0.239	95 (50.8)	110 (50.7)	1.000
Antibiotique reçu	83 (39.5)	450 (64.5)	<0.001	177 (94.7)	196 (90.3)	0.149
Sévérité			<0.001			0.003
Modérément sévère	66 (31.4)	279 (40.0)		48 (25.7)	90 (41.5)	
Sévère	48 (22.9)	214 (30.7)		77 (41.2)	65 (30.0)	
Très sévère	96 (45.7)	205 (29.4)		62 (33.2)	62 (28.6)	
Diagnostique (non infectieux)	37 (17.6)	60 (8.6)	<0.001	7 (3.7)	31 (14.3)	0.001
Lutte respiratoire	48 (22.9)	134 (19.2)	0.288	42 (22.5)	18 (8.3)	<0.001
Fièvre ou hypothermie	23 (11.0)	242 (34.7)	<0.001	3 (1.6)	48 (22.1)	<0.001
Diarrhée	10 (4.8)	118 (16.9)	<0.001	66 (35.3)	63 (29.0)	0.215

Résultats exprimés en effectif (%)

- 1- CSP : Centre de santé primaire
- 2- P-valeur du test du chi-2
- 3- Plus de 4 personnes par chambre dans l'habitation
- 4- Stt : structures
- 5- Complications à l'accouchement : au moins un facteur parmi la césarienne, la réanimation à la naissance, un accouchement dystocique, une rupture prématurée des membranes, et un liquide amniotique fétide.
- 6- ESI : Évènement de santé initial sérieux
- 7- Période néonatale 0-28 jour

4.3. Infection et mortalité après un premier évènement de santé sérieux

- **Infections dans les trois mois suivant le premier évènement**

Dans les trois mois suivant leur ESI, 210 (16,0%) des enfants ont présenté une infection ultérieure. Cette proportion d'enfants infectés n'était pas différente entre les pays (Madagascar n=149 (16,4%), Cambodge n=61 (15,1%), p=0,60), ni entre les enfants pris en charge à l'hôpital ou en centre de santé primaire lors de l'ESI (hôpital n=69 (17,4%), centre de santé primaire n=210 (15,4%), p=0,42).

Dans 60,5% des cas, l'infection ultérieure était une infection respiratoire basse, 21,0% une diarrhée sévère, 17,6% une fièvre sans point d'appel et 0,9% une méningite. Nous avons comparé le diagnostic de l'infection ultérieure à celui posé à l'ESI. Parmi les enfants ayant eu une infection respiratoire basse ultérieure, 55% avaient un diagnostic à l'ESI qui n'était pas une infection respiratoire basse. Parmi les enfants ayant eu une diarrhée ultérieure, 80% avaient consulté pour un autre motif à l'ESI. Enfin, 60% des enfants présentant une fièvre sans point d'appel avaient eu un autre diagnostic à l'ESI. Le délai entre l'ESI et l'infection ultérieure est présenté dans la Figure 22 ci-dessous.

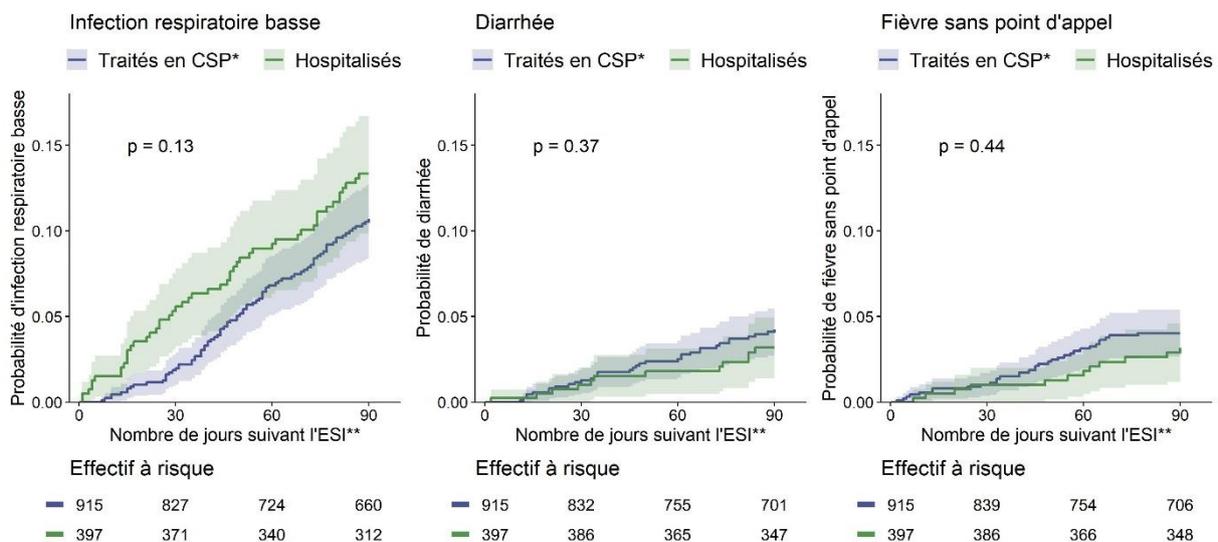


Figure 22 : Délai entre l'évènement de santé initial et l'infection ultérieure par diagnostic et par lieu de prise en charge à l'évènement initial à Madagascar et au Cambodge.

*CSP=Centre de santé primaire

**ESI=Evènement de santé initial sérieux

- **Décès dans les trois mois après leur premier évènement**

Parmi les 908 enfants malgaches ayant présenté un ESI, 21 (2,3%) enfants sont décédés dans les trois mois suivant l'ESI, dont 16 décès (76%) dans les 30 premiers jours. Treize décès (62%) étaient dus à des infections, telles que des infections néonatales (n=5) et des bronchiolites (n=4). Quatorze décès (67%) avaient eu lieu dans la période néonatale. Aucun décès après un ESI n'est survenu au Cambodge.

4.4. Facteurs de risques d'une infection ultérieure

Nous avons étudié les facteurs de risque d'avoir une infection ultérieure (infection respiratoire basse, diarrhée, fièvre sans point d'appel) suite à un ESI traité à l'hôpital ou dans les centres de santé primaire. Les analyses univariées sont présentées dans le Tableau 10 ci-dessous.

Tableau 10: Facteurs associés à une infection ultérieure après un évènement de santé initial au Cambodge et à Madagascar (analyse univariée).

	IRB ²			Diarrhée			Fièvre sans point d'appel		
	HR ¹	IC ²	p	HR ¹	IC ²	p	HR ¹	IC ²	p
Caractéristiques de l'enfant									
Pays (Madagascar)	1,4	[1,0-2,1]	0,06	0,4	[0,2-0,7]	<0,01	2,7	[1,2-6,0]	0,02
Site (rural)	0,9	[0,6-1,2]	0,36	1,6	[0,9-2,9]	0,11	1,0	[0,5-1,7]	0,89
Niveau d'éducation (<Primaire)	1,1	[0,7-1,5]	0,72	0,6	[0,4-1,1]	0,12	1,1	[0,6-2,0]	0,88
Densité d'occupation (élevé) ³	1,0	[0,7-1,5]	0,95	2,0	[1,1-3,7]	0,02	1,3	[0,7-2,6]	0,42
Sans emploi avec la grossesse	1,0	[0,7-1,4]	0,90	0,8	[0,4-1,3]	0,32	0,8	[0,4-1,4]	0,36
Foyer fumeur	1,3	[0,9-1,8]	0,19	1,1	[0,6-2,0]	0,66	0,9	[0,5-1,6]	0,67
Âge mère (<1 ^{er} quartile)	1,0	[0,7-1,5]	0,83	1,4	[0,7-2,7]	0,39	0,8	[0,4-1,4]	0,39
Primipare	0,7	[0,5-1,0]	0,06	1,3	[0,7-2,4]	0,37	1,1	[0,6-2,1]	0,76
Genre (garçon)	1,0	[0,7-1,4]	0,86	1,5	[0,8-2,7]	0,17	1,2	[0,7-2,1]	0,59
Accouchement hors structure de santé	1,0	[0,7-1,4]	0,90	1,4	[0,7-2,9]	0,36	0,9	[0,4-1,7]	0,67
Caractéristiques à l'ESI⁴									
Âge (0 - 28 jours)									
29 jours-1 an	-	-	-	-	-	-	0,7	[0,4-1,2]	0,21
>1an	-	-	-	-	-	-	0,4	[0,1-1,5]	0,17
Allaitement exclusif	0,9	[0,6-1,2]	0,39	0,6	[0,3-1,1]	0,10	0,5	[0,2-1,0]	0,06
Insuffisance pondérale	1,3	[0,8-1,9]	0,29	1,1	[0,5-2,3]	0,75	1,8	[1,0-3,6]	0,07
Saison (pluie)	1,6	[1,1-2,2]	0,01	1,0	[0,6-1,7]	0,98	1,0	[0,6-1,8]	0,98
Type d'ESI⁴									
Sévérité (modéré)									
Modérément sévère	1,1	[0,7-1,6]	0,84	1,4	[0,7-2,7]	0,34	1,0	[0,5-2,1]	0,97
sévère	1,5	[1,0-2,2]	0,05	0,9	[0,4-1,8]	0,74	1,4	[0,7-2,7]	0,33
Lutte respiratoire	2,1	[1,5-3,1]	<0,01	1,2	[0,6-2,3]	0,68	1,0	[0,5-2,1]	0,96
Fièvre ou hypothermie	0,7	[0,4-1,0]	0,07	1,1	[0,6-2,2]	0,71	1,7	[0,9-3,2]	0,08
Diarrhée	1,0	[0,6-1,5]	0,90	1,6	[0,9-3,1]	0,11	0,6	[0,3-1,5]	0,28
Traitement à l'ESI⁴									
Antibiotique	0,8	[0,6-1,1]	0,18	2,0	[1,1-3,7]	0,03	1,6	[0,9-2,9]	0,14

1- HR= hazard ratio brut

2- IC= Intervalle de confiance à 95%

3- Plus de 4 personnes par chambre dans l'habitation

4- IRB= Infection respiratoire basse

5- ESI=Evènement de santé initial sérieux

- Stratifié dans le modèle de Cox

En analyse univariée, un risque plus élevé d'infection respiratoire basse ultérieure était observé chez les enfants présentant une lutte respiratoire à l'ESI (Hazard Ratio brut=2,1 IC 95%=[1,5-3,1]) et en saison des pluies (1,6 [1,1-2,2]). Un risque plus élevé de diarrhée sévère ultérieure était observé chez les enfants vivant dans un foyer à densité d'occupation élevé (2,0 [1,1-3,7]) et ceux ayant reçu un traitement antibiotique à l'ESI (2,0 [1,1-3,7]).

Le modèle multivarié était ajusté sur le lieu de soins (centres de santé primaire/hôpital) et le pays. Dans ce modèle, les enfants présentant un risque plus élevé d'infections respiratoires basses ultérieures étaient ceux ayant présenté une détresse respiratoire lors de l'ESI (Hazard Ratio ajusté=2,0 IC95% [1,4-2,9]) et ceux ayant eu l'ESI pendant la saison des pluies (1,6 [1,4-2,9])(Tableau 11). Les enfants de mère primipare avaient, quant à eux, un risque plus faible de développer une infection respiratoire basse ultérieure (0,7 [0,4-1,0]).

Les enfants présentant un risque plus élevé de diarrhée ultérieure étaient ceux vivant dans une maison à densité d'occupation élevée (1,9 [1,1-3,6]).

Les enfants exclusivement allaités à l'ESI présentaient un risque plus faible de septicémie sans point d'appel ultérieure (0,3 [0,2-0,7]). Au Cambodge, les garçons (2,5 [1,0-6,0]) présentaient un risque plus élevé de diarrhée sévère ultérieure.

Tableau 11: Facteurs associés à une infection ultérieure après un évènement de santé initial au Cambodge et à Madagascar (analyse multivariée).

Légende : Résultats de l'analyse multivariée issue du modèle final de cox ajusté sur le lieu de traitement après une procédure de sélection pas-à-pas descendante. La fièvre sans point d'appel n'a pas été évaluée au Cambodge à cause du nombre insuffisant d'évènements.

	Tous pays n=1312			Madagascar n=908			Cambodge n=404		
	HR ²	CI ³ 95% n=136	p	HR ²	CI ³ 95% n=101	p	HR ²	CI ³ 95% n=35	p
LRI¹									
Pays (Madagascar)	1,6	[1,0-2,4]	0,034						
Site (rural)	0,9	[0,6-1,2]	0,360	0,9	[0,6-1,4]	0,630	1,0	[0,5-2,0]	0,988
Foyer fumeur (oui)	1,2	[0,9-1,7]	0,257	1,1	[0,8-1,7]	0,538	1,9	[0,8-4,4]	0,144
Saison à l'ESI ⁴ (pluie)	1,6	[1,1-2,2]	0,015	1,7	[1,1-2,6]	0,021	1,3	[0,6-2,5]	0,516
Détresse respiratoire à l'ESI ⁴	2,0	[1,4-2,9]	<0,001	1,2	[0,7-2,0]	0,510	4,1	[2,0-8,3]	<0,001
Age à l'ESI (0-28 jours)									
29 jours – 1 an	-	-	-	1,9	[1,1-3,1]	0,015	1,3	[0,4-3,7]	0,657
> 1 an	-	-	-	1,1	[0,3-3,9]	0,825	1,3	[0,4-4,7]	0,666
Primiparité ⁵	0,7	[0,4-1,0]	0,039						
Fièvre/hypothermie à l'ESI ⁴				0,6	[0,3-1,0]	0,053			
Sévérité de l'ESI ⁴ (modéré)									
sévère				0,7	[0,4-1,3]	0,308			
très sévère				1,7	[1,0-3,0]	0,051			
Diarrhea									
		n=49			n=23			n=26	
Pays (Madagascar)	0,50	[0,2- 0,8]	0,012	5,7	[1,7-19,3]	0,006	0,7	[0,3 - 1,5]	0,318
Site (rural)	1,80	[1,0- 3,2]	0,061						
Foyer surpeuplé ⁶	1,90	[1,1- 3,6]	0,032				4,0	[1,7 - 9,1]	0,001
Age (0-28 jours)									
29 jours-1 an	-	-	-	3,8	[1,1-13,6]	0,038	4,2	[0,6 - 31,6]	0,164
> 1 an	-	-	-	4,6	[0,7-28,7]	0,105	3,2	[0,4 - 28,6]	0,304
Genre (garçon)							2,5	[1,0 - 6,0]	0,048
Antibiotic reçu à l'ESI ⁴							5,9	[1,3 - 25,9]	0,019
Unspecified sepsis									
		n=45			n=38			n=7	
Pays (Madagascar)	3,0	[1,3 - 7,1]	0,010						
Site (rural)	0,8	[0,4 - 1,4]	0,394	0,7	[0,4-1,4]	0,343			
Allaité exclusivement à l'ESI ⁴	0,3	[0,2 - 0,7]	0,007	0,4	[0,2-0,8]	0,013			
Age (0-28 jours)									
29 jours-1 an	0,5	[0,3 - 1,1]	0,084	0,4	[0,2-0,9]	0,028			
>1 an	0,3	[0,1 - 1,3]	0,101	0,4	[0,1-2,1]	0,303			
Antibiotic reçu à l'ESI ⁴	2,1	[1,1 - 4,1]	0,024						

1- IRB= Infection respiratoire basse

2- HR= Hazard ratio ajusté

3- CI 95%= Interval de confiance à 95%

4- Nombre de personnes par chambre dans l'habitation > 4

5- ESI= Évènement de santé initial sérieux

- argument stratifié dans le modèle de Cox

5. Discussion

5.1. Synthèse et discussion des résultats

Dans cette partie, nous avons étudié le risque de survenue d'une infection et de décès dans les trois mois suivant un premier évènement de santé, qu'il soit traité en centres de santé primaire ou à l'hôpital. Parmi les 2866 nouveau-nés suivis dans BIRDY, environ la moitié ont présenté un ESI. Celui-ci était pris en charge à l'hôpital dans un quart des cas à Madagascar et la moitié des cas au Cambodge. Parmi ces enfants ayant présenté un ESI, 16% ont eu une infection dans les trois mois, majoritairement des infections respiratoires basses (bronchiolites et pneumonies).

Vingt et un décès sont survenus dans les trois mois après un ESI. Les trois quarts des décès survenaient dans les 30 premiers jours suivant l'ESI, ce qui est cohérent avec les données de la littérature (59). À Madagascar, plus de 2% des enfants sont décédés dans les trois mois suivant leur ESI. Ce taux se situe dans la tranche basse des estimations de mortalité rapportée dans la littérature (1%–18%) avec des périodes de suivi variables entre 30 jours et 5 ans après un évènement de santé sérieux (59). Par exemple, une étude menée en Gambie a estimé à 2,8% taux de mortalité cumulé dans les trois mois suivant une pneumonie, une méningite ou une septicémie traitée en centre de santé primaire et secondaire (64). Une autre étude retrouvait un taux de mortalité de 2,4% dans les 30 jours suivant un évènement de santé sérieux traité en centre de santé primaire (anémie, diarrhée, paludisme, pneumonie, méningite, infections respiratoires basses...)(63). Les auteurs de cette étude avaient rapporté qu'aucun enfant décédé n'avait eu recours à une visite de suivi programmée. Les facteurs de risque identifiés étaient une malnutrition sévère et un jeune âge (moins de 12 mois)(63). Même si notre population diffère par le contexte culturel et l'âge, nous avons également retrouvé ces deux facteurs comme augmentant le risque de morbidité infectieuse. Une autre étude menée au Kenya a montré un taux de mortalité cumulé dans l'année aux alentours de 3% suivant la sortie de l'hôpital, tous diagnostics confondus (71). Les facteurs de risque précédemment cités étaient également trouvés dans cette étude (71).

Les infections respiratoires basses étaient les infections ultérieures les plus fréquentes dans notre étude. Elles représentent un fardeau élevé pour la mortalité, étant la principale cause infectieuse de décès chez les enfants de moins de 5 ans dans les PRFM (13). Les enfants particulièrement à risque d'infection respiratoire basse ultérieure étaient ceux qui présentaient une détresse respiratoire à l'ESI. Les enfants exposés tôt dans leur vie à une détresse respiratoire sévère pourraient subir une perturbation de leur microbiome respiratoire, ce qui pourrait entraîner un risque accru d'infections respiratoires pendant

l'enfance (72). La détresse respiratoire peut également être causée par un manque de surfactant pulmonaire chez le prématuré qui réduit la tension de surface à l'interface air-liquide dans le poumon et reflète une immaturité pulmonaire (73). Les enfants prématurés constituent une population vulnérable connue. Cependant, dans BIRDY1, l'âge gestationnel n'a pas pu être évalué de manière fiable, car la datation par échographie n'était pas disponible, ce qui ne nous permet pas de vérifier cette dernière hypothèse.

Le deuxième facteur de risque de présenter une infection respiratoire basse ultérieure était la saison de survenue de l'ESI. Les infections respiratoires basses sont principalement dues à des agents pathogènes saisonniers (74). Ce schéma de saisonnalité a été particulièrement observé à Madagascar dans notre cohorte (Figure 23), où le nombre le plus élevé d'infections respiratoires basses a été observé en février et

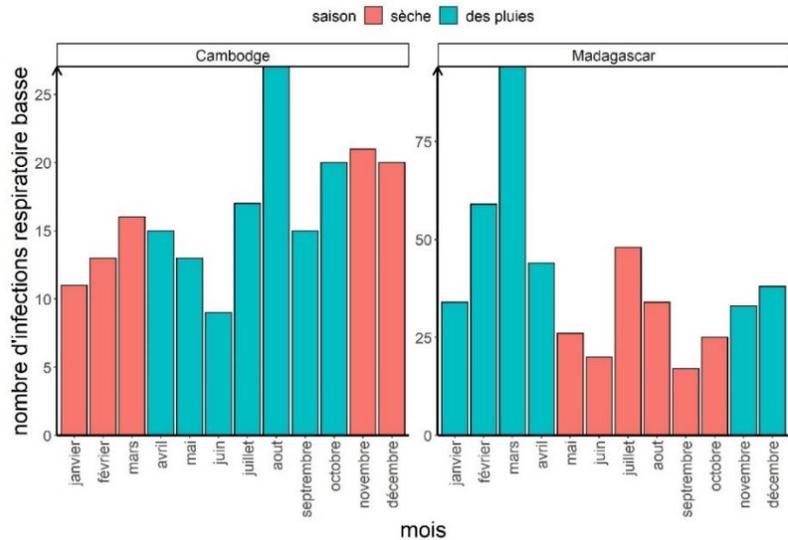


Figure 23: Saisonnalité des infections respiratoires basses à Madagascar et au Cambodge

pendant la saison chaude et pluvieuse. Ce résultat est cohérent avec celui de Hoffmann J. et collègues montrant une variation saisonnière significative avec un pic d'infection par le virus respiratoire syncytial A et B en février à Madagascar (75).

Après les infections respiratoires basses, les diarrhées sévères étaient les infections ultérieures les plus fréquemment retrouvées. Les enfants vivant dans des habitations densément peuplées étaient particulièrement à risque de présenter cet évènement. Dans ce type d'habitation, l'espace réduit et le nombre important de personnes partageant l'espace commun favoriseraient les transmissions de pathogènes entre les membres des ménages (14,76). Nous avons également constaté que la prescription d'antibiotiques lors de l'ESI était associée à un risque plus élevé de diarrhée sévère ultérieure au Cambodge. Cela pourrait s'expliquer par une perturbation du microbiote consécutive à la prise d'antibiotique qui favoriserait ensuite la survenue d'infections par des agents pathogènes entériques, en particulier chez les jeunes enfants (77). La prescription d'antibiotique au Cambodge était particulièrement

importante, représentant 60% des consultations en centre de santé primaire (*Antoine Ardillon et al.*, communication personnelle). Dans plus de la moitié des cas, cette prescription était non indiquée, c'est-à-dire qu'elle faisait suite à une consultation pour un diagnostic n'en nécessitant pas selon les recommandations du PCIME (*Antoine Ardillon et al.*)(70). Une sensibilisation des professionnels de santé et de la communauté à une prescription parcimonieuse et adaptée des antibiotiques pourrait participer à la réduction des diarrhées sévère en communauté.

Enfin, les enfants avec un allaitement exclusif présentaient un risque plus faible de diarrhée (analyse univariée) et de fièvre sans point d'appel (analyse multivariée). Ces résultats sont conformes aux données antérieures montrant que l'allaitement maternel exclusif a un effet positif sur la diminution de la morbidité et de la mortalité dues aux maladies infectieuses. En effet, l'allaitement améliorerait les défenses des enfants contre les agents pathogènes grâce aux anticorps de la mère et réduirait leur exposition aux bactéries d'origine alimentaire et hydrique (14,78).

5.2. Force et limites

Cette étude était une cohorte prospective internationale et multicentrique. Le recrutement systématique des femmes enceintes dans les zones d'étude et au niveau communautaire a permis de minimiser le biais de sélection. La population d'étude avait donc des caractéristiques proches de celles observées de la population générale de ces mêmes zones. Le suivi, à la fois passif et actif, a permis d'obtenir des informations complètes sur l'historique de santé de tous les enfants, qu'ils aient été traités à l'hôpital ou dans les centres de santé primaire. Cependant, ce suivi rapproché a pu conduire à une plus grande attention des mères face à la santé de leur enfant et à la détection de symptômes infectieux. La détection précoce de ces signes, associée à une accessibilité facilitée aux soins dans notre étude, pourrait conduire à une sous-estimation du taux réel d'infection après un ESI.

Nous avons étudié le premier évènement de santé, sans prendre en compte les évènements de santé ultérieurs. Le premier évènement survenait généralement dans les premiers mois de vie, ce qui limite les investigations chez les enfants plus âgés. Cependant, les nouveau-nés constituent la population la plus vulnérable, qui supporte la plus grande charge de morbidité et de mortalité.

Enfin, tous les évènements pris en charge dans le système de santé formel ont été documentés dans notre étude. La mise en place d'un partenariat auprès des matrones et la surveillance active des évènements de santé infectieux a permis de limiter le nombre d'évènements manqués dans le système de santé informel. Cependant, il est possible qu'un certain nombre d'évènements pris en charge chez les guérisseurs par

exemple n'aient pas été documentés. Du fait de la prise en charge organisée dans le cadre de l'étude, les barrières d'accessibilité géographique et financière étaient fortement limitées dans BIRDY, ce qui a certainement amené à des taux de recours aux soins traditionnels inférieur aux taux réels. Bien que ce facteur est certainement peu important dans notre échantillon, il pourrait représenter un facteur important dans la population. Une étude menée en Éthiopie a montré que près de 80% des parents avaient eu recours à une médecine traditionnelle pour leurs enfants (moyenne d'âge 3 ans) au cours des 12 derniers mois, majoritairement pour la prise en charge d'évènements bénins (79). D'autres études, notamment anthropologiques seraient nécessaires afin de mieux comprendre la place du système de soins traditionnels dans les soins des enfants dans ces pays et les conséquences sur le risque d'infection ultérieure.

5.3. Améliorer le suivi

Nos résultats soulignent l'importance d'une surveillance étroite des enfants présentant des facteurs de risque dans les mois suivants un ESI, mais cela est difficile à mettre en place dans des systèmes de soins de santé déjà surchargés.

La prévention de la morbi-mortalité après un ESI pourrait s'appuyer sur l'identification des enfants vulnérables avant leur retour à domicile afin qu'un suivi adapté puisse leur être proposé. Cela a été mis en place en Ouganda, grâce à l'approche de « smart discharge » qui est fondée sur des modèles de prédiction de risques de mortalité en sortie de l'hôpital et, depuis 2019, en sortie de centre de santé (80). Les enfants identifiés comme « à risque » bénéficiaient d'un suivi particulier qui comprendrait, par exemple, des actions d'éducation sur la reconnaissance des signes de gravité et la fourniture de matériel d'hygiène. Un suivi rapproché, via des agents de santé communautaire, était également mis en place permettant ensuite de rediriger les enfants vers des centres de santé adaptés (80). Nos résultats soulignent l'utilité de ce type d'approche pour prévenir la morbidité infectieuse après un ESI. De plus, nos résultats pourraient permettre de renforcer les preuves scientifiques permettant l'élaboration des algorithmes de prédictions et d'étendre leur utilisation aux contextes géographiques de nos pays d'étude.

Les projets de prévention de la morbi-mortalité après un ESI sont souvent basés sur un suivi au niveau communautaire. Cette approche permet à la fois de désengorger les hôpitaux et de rendre les familles acteurs dans la santé de leurs enfants, tout en minimisant les barrières géographiques et financières. Comme les mères ont généralement la responsabilité principale de fournir des soins de routine, elles sont souvent une population privilégiée pour des actions de sensibilisation sur l'identification de symptômes

graves nécessitant une attention médicale (81). Des études ont pu montrer l'efficacité de cette méthode dans la réduction de la morbi-mortalité en PRFM via des interventions communautaires. Une revue de la littérature Cochrane a identifié les études mettant en place des interventions via des agents de santé communautaires visant à réduire la morbi-mortalité infectieuse chez la mère et son enfant (82). Ces actions comprenaient, par exemple, la formation des parents à la reconnaissance précoce des symptômes d'intérêts et l'accompagnement à une orientation adaptée de ces enfants (82). Ces études ont montré un effet bénéfique significatif d'une approche basée sur des agents de santé communautaires sur la réduction de la mortalité infantile et la morbidité infectieuse (fièvre sans point d'appel, diarrhée et infection respiratoire)(82).

Dans un système de santé déjà surchargé, il semble essentiel de pouvoir cibler les enfants les plus à risque de morbidité infectieuse. Afin d'identifier le plus précisément possible ces enfants, les preuves scientifiques doivent être solides et couvrir un large éventail de situation. Notre étude a permis de préciser ces facteurs de risque chez les jeunes enfants sans pathologie spécifique à Madagascar et au Cambodge. Cependant, il serait important de compléter ces informations avec d'autres études menées dans des contextes différents. La cohorte prospective « Childhood Acute Illness and Nutrition » (CHAIN) est actuellement en cours incluant des enfants âgés de 1 semaine à 2 ans lors de leur admission à l'hôpital dans neuf sites situés dans quatre pays d'Afrique et deux pays d'Asie du Sud (83). Elle a pour objectif principal de déterminer les facteurs de risques cliniques, biologiques et sociodémographiques de mortalité à l'hôpital et en communautaire, ainsi que d'examiner le risque de réadmission à l'hôpital et de faible statut nutritionnel (83). Les résultats de cette cohorte pourraient permettre de valider certains facteurs de risques identifiés dans ce travail, ainsi que d'identifier d'autres facteurs non pris en compte dans notre étude comme les facteurs biologiques.

Enfin, pendant le séjour à l'hôpital, l'enfant pourrait être exposé à un grand nombre de perturbations causées, par exemple, par les changements d'habitude, la séparation avec la famille ou les troubles de sommeil. Ces perturbations pourraient conduire à un plus grand risque d'infection ultérieure, indépendamment de la gravité ou du type de pathologie traitée à l'ESI. Cependant, le risque propre de l'hospitalisation joué par le lieu de prise en charge sur le risque d'infection ultérieure n'a pas pu être estimé dans ce modèle, car les enfants hospitalisés et ceux traités en centre de santé primaire n'étaient pas comparables au moment de leur ESI.

6. Conclusion

Plus de 15% des enfants ont acquis une infection ultérieure dans les trois mois suivant un ESI, principalement des infections respiratoires basses. Nos résultats soulignent l'importance de renforcer le suivi des enfants les plus à risque après un ESI. Les facteurs de risques identifiés tels que la présence de lutte respiratoire, la saisonnalité à l'évènement ou encore les conditions d'habitat pourraient être utilisés pour cibler et adapter le suivi des enfants particulièrement à risque de morbidité infectieuse après un ESI.

Chapitre 4 : Sur-risque infectieux après une hospitalisation

1. Introduction

1.1. L'hospitalisation : une cause de vulnérabilité ?

D'après les résultats du chapitre précédent, près de 16% des enfants présentant un ESI avaient une infection ultérieure (infection respiratoire basse, diarrhée, fièvre sans point d'appel, méningite) dans les trois mois, qu'ils soient traités en centre de santé primaire ou à l'hôpital. Dans notre étude, la proportion d'infection ultérieure était plus élevée chez les enfants hospitalisés (17,4%) que chez ceux traités en centre de santé primaire (15,4%), mais cette différence n'était pas significative ($p=0,42$). Dans la littérature, les taux de mortalité retrouvés en sortie d'hôpital étaient souvent supérieurs à ceux retrouvés après une prise en charge en centre de santé primaire (63,71). Un "syndrome post-hospitalier" a récemment été décrit comme une période transitoire de vulnérabilité après la sortie de l'hôpital (17). Ce syndrome a principalement été décrit chez les adultes et dans les pays à revenu élevé. Il se caractériserait par un risque élevé de réadmission et de mortalité dans les 30 jours après la sortie de l'hôpital, majoritairement pour des causes différentes de celles retrouvées lors de l'admission initiale (17,84,85). Cette vulnérabilité ne serait donc pas seulement due à la gravité de la maladie, mais pourrait également être causée par la grande variété de pressions environnementales pendant leur séjour à l'hôpital, tel que le stress émotionnel de la maladie, l'isolement social, la restriction de la mobilité ou encore les perturbations du sommeil (86).

À notre connaissance, aucune étude n'avait encore estimé l'impact de l'hospitalisation sur la vulnérabilité post-événement chez les enfants en PRFM. Dans le chapitre précédent, nous avons identifié les facteurs de risque sociodémographiques et cliniques de survenue d'une infection ultérieure, mais nous n'avons pas pu isoler et quantifier le rôle propre du lieu de prise en charge sur ce risque infectieux. En effet, bien que le lieu de prise en charge ait été inclus dans notre analyse précédente comme facteur d'ajustement, l'interprétation de l'odds ratio n'était pas possible, car un grand nombre de facteurs de confusions n'avaient pas été pris en compte. En effet, l'admission à l'hôpital ne serait pas seulement liée à la gravité de la maladie de l'enfant, mais pourrait également être fortement influencée par la perception de la maladie par les parents, la gratuité du traitement ou la zone de résidence (urbaine/rurale)(87,88). Afin d'isoler le rôle propre de l'hospitalisation sur le risque infectieux, il est nécessaire de passer par deux étapes intermédiaires : l'identification des facteurs de risque influençant le lieu de prise en charge et

l'identification des facteurs de risque de présenter une infection ultérieure (ce travail a été réalisé dans le chapitre précédent).

1.2. Objectifs

Par conséquent, l'objectif de l'analyse présentée dans ce chapitre était d'isoler le rôle joué par l'hospitalisation (par rapport à la prise en charge en centre de santé primaire) sur le risque d'infections ultérieures dans les trois mois suivant un ESI.

2. Méthode

Dans cette partie, les données étudiées étaient identiques à celles présentées dans le chapitre 3. L'évènement étudié était toujours l'infection ultérieure (infections respiratoires basses, diarrhée, fièvre sans point d'appel et méningite) dans les trois mois suivant un ESI. Cependant, le but était d'estimer l'effet propre d'une prise en charge hospitalière sur les risques d'infections ultérieures. Pour estimer l'effet de l'hospitalisation sur le risque d'infection ultérieure, nous avons effectué ces trois étapes consécutives :

- (1) Identification des facteurs de risque d'une prise en charge hospitalière lors de l'ESI
- (2) Appariement des enfants hospitalisés avec des enfants traités en centre de santé primaire à l'aide des variables identifiées à l'étape 1
- (3) Estimation de l'effet propre de l'hospitalisation sur les données appariées et ajustées sur les facteurs de risque d'infections ultérieures (identifiés dans le chapitre 3),

2.1. Étape (1) : identification des facteurs de risque d'être hospitalisé lors de l'évènement de santé initial sérieux

Nous avons identifié les facteurs de risque d'avoir une prise en charge à l'hôpital lors de l'ESI (par rapport à une prise en charge en centre de santé primaire) en utilisant un modèle de régression logistique. Les variables testées dans l'analyse univariée étaient celles décrivant le statut socio-économique, le statut à la naissance (condition à l'accouchement, complication, poids à la naissance...) et à l'ESI (y compris l'âge). Toutes les variables dont la p-valeur était inférieure à 0,2 dans l'analyse univariée ont été introduites dans le modèle multivarié. Une procédure pas-à-pas descendant a été utilisée pour construire le modèle final

parcimonieux. Les variables conservées dans ce modèle final étaient ensuite utilisées pour construire le score de propension.

2.2. Étape (2) : Appariement par score de propension et « full optimal matching »

Le lieu de prise en charge au moment de l'ESI n'était pas randomisé et, par conséquent, les enfants hospitalisés et les enfants traités en centre de santé primaire à l'ESI pouvaient ne pas être comparables. Afin de rendre les deux groupes comparables, les enfants hospitalisés ont été appariés avec les enfants traités en centre de santé primaire en utilisant des scores de propension. Les scores de propension ont été estimés par régressions logistiques en considérant les facteurs identifiés à l'étape (1).

Les observations dans les deux groupes ont été appariées sur les scores de propension en utilisant la méthode « full optimal matching ». Il existe plusieurs techniques d'appariement (Tableau 12). La méthode exacte permet un appariement d'un individu du groupe 1 et un individu du groupe 2 qui ont des scores de propensions égaux. La méthode du plus proche voisin permet de réaliser un appariement entre deux individus qui ont un score de propension proche (mais pas forcément égal). Un caliper peut ainsi être défini afin de spécifier la différence maximum de score de propension autorisée entre deux individus appariés. La méthode d'appariement par stratification est basée sur la création d'un nombre fini de strates au sein desquels les individus du groupe 1 et du groupe 2 ont des scores de propension proches. Enfin, la méthode « full optimal matching » se base sur cette même technique, mais crée le nombre maximum de strates regroupant au moins un individu du groupe 1 (enfant hospitalisé dans notre cas) et un individu du groupe 2 (enfant traité en centre de santé primaire)(89). Les observations du groupe 2 sont ensuite pondérées pour correspondre au nombre d'observations du groupe 1 dans la même strate. Cette méthode permet de garder la totalité de l'échantillon et de minimiser de déséquilibre intrastrates.

Après l'appariement, toutes les différences absolues standardisées des moyennes de chaque covariable devaient être inférieures au seuil de 0,1 afin de rendre les groupes d'enfants hospitalisés et ceux traités en centres de santé primaire comparables à l'ESI. L'appariement a été effectué indépendamment pour chaque pays.

Tableau 12: Comparaison des différentes méthodes d'appariement et leurs applicabilités dans le cadre de ces données

Méthode	Exacte	Plus proche voisin sans caliper	Plus proche voisin avec caliper	Stratification	Full optimal matching
Principe	Apparier individus sur scores égaux	Apparier individus avec scores proches sans limitation sur la distance	Apparier individus avec scores proches d'une distance maximum égale au caliper	Apparier individus à l'intérieur d'un nombre de strates définis. Ces sous-classes sont équilibrées grâce à des pondérations des individus du groupe contrôle.	Apparier individus à l'intérieur d'un nombre maximum de strates, équilibrées par pondération avec au minimum un enfant traité en centre de santé primaire et un hospitalisé par strate
Avantage	Réduction biais très importante	Réduction biais importante	Réduction biais très importante	Taille de l'échantillon conservée	Taille de l'échantillon conservé, moins de déséquilibre intrastrate
Inconvénient	Réduction de la taille de l'échantillon	Le voisin choisi peut être très éloigné	Réduction de la taille de l'échantillon	Il peut exister un déséquilibre résiduel intrastrate	Certains individus sont surreprésentés par pondération, mais ce biais peut être limité en définissant la pondération maximum autorisée
Applicabilité	Effectif trop faible	Non-comparabilité des groupes	Non applicable car effectif trop faible	Applicable	Applicable

1.1. Étape (3) : analyse du rôle propre de l'hospitalisation dans le risque d'infection ultérieure

Pour estimer l'effet propre de l'hospitalisation, les données appariées ont été analysées à l'aide d'un modèle de régression multivariée à risque proportionnel de Cox. Ce modèle comprenait le lieu de traitement et était ajusté sur les variables impliquées dans le risque de présenter une infection ultérieure identifiées dans le chapitre 3.

3. Résultats

3.1. Facteur de risque d'une admission à l'hôpital

Pour rappel, parmi les 2866 enfants suivis dans BIRDY, 915 enfants avaient eu un ESI pris en charge en centre de santé et 396 avaient été hospitalisés. Cela représentait 208 (23,1%) enfants traités à l'hôpital à Madagascar et 188 (46,5%) enfants au Cambodge (Tableau 9).

Les facteurs de risque d'une prise en charge hospitalière à l'ESI identifiés grâce au modèle de régression logistique multivariée sont présentés dans le Tableau 13. Les enfants les plus susceptibles d'être hospitalisés étaient ceux qui présentaient un événement sévère (OR ajusté=1,89, IC95% [1,35-2,66]) ou très sévère (1,7 [1,2-2,4]) par rapport à un événement modérément sévère), les nouveaux nés entre 0 et 28 jours (3,4 [2,5-4,8] par rapport aux nourrissons entre 29 jours et 1 an), les enfants ayant présentés des complications à l'accouchement (1,6 [1,2-2,1]) et les enfants présentant une insuffisance pondérale (3,4 [2,4-4,7]). Les enfants cambodgiens (4,1 [3,1-5,6]), les filles (1,3 [1,0-1,7]) et les enfants vivant en zone urbaine (2,0 [1,5-2,6]) avaient également un risque plus élevé d'être hospitalisés lors de l'ESI. Des facteurs concordants ont été identifiés dans l'analyse par pays (Tableau 13).

Tableau 13: facteurs de risque d'hospitalisation lors de l'évènement de santé initial.

Légende : Modèle logistique multivarié entre les enfants hospitalisés et ceux traités en centre de santé primaire à l'évènement de santé initial.

	Hospitalisés	Traités en CSP ¹	Tout pays			Madagascar			Cambodge		
	n (%) (n=396)	n (%) (n=915)	ORa ²	IC ³ 95%	p	ORa ²	IC ³ 95%	p	ORa ²	IC ³ 95%	p
Pays (Cambodge)	188 (47.4)	216 (23.6)	4.12	[3.08-5.55]	<0.001						
Site (urbain)	238 (59.9)	389 (42.5)	2.01	[1.54-2.64]	<0.001	2.99	[2.08-4.35]	<0.001			
Sexe (fille)	209 (52.6)	422 (46.1)	1.29	[0.99-1.68]	0.059						
Complications à l'accouchement ⁴	148 (37.3)	222 (24.3)	1.55	[1.16-2.06]	0.003	2.26	[1.56-3.27]	<0.001			
Âge à l'ESI ⁵											
En bas âge (28jours-1an)	193 (48.6)	632 (69.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nouveau-nés (0-28jours)	167 (42.1)	192 (21.0)	3.44	[2.50-4.77]	<0.001	4.47	[2.98-6.76]	<0.001	1.71	[0.97-3.04]	0.064
Enfants (>1an)	37 (9.3)	91 (9.9)	1.03	[0.65-1.63]	0.884	0.68	[0.20-1.81]	0.491	1.06	[0.62-1.80]	0.841
Sévérité à l'ESI ⁵											
Modérément sévère	114 (28.7)	369 (40.3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sévère	126 (31.7)	279 (30.5)	1.89	[1.35-2.66]	<0.001	1.79	[1.10-2.91]	0.018	2.34	[1.44-3.86]	0.001
Très sévère	157 (39.5)	267 (29.2)	1.69	[1.21-2.36]	0.002	1.47	[0.95-2.29]	0.084	1.82	[1.09-3.05]	0.022
En sous-poids à l'ESI ⁵	119 (30.0)	103 (11.3)	3.36	[2.42-4.66]	<0.001	3.90	[2.59-5.87]	<0.001	2.11	[1.21-3.75]	0.009

1- CSP = Centres de santé primaire

2- ORa = Odds ratios ajustés

3- IC = Intervale de confiance

4- Complications à l'accouchement: au moins un des facteurs suivants parmi la césarienne, la réanimation à la naissance, l'accouchement dystocique, la rupture prématurée des membranes et un liquide amniotique fétide.

5- ESI = Évènement de santé initial sérieux

3.2. Description générale de l'appariement

Les variables utilisées pour le calcul des scores de propensions étaient celles associées au risque d'être hospitalisé à l'ESI, c'est-à-dire le site (rural/urbain), le sexe, une complication à l'accouchement, l'âge à l'ESI (en mois), la gravité de l'ESI et le statut nutritionnel à l'ESI. Les distributions des scores de propensions avant et après appariement sont présentées en Figure 24.

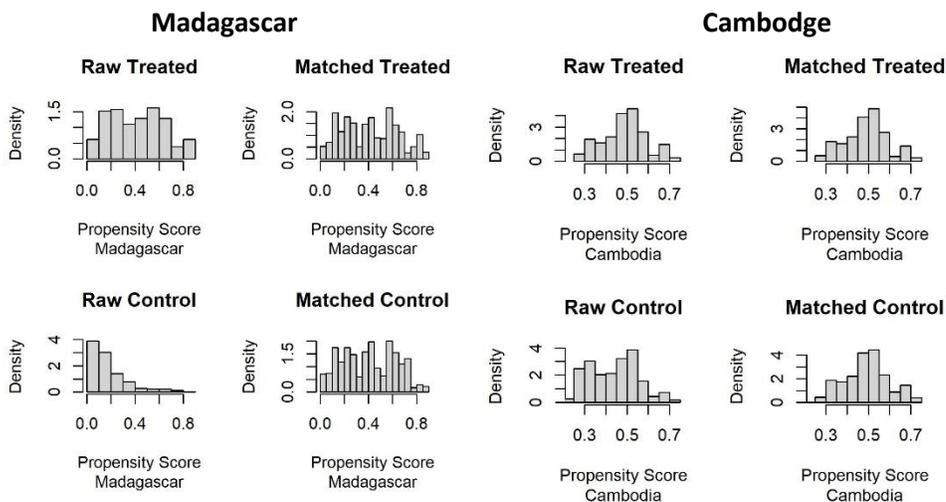
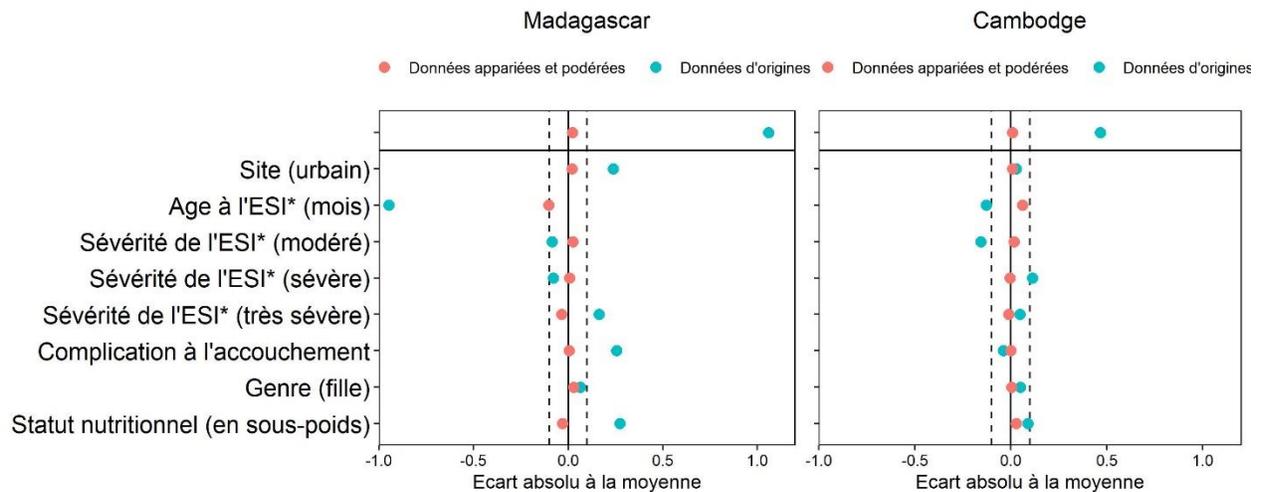


Figure 24: Distribution des valeurs du score de propension avant et après appariement chez les enfants hospitalisés (groupe « treated ») et traités en centre de santé primaire (groupe « control »).

Grâce à la méthode du « full optimal matching », un appariement sur 160 strates a été réalisé à Madagascar. La pondération attribuée aux enfants pris en charge en centre de santé primaire variée entre 0,16 et 6,64 selon les strates. Au Cambodge, 142 strates ont été identifiées pour l'appariement. La pondération des enfants traités en centre de santé primaire était comprise entre 0,15 et 2,32 selon les strates. Après appariement, les différences absolues de chaque covariable entre les enfants hospitalisés et ceux traités en centre de santé primaire étaient inférieures au seuil de 0,1 choisi, permettant de considérer nos groupes comme comparables sur ces variables à l'ESI (Figure 25).

Figure 25: Écart absolu à la moyenne de chaque covariable entre les enfants hospitalisés et ceux traités en centre de santé primaire à l'évènement initial avant et après appariement

Légende : Appariement par score de propensions et « full optimal matching » avec un seuil de validité à 0.1
 *ESI : évènement de santé initial sérieux



3.3. Estimation de l'effet propre de l'hospitalisation

Les estimations de l'effet propre de l'hospitalisation sur le risque d'infection ultérieure ont été obtenues en utilisant l'ensemble de données appariées sur les variables impliquées dans le risque d'hospitalisation à l'ESI (identifiées à l'étape (1)) et sont ajustées sur les variables impliquées dans le risque d'infections ultérieures (identifiées dans le chapitre 3).

Dans ce modèle multivarié, les enfants hospitalisés avaient 1,7 [1,0-2,8] fois plus de risque que les enfants traités en centre de santé primaire de présenter une infection respiratoire basse dans les trois mois suivant leur ESI (Figure 26). Il n'y avait pas de différence statistique de présenter une diarrhée sévère ultérieure (0,9 [0,4-1,9]) ou une fièvre sans point d'appel (0,5 [0,2-1,1]) entre les enfants hospitalisés et ceux traités en centre de santé primaire.

Des tendances similaires ont été observées dans les analyses stratifiées par pays, mais sans significativité statistique en raison de la taille réduite de l'échantillon. En effet, le risque propre d'hospitalisation lors d'une infection respiratoire basse ultérieure était de 1,6 [0,7-3,6] au Cambodge et de 1,7 [0,9-3,2] à Madagascar.

Cambodge et Madagascar

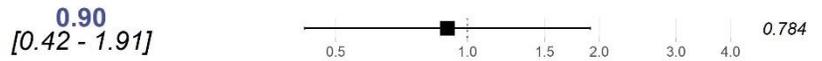
Infection respiratoire basse

Evénements: 136
AIC: 1544.86; Index de Concordance : 0.64



Diarrhée

Evénements: 46
AIC: 565.01; Index de Concordance : 0.61



Fièvre sans point d'appel

Evénements: 45
AIC: 738.86; Index de Concordance : 0.65



Cambodge

Infection respiratoire basse

Evénements: 35
AIC: 397.89; Index de Concordance : 0.72



Diarrhée

Evénements: 23
AIC: 323.47; Index de Concordance : 0.71



Madagascar

Infection respiratoire basse

Evénements: 101
AIC: 1004.21; Index de Concordance : 0.68



Diarrhée

Evénements: 23
AIC: 163.61; Index de Concordance : 0.53



Fièvre sans point d'appel

Evénements: 38
AIC: 594.67; Index de Concordance : 0.62



Figure 26 : Effet propre de l'hospitalisation sur le risque d'infection ultérieure (cohorte BIRDY1, 2012-2018)

Légende : Modèle de Cox sur données appariées et ajustées sur les variables associées au risque d'infections ultérieures et non prises en compte dans le calcul du score de propension.

4. Discussion

Nos résultats ont montré qu'une hospitalisation peut augmenter l'acquisition d'une infection respiratoire basse ultérieure de 1,7 chez des enfants de PRFM, indépendamment de la gravité et des symptômes à l'admission. Ces résultats soulignent l'importance de favoriser une prise en charge en centre de santé primaire lorsqu'une hospitalisation n'est pas nécessaire.

Ces résultats suggèrent pour la première fois l'existence d'un "syndrome post-hospitalier" chez les enfants dans les PRFM alors qu'il a été décrit chez les adultes et dans les pays à revenu élevé (17). Cependant, les facteurs contributifs pourraient être différents chez les jeunes enfants des PRFM, impliquant, par exemple, les conséquences sociales et psychologiques de la séparation entre l'enfant et sa famille, le changement de routine ou encore les perturbations de sommeil (17). Les infections nosocomiales pourraient également jouer un rôle important dans ce sur-risque infectieux observé. De plus, l'hospitalisation pourrait entraîner une charge économique accrue pour le ménage en raison du coût du séjour, de l'achat de médicaments et de l'incapacité des parents à travailler pendant cette période. Cela pourrait avoir un impact à long terme sur les conditions de vie de l'enfant et donc sur sa santé. Par exemple, une étude menée au Bangladesh a montré que 70% des familles les plus pauvres réduisaient leurs dépenses alimentaires mensuelles en raison des coûts consécutifs à l'hospitalisation de leur enfant (90). Bien que ce facteur soit minimisé dans notre étude qui prenait en charge les frais médicaux, l'arrêt potentiel de l'activité professionnelle des parents pour s'occuper de l'enfant hospitalisé pourrait entraîner une baisse importante des revenus pour le foyer. Des études anthropologiques et épidémiologiques complémentaires pourraient aider à explorer et à comprendre ces facteurs.

4.1. Limiter les hospitalisations non essentielles

Les enfants sont particulièrement à risque de développer une infection ultérieure dans les trois mois après un ESI. Nous avons identifié précédemment certains facteurs de risque comme la présence de difficultés respiratoires lors de l'ESI, l'arrêt de l'allaitement exclusif ou encore la prise d'un traitement antibiotique. En plus d'une surveillance étroite de ces enfants à risque, une orientation vers un parcours de soin rationalisé, en évitant les admissions non essentielles à l'hôpital, pourrait contribuer à réduire la

survenue d'infections ultérieures et donc potentiellement la mortalité. Afin d'atteindre cet objectif, plusieurs types d'actions sont possibles.

Une des pistes d'action pour réduire les prises en charge hospitalières non nécessaires est l'amélioration de la reconnaissance des signes cliniques et des signes de gravité nécessitant une orientation de l'enfant vers une prise en charge hospitalière. Afin d'améliorer la détection de ces signes et d'orienter l'enfant vers le parcours de soin le plus adapté, des recommandations standardisées et facilement utilisables telles que le PCIME ou le « Practical approach to care kit Child » (PACK Child) pourraient être un outil efficace (70,91). Cependant, ces outils doivent être adaptés au contexte local pour répondre aux problématiques du personnel de santé et être accompagnés d'une formation à son utilisation. Dans le cas des admissions hospitalières sans consultation préalable en centre de santé primaire, des actions pourraient être menées au niveau communautaire. Ce type d'interventions (via par exemple des agents de santé communautaires) ont montré leur efficacité sur l'amélioration de la détection des signes de gravité par la famille et sur la réduction la morbi-mortalité infantile et néonatale (167). Ces interventions pourraient donc permettre d'améliorer l'orientation des enfants vers une structure de santé adaptée lors de l'ESI et d'améliorer la qualité du suivi à domicile afin de prévenir les infections ultérieures.

Bien que les causes exactes pouvant expliquer le syndrome post-hospitalier n'ont pas encore été identifiées avec précision, les stress environnementaux causés par les conditions de l'hospitalisation sont les hypothèses majoritairement évoquées. Pour les enfants les plus petits, la promotion des techniques de peau à peau avec un membre de la famille, souvent la mère, diminuerait le niveau de cortisol (hormone du stress) et augmenterait les niveaux d'ocytocine (hormone favorisant l'attachement mère-enfant)(92). La promotion de ce type d'intervention chez les nouveau-nés hospitalisés pourrait permettre de minimiser l'exposition à ces stress environnementaux. Pour diminuer le stress chez les enfants plus âgés, l'amélioration des conditions d'hospitalisations pourrait être une solution possible. Même si très peu d'études sont actuellement disponibles à ce sujet en PRFM, une étude menée en Italie chez des enfants de 5 à 10 ans a montré un état d'anxiété supérieur chez des enfants hospitalisés par rapport à ceux non hospitalisés (93). De plus, les enfants admis plusieurs fois à l'hôpital avaient de moins bonnes stratégies d'adaptation, d'évitement et de restructuration cognitive positive que ceux admis à l'hôpital pour la première fois (93). Une admission à l'hôpital d'un enfant signifie qu'il doit quitter son foyer, ses parents et

frères et sœurs, et interrompre ses routines quotidiennes pour se retrouver dans un environnement qui est, pour lui, souvent froid et austère (93). À cela peuvent s'ajouter la peur des examens médicaux et la douleur. Ces expériences stressantes peuvent affecter la croissance physique, la santé mentale ou le développement émotionnel des enfants (93). Une prise en charge adaptée à l'enfant et à la famille peut améliorer significativement l'adhésion au soin et diminuer le stress et l'anxiété (94). Ces interventions sont souvent difficiles à mettre en place dans les PRFM à cause d'un manque d'espace dans les établissements de santé, des restrictions financières et des ressources humaines et le manque de temps et de formation des professionnels de santé (94). Cependant, ces approches de soins centrées sur l'enfant ou sur la famille gagnent de plus en plus de terrain dans le domaine des soins de santé dans les PRFM, en particulier dans le domaine du traitement du VIH (95). Les soins centrés sur l'enfant sont associés à la création d'un environnement sanitaire rassurant pour l'enfant et à la mise en place d'une stratégie de communication du personnel soignant adapté à son âge (95). Les soins peuvent également être réalisés dans un travail collaboratif entre l'enfant lui-même, sa famille et les soignants (95). L'implication de l'enfant dans sa santé est adaptée en fonction de son âge et de ses capacités, impliquant davantage la famille pour les enfants les plus jeunes.

Une étude actuellement en cours évalue l'efficacité de l'administration systématique d'antibiotiques à tous les enfants à leur sortie de l'hôpital afin de prévenir des événements infectieux et de diminuer la mortalité associée. Cet essai randomisé mené chez des enfants âgés de 1 à 59 mois au Kenya évaluait l'efficacité d'un traitement de 5 jours à l'azithromycine (contre placebo) sur la réduction de risque de réhospitalisation et de décès au cours des 6 mois suivants (96). Cependant, l'impact de ce type d'intervention sur la résistance aux antibiotiques chez les individus traités, et plus largement dans la communauté, n'est pas précisément connu. De plus, les antibiothérapies peuvent entraîner des perturbations du microbiote intestinal chez ces enfants déjà vulnérables pouvant augmenter le risque d'infection ultérieure avec un pathogène résistant. Dans ce contexte, la balance bénéfice-risque de ce type de projets est complexe et doit être étudiée à un niveau global et à long terme.

4.2. Force et limites

Cette cohorte internationale, multicentrique et communautaire a permis de recenser de manière exhaustive les événements de santé traités en centre de santé primaire et à l'hôpital. De plus, la qualité

du suivi était bonne avec 94% des enfants suivis au moins 1 mois, 87% suivis au moins 2 mois et plus de 83% suivis au moins 3 mois après leur ESI. Un arrêt de suivi sur dix était dû au décès de l'enfant. Le suivi actif en communautaire a permis d'optimiser la détection des infections.

Les méthodes choisies, un score de propension et la méthode « full optimal matching », appliquées sur ces données de cohorte communautaire ont permis d'estimer le rôle spécifique de l'hospitalisation sur le risque d'infection ultérieure chez les enfants des PRFM. Cette méthode a déjà montré de bonnes performances pour une utilisation dans des études longitudinales et plus particulièrement pour des études ayant comme évènement d'intérêt principal les évènements indésirables à la sortie de l'hôpital (89). Cette méthode permet de minimiser les déséquilibres entre les deux groupes et au sein même des strates tout en gardant la globalité des observations. Cependant, cette technique permet de rendre les groupes comparables seulement sur les caractéristiques observables, omettant potentiellement d'autres facteurs non renseignés dans notre étude.

Dans cette étude, l'évènement d'intérêt était la première infection survenant dans les trois mois suivant un ESI. Le nombre d'infections après un ESI n'a pas été investigué. L'effet de l'hospitalisation sur le risque d'infection ultérieure pourrait varier avec le nombre d'évènements auquel l'enfant aurait pu être confronté au cours de sa vie. De plus, l'estimation de l'effet propre de l'hospitalisation chez des enfants plus âgés (>2 ans) pourrait être estimée dans de futures études afin d'étudier les potentielles interactions entre le risque causé par l'hospitalisation et l'âge de l'enfant. Enfin, si la taille de l'échantillon avait été plus importante, le sur-risque de mortalité et de réhospitalisation aurait pu être estimé. De futurs travaux de recherche pourraient être menés dans ce sens.

5. Conclusion

Les enfants hospitalisés étaient environ 2 fois plus à risque de présenter une infection respiratoire basse ultérieure par rapport aux enfants traités en centre de santé primaire. Ce résultat confirme le fait que l'hospitalisation en elle-même (indépendamment du diagnostic et de la gravité de l'évènement) peut être une cause de plus grande vulnérabilité chez les enfants des PRFM. Nos résultats soulignent l'importance d'éviter les hospitalisations inutiles ainsi que la nécessité de renforcer les directives locales et internationales pour améliorer les parcours de soins des enfants.

Chapitre 5 : Administration
systématique ou de masse
d'antibiotiques et conséquences sur
l'antibiorésistance

1. Introduction

1.1. Définitions et problématique de l'antibiorésistance

Dans les chapitres précédents, nous avons présenté plusieurs études évaluant l'administration d'antibiotiques aux enfants pour prévenir la morbi-mortalité en communauté ou à la sortie de l'hôpital (53,97). Bien que les antibiotiques soient principalement utilisés pour le traitement des infections bactériennes, ils sont également prescrits à des fins prophylactiques, tant au niveau individuel que collectif. L'utilisation prophylactique à grande échelle d'antibiotiques peut être classée en deux catégories : l'administration massive d'antibiotiques (AMA) et l'administration systématique d'antibiotiques (ASA). L'AMA décrit l'administration d'antibiotiques à des communautés pour contrôler la propagation de certaines maladies infectieuses. Par exemple, l'OMS recommande l'administration massive d'azithromycine pour lutter contre le trachome dans les régions à forte prévalence (98). L'ASA vise à améliorer les états de santé ou prévenir les complications d'un groupe ciblé en leur prescrivant des antibiotiques de manière systématique. Par exemple, le co-trimoxazole peut être administré aux personnes infectées par le VIH pour prévenir les infections opportunistes (99). Ces deux types d'administration représentent une exposition aux antibiotiques de manière répétée ou/et touchant un nombre important d'individus ce qui pourrait jouer un rôle essentiel dans l'émergence et la propagation de la résistance aux antibiotiques (100–102).

La résistance aux antibiotiques est l'un des plus importants problèmes de santé publique dans le monde. En effet, si les niveaux d'émergence et la diffusion restent aux taux actuels, la résistance aux antibiotiques pourrait être responsable d'environ 10 millions de décès et coûter plus 100 000 milliards de dollars (103). La résistance aux antibiotiques participe également à l'augmentation des coûts des soins de santé, l'allongement de la durée des séjours hospitaliers et un risque accru de morbidité et de mortalité (104). De plus, dans ces pays où l'accès au traitement de deuxième ligne est souvent compliqué, la résistance peut être un fardeau encore plus lourd en terme sanitaire et financier. Dans les PRFM, les infections bactériennes sont les principales causes de décès, et la résistance aux antibiotiques pourrait entraîner une augmentation de la mortalité due à l'échec des traitements de première ligne, en particulier dans les contextes où l'accès aux médicaments de deuxième intention est limité (105). Chaque année, environ 214 000 décès par septicémie néonatale seraient attribuables à des agents pathogènes résistants,

survenant principalement en PRFM (105). Un rapport de l'OMS publié en 2014 a rapporté qu'environ 45% des décès survenus en Afrique et en Asie du Sud-Est seraient dus à des bactéries multirésistantes (104). Cependant, les informations sur l'impact clinique et économique de la résistance aux antibiotiques sont limitées en PRFM par un manque de surveillance et de programmes de gestion des antimicrobiens (104).

Le mésusage et la mauvaise qualité des antibiotiques contribuent de manière importante à l'émergence et à la diffusion de la résistance aux antibiotiques (106). Les niveaux de résistance doivent être particulièrement surveillés en PRFM, où toutes les conditions pour l'émergence et la diffusion y sont réunies. Un mauvais contrôle des infections, un assainissement inadéquat et de mauvaises conditions de vie ont été identifiés comme des facteurs jouant un rôle important dans l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques. L'AMA/ASA pourrait donc potentiellement contribuer à l'augmentation des niveaux de résistance dans ces contextes particulièrement propices.

Malgré cet enjeu majeur santé publique, à notre connaissance, aucune étude décrivant les interventions de AMA/ASA et leur conséquence sur la résistance aux antibiotiques n'a été menée.

1.2. Objectifs

Les principaux objectifs de ce chapitre étaient (i) de documenter les interventions d'AMA/ASA mises en œuvre dans les PRFM, y compris les indications, les populations ciblées, les antibiotiques utilisés et les modes d'administration, et (ii) d'étudier leur impact potentiel sur la résistance aux antibiotiques.

2. Méthode

2.1. Méthode de recherche et critères de sélection, d'exclusion et d'évaluation

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature afin d'identifier toutes les études décrivant l'utilisation d'AMA/ASA dans les PRFM. Les articles inclus étaient des articles de recherche originaux décrivant des interventions de AMA ou de ASA, avec indication de l'administration qui pourrait potentiellement cibler une partie substantielle de la population dans au moins un pays défini comme PRFM par la Banque mondiale (19)(2019). Les critères d'exclusion étaient :

- ✓ Les revues systématiques et les articles de méta-analyses (utilisés uniquement comme source de références dans les recherches « en boule de neige »)
- ✓ La collecte de données avant le 1er janvier 2000
- ✓ Les études portant sur l'AMA pour le contrôle du trachome (en raison d'une revue systématique et d'une méta-analyse récemment mise à jour sur ce sujet)(107).

Aucune restriction linguistique n'a été appliquée. Cette revue de la littérature sera présentée conformément à la déclaration PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis)(Annexe 4). Le protocole complet de l'étude a été enregistré auprès de PROSPERO, sous le numéro CRD42020140182.

Les moteurs de recherche PubMed, Web of Science, Scopus et Cochrane Library ont été utilisés pour identifier les articles publiés entre janvier 2000 et janvier 2019. Des recherches supplémentaires ont été effectuées tous les mois jusqu'en mars 2020 afin d'inclure la littérature récemment publiée. Des références supplémentaires ont été obtenues à l'aide d'une « recherche en boule de neige » grâce à l'étude des références des autres articles.

Nous avons utilisé des stratégies de recherche booléennes complètes avec des termes de recherche relatifs aux AMA/ASA et aux « MeSH terms » correspondant pour chaque base de données. L'équation de recherche est disponible en Annexe 5.

Trois chercheurs ont participé au processus d'examen (BTH, EDA et moi). J'ai évalué la pertinence des titres des articles. Deux des trois chercheurs (BTH et moi ou EDA et moi) ont lu de manière indépendante les

abstracts puis les textes intégraux afin de sélectionner tous les articles pertinents. Les désaccords ont été résolus par consensus entre toutes les parties.

Les outils du Critical Appraisal Skills Programme basés sur les directives de Cochrane ont été utilisés pour évaluer la qualité des études. Pour évaluer la qualité de l'extraction des données, deux chercheurs (BTH et moi ou EDA et moi) ont examiné les données extraites des articles sélectionnés. Cet outil a permis de guider le choix de l'inclusion finale des articles dans cette revue systématique.

2.2. Données extraites

Pour toutes les études éligibles, nous avons extrait les informations sur les objectifs, les méthodes et les caractéristiques des AMA/ASA. Lorsque la résistance aux antibiotiques était évaluée, les méthodes épidémiologiques et microbiologiques ont été extraites. Nous avons stratifié les études en fonction des populations ciblées et des types d'antibiotiques administrés, et résumé les données sur la résistance aux antibiotiques lorsqu'elle était évaluée (prévalence des agents pathogènes résistants, mesures d'association).

3. Résultats

3.1. Description générale des études incluses

Au total, 2438 articles ont été identifiés (Figure 27). Après élimination des doublons, 2131 articles étaient éligibles pour la sélection des titres, dont 150 pour la sélection des résumés. Sur 86 textes complets évalués, 63 répondaient à nos critères d'inclusion. Ils provenaient de 36 études différentes dans 19 pays. La majorité des études avaient été menées en Afrique (32 études, 89%) et en particulier en Afrique australe (17 études, 47%)(Figure 28). Vingt-cinq études (69 %) étaient des essais contrôlés randomisés et 26 (72%) ont été mises en œuvre dans un cadre urbain. Les autres caractéristiques des études incluses sont disponibles dans le tableau supplémentaire en Annexe 6.

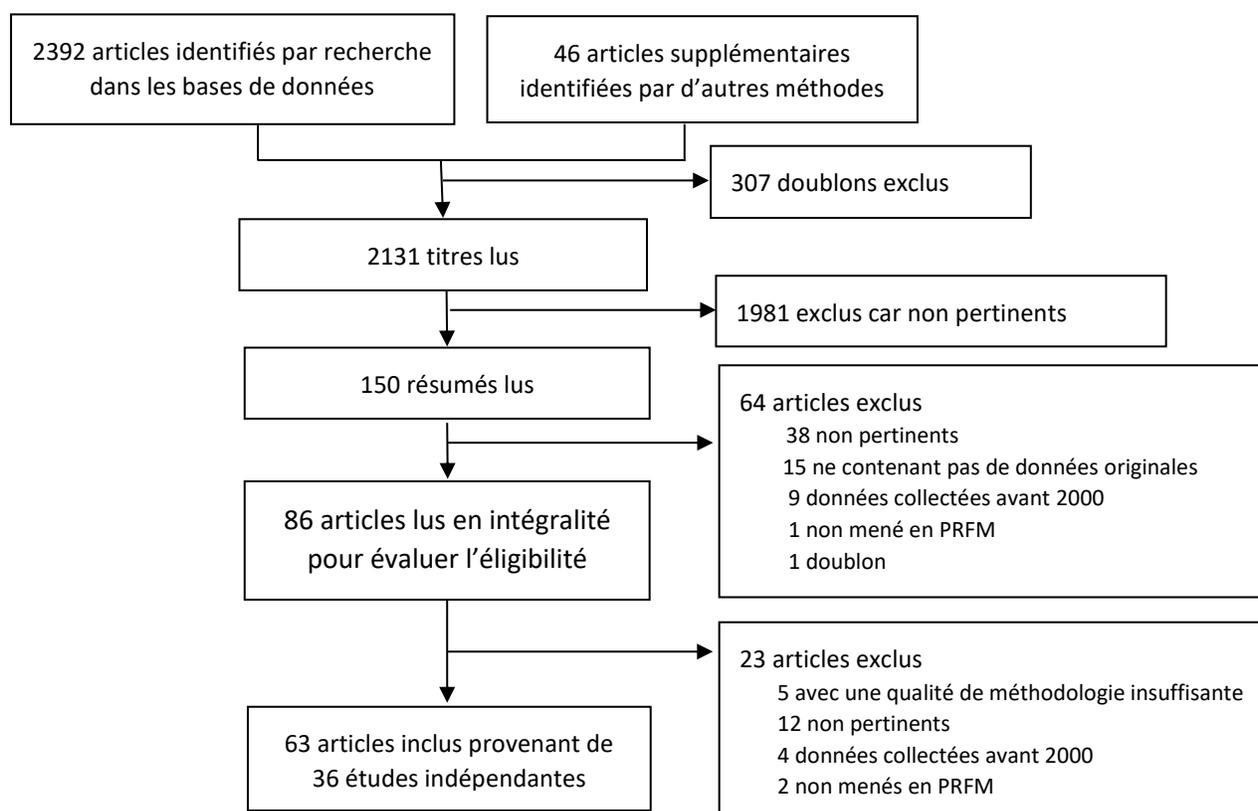


Figure 27: diagramme de flux PRISMA

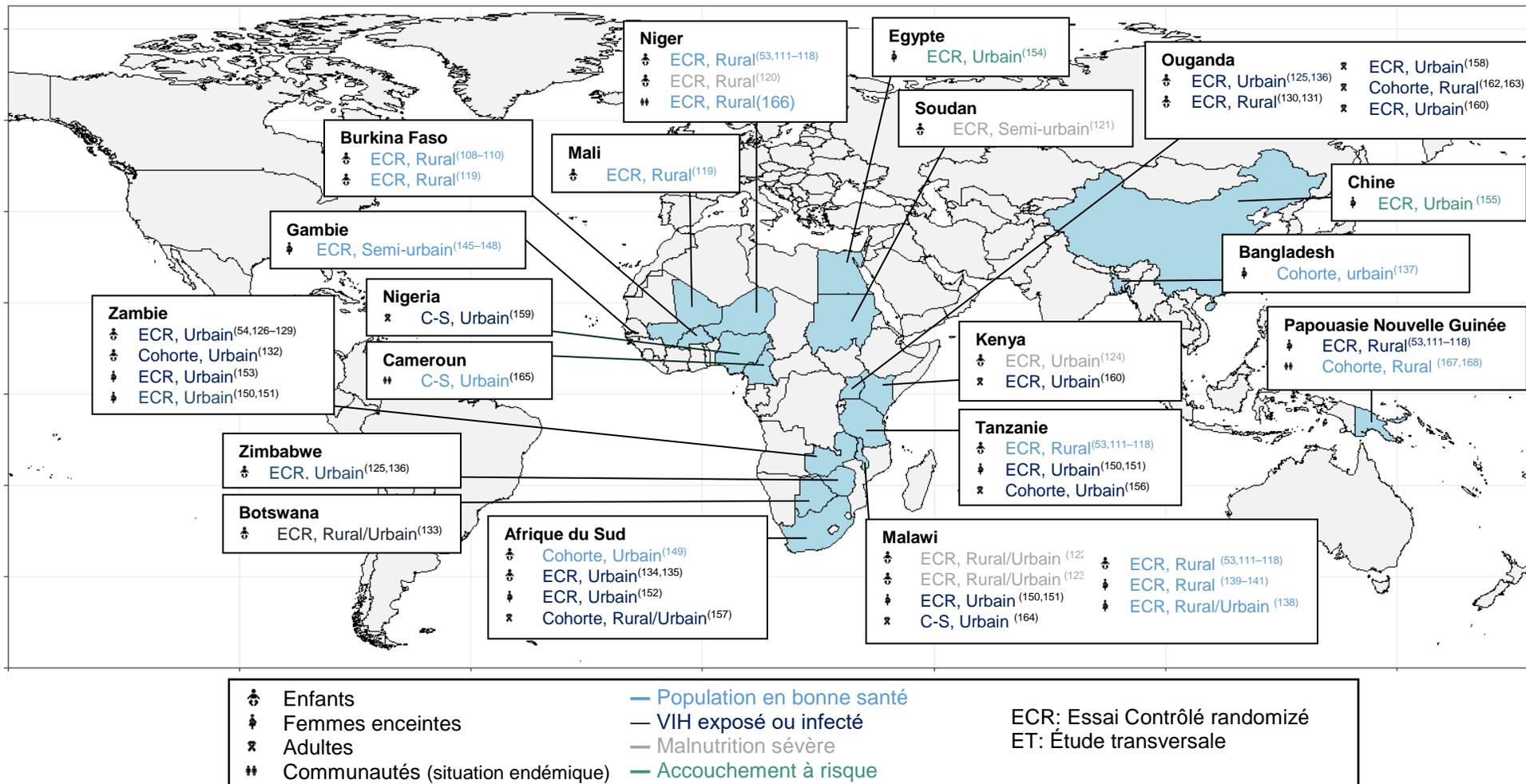


Figure 28: Répartition géographique des 63 articles inclus (36 études distinctes)

3.2. Type d'antibiotique administré et populations ciblées

Dans l'ensemble, l'antibiotique le plus couramment étudié était le co-trimoxazole (16 études, dont 14 chez des personnes exposées ou infectées par le VIH) avec une posologie conforme aux recommandations internationales. Les autres antibiotiques couramment étudiés étaient l'azithromycine (7 études) et l'amoxicilline (6 études) avec des posologies variables. Les détails concernant les populations, l'antibiotique, les doses et la fréquence, ainsi que les principaux résultats étudiés sont présentés dans la Figure 29 et le Tableau 14.

- **Quatorze des 36 études (39%) avaient évalué l'AMA/ASA chez les enfants (53,54,108–136).**

Dans trois études, l'AMA ciblait des nourrissons en communauté (53,108–119). La première étude (ARMCA) a examiné l'impact de l'amoxicilline, du co-trimoxazole et de l'azithromycine sur la prise de poids des nourrissons (108–110). La seconde étude (MORDOR) a évalué l'effet de l'azithromycine sur la morbidité et la mortalité infantile (53,111–118). La troisième étude a examiné l'effet de l'ajout de l'azithromycine à la chimioprophylaxie du paludisme saisonnier sur la morbidité et la mortalité infantile (119).

Cinq études ont réalisé de l'ASA en ciblant les nourrissons de moins de deux ans souffrant de malnutrition sévère (120–124). Parmi elles, quatre ont étudié l'impact de l'amoxicilline sur la récupération nutritionnelle (120–123), dont deux ont également inclus des bras avec la ceftriaxone (121) ou le cefdinir (122). La cinquième a évalué l'impact du co-trimoxazole sur la mortalité (124).

Six études ont ciblé des enfants exposés ou infectés par le VIH (54,125–136), toutes dans le cadre de l'utilisation du co-trimoxazole pour diminuer la morbi-mortalité.

- **Onze études (31%)(137–155) avaient évalué l'efficacité de l'ASA chez les femmes enceintes.**

Six études ciblaient des femmes enceintes en communauté (137–149), dont quatre évaluaient l'azithromycine pour diminuer la morbidité maternelle/infantile, la prématurité ou le faible poids de naissance pour améliorer la prise de poids gestationnelle (138–147). Deux études ont évalué l'impact de l'ASA pour prévenir la septicémie néonatale précoce, en utilisant l'amoxicilline, la céphalexine ou la pénicilline (137), ou encore l'ampicilline en association ou non avec le métronidazole (149).

Trois études ont ciblé les femmes enceintes infectées par le VIH (150–153) pour prévenir la morbi-mortalité en utilisant le co-trimoxazole (153), la céfoxitine (152), le métronidazole en association avec l'érythromycine ou l'ampicilline (150,151).

Les deux autres études ont ciblé les femmes présentant des facteurs de risque au moment de l'accouchement (154,155). La première a administré de l'ampicilline aux femmes présentant une rupture prématurée des membranes fœtales afin de prévenir une septicémie néonatale précoce (154). L'autre a évalué l'administration de céfazoline au moment du clampage du cordon pour prévenir les infections maternelles chez les femmes ayant subi une césarienne (155).

- ***Huit études (22%) avaient examiné l'impact de l'ASA avec du co-trimoxazole chez les adultes infectés par le VIH (156–164).***

Ces études ont investigué l'impact du co-trimoxazole sur la réduction des taux de mortalité, des infections ou de l'incidence du paludisme.

- ***Les trois études restantes (8%) décrivaient l'AMA dans des contextes d'épidémies (165–168).***

Dans la première étude, la doxycycline était administrée aux contacts de patients atteints de choléra au Cameroun (165). Dans la deuxième étude, la ciprofloxacine était administrée aux membres de villages nigériens à forte prévalence de méningite (166). Dans la troisième étude, de l'azithromycine était distribuée aux membres de villages à forte prévalence de pian en Papouasie-Nouvelle-Guinée (167,168).

Figure 29: Principales populations ciblées, antibiotiques utilisés et indications pour l'administration systématique ou massive d'antibiotique dans les pays à revenus faibles et intermédiaires.

	Populations	Antibiotique majoritairement utilisé	Résultat visé
 Enfants	Population générale	azithromycine	↘ mortalité
	Dénutris	amoxicilline	↗ poids
 Femmes enceintes	En communauté	azithromycine	↘ accouchement prématuré ↘ sepsis néonatal ↘ mortalité maternelle/néonatale ↗ poids de naissance
	Rupture prématurée des membranes	ampicilline	↘ septicémie néonatale précoce
	Césarienne	cefazoline	↘ morbidité
 Population VIH	Infectée ou exposée Enfants, femmes enceintes, adultes	Co-trimoxazole	↘ morbidité ↘ mortalité
 Situation épidémique	Méningite	Ciprofloxacine	↘ incidence méningite
	Cholera	Doxycycline	↘ incidence cholera
	Pian	Azithromycine	↘ incidence pian

Tableau 14: Type d'administration massive ou systématique d'antibiotique retrouvé dans les études incluses.

Antibiotique et population	Dose (mg)	Fréquence	Évènement d'intérêt principal
Amoxicilline			
♂ 1-59m en communauté (108–110)	25/kg	2/j x 5j	Gain de poids
♂ 1-59m dénutris (120)	80/kg	2/j x 7j	Récupération nutritionnelle
♂ 1-59m dénutris (122)	80/kg	2/j x 14j	Mortalité et récupération nutritionnelle
♂ 6-59m dénutris (123)	60/kg	1/j x 7j	Récupération nutritionnelle
Ampicilline			
♂ Accouchement voie basse (149)	1000	1/6h à l'accouchement	Sepsis néonatal précoce
♂ VIH+ (150,151)	500 + 250	3/j x 7j	Morbi-mortalité*
♂ RPM** (154)	1500	1 à l'accouchement	Sepsis néonatal précoce
Azithromycine			
♂ 1-59m en communauté (53,111–118)	20/kg	2/an ¹ x 3 ans	Morbi-mortalité et quantité de gènes résistance
♂ 1-59m en communauté (108–110)	5/kg	1/j x 5j	Mortalité, admission hospitalière
♂ 3-59m en communauté (119)	100 or 200	1/j x 3j	Gain de poids
♂ En communauté (138)	1000	1 au 2 nd et 3 ^{ème} trimestre	Prématurité
♂ En communauté (139–141)	500	2 au 3 ^{ème} trimestre	Prématurité, gain de poids fœtal et néonatal
♂ En communauté (54,126–129)	500	2/j x 2j jusqu'à 3x	Gain de poids fœtal et néonatal
♂ En communauté (145–148)	2000	1 à l'accouchement	Morbi-mortalité* gain de poids néonatal
♂ Épidémie de pian (167,168)	30/kg	1 dose	Prévalence du pian
Cefazoline ou amoxicilline			
♂ Césarienne (155)	2000	1 à l'accouchement	Infections maternelles
Cefdinir			
♂ 1-59m dénutris (122)	14/kg	2/j x 14j	Mortalité et récupération nutritionnelle
Cefoxitine			
♂ VIH, accouchement voie basse (152)	2000	1 à l'accouchement	Infections maternelles
Ceftriaxone ou amoxicilline			
♂ 1-59m dénutris (121)	50/kg	1/j x 5j	Gain de poids
Cephalexine, pénicilline ou amoxicilline			
♂ En communauté (137)	500	1 à l'accouchement	Sepsis néonatal précoce
Ciprofloxacine			
♂ Épidémie de méningite (166)	250 ou 500	1 dose	Incidence de méningite
Co-trimoxazole			
♂ 1-59m en communauté (108–110)	240	2/j x 5j	Gain de poids
♂ 2-59m dénutris (124)	120 ou 240	1/j x 1 an	Mortalité
♂ 3-17ans VIH+ (125,136)	480 ou 960	1/j x 96semaines ou x200 semaines	Mortalité, admission hospitalière, infection cutanée
♂ 3-1 ans VIH+ (54,126–129)	240 ou 480	1/j x 4an	Mortalité, admission hospitalière, consommation d'antibiotique, colonisation aux Pneumocoques
♂ 2-5ans VIH+ (130,131)	60/kg	1/j x 4an	Incidence du paludisme
♂ 0-1an HIV-exposed (132)	60/kg	1/j x 1an	Colonisation aux (Pneumocoques)
♂ 0-15m exposé au VIH (133)	120 ou 240	1/j x 15m	Colonisation aux (Enterobacteriaceae résistantes)
♂ 0-1an exposé au VIH (134,135)	120 ou 240	1/j	Morbidité et abondance de gènes de résistance
♂ VIH+ (153)	480	2/j x16j	Mortalité, admission hospitalière
♂ VIH+ (156)	960	2/j	Colonisation à (<i>E. coli</i> résistantes)
♂ VIH+ (157)	960	1/j	Mortalité
♂ VIH+ (158)	960	1/j	Mortalité et incidence du paludisme
♂ VIH+ (159)	960	1/j	Colonisation à <i>E. coli</i> résistante
♂ VIH+, taux CD4 élevé (160)	960	1/j	Morbi-mortalité
♂ VIH+, taux CD4 élevé (160)	960	1/j	Incidence d'évènements évitables, mortalité
♂ Adultes/enfants VIH+ (162,163)	960	1/j	Morbi-mortalité
♂ >15ans VIH+ (164)	960	1/j	Colonisation aux Pneumocoques
Doxycycline			
♂ Contact de patient Cholera + (165)	5/kg	1 dose	Incidence de choléra et taux de résistance
Érythromycine			
♂ VIH+ (150,151)	500 + 250	3/j x 7j	Morbi-mortalité

Légendes

♂	Enfant	j-	jour
♀	Femmes enceintes	m-	mois
x	Adultes	*	des femmes enceintes et de leur enfant
##	Communautés	**	RPM : Rupture prématurée des membranes

(108–110) – 3 bras : co-trimoxazole, azithromycine, amoxicilline

(137) – 3 bras : amoxicilline, cephalexine, penicilline

(121) – 2 bras : amoxicilline, ceftriaxone

(122) – 2 bras : amoxicilline, cefdinir

(150,151) – 3 bras : ampicilline + metronidazole ou erythromycin + metronidazole ou placebo

(149) – 2 bras : ampicilline ou ampicilline + metronidazole

3.3. Évaluation de l'antibiorésistance

3.3.1. Description des études évaluant la résistance aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques a été évaluée après une mesure « baseline » dans 39% (14/36) des études (109,114,115,128,132,133,135,146,148,156,159,162–168): dans 5 études sur 14 visant les enfants (109,114,115,128,132,133,135), dans 2/11 chez les femmes enceintes (146,148), dans 4/8 chez les adultes infectés par le VIH (156,159,162–164), et dans 3/3 en contextes épidémiques (165–168). Il convient de noter que deux autres études ont examiné la résistance aux antibiotiques au début de l'exposition sans suivi post-exposition et ont donc été exclues des résultats suivants (120,144). La résistance aux antibiotiques a été détectée par des méthodes phénotypiques (114,128,132,133,146,148,156,159,162–166) (11/14) ou moléculaires (109,114,115,135,167,168) (4/14), dont une étude ayant utilisé les deux méthodes (114).

Quatre études comportant à la fois des groupes d'intervention et de contrôle avaient évalué le portage de bactéries résistantes de manière transversale (109,114,115,132,156)(Tableau 15). Les temps entre la première AMA/ASA et le dernier prélèvement se situaient entre 6 et 730 jours. La résistance aux antibiotiques a été évaluée de manière longitudinale dans dix études (128,132,133,135,146,148,156,159,162–168)(Figure 30). Le suivi allait de 30 jours à dix ans.

3.3.2. Niveau de résistances aux antibiotiques

- **Sur 7 études portant sur l'AMA/ASA d'azithromycine, 4 ont évalué la résistance aux antibiotiques.**

Deux études portant toutes deux sur des enfants de la communauté ont examiné le résistome intestinal après une AMA avec de l'azithromycine. Dans la première étude (ARMCA), des gènes de

résistance aux antibiotiques correspondant à chaque classe d'antibiotiques ont été identifiés par séquençage d'acide désoxyribonucléique (ADN) sur des écouvillons rectaux (109). Pour rappel, ARMCA a examiné l'impact de l'amoxicilline, du co-trimoxazole et de l'azithromycine sur la prise de poids des nourrissons. Cinq jours après la dernière AMA dans le groupe azithromycine, une augmentation de la prévalence des gènes de résistance aux macrolides et aux sulfamides a été constatée par rapport au groupe placebo (RR=3,6, $p<0,001$ et RR=16,0, $p=0,01$) (109). Pour les gènes de résistance à d'autres classes d'antibiotiques, comme les bêta-lactamines et les fluoroquinolones, la prévalence n'était pas différente entre les groupes ayant reçu un antibiotique et placebo (109). Dans la deuxième étude (MORDOR), les gènes de résistance aux macrolides identifiés étaient Ls, ermA, ermB, ermF, ermT, ermX, lnuA, lnuC, Lsa, macB, mefA, MEL, mphA, msrD (115). Six mois après la dernière AMA, les gènes de la résistance aux macrolides issus du séquençage de l'ADN étaient significativement plus élevés dans le groupe antibiotique que dans le groupe placebo dans la flore intestinale (12,3% vs 2,9%, $p=0,02$) et dans la flore nasopharyngée (68,8% vs 46,7%, $p=0,002$)(114). La présence de gènes de résistance peut n'être pas associée à la résistance phénotypique. Pour connaître la résistance phénotypique, il faut analyser l'expression des gènes au niveau de l'acide ribonucléique (ARN). Dans l'étude MORDOR, l'expression des gènes de résistance aux macrolides dans l'intestin était également significativement plus élevée dans le groupe antibiotique que dans le groupe placebo (16,7 % vs 2,7 %, $p=0,001$ (115)).

Deux études ont évalué la résistance de *Streptococcus pneumoniae*, l'une chez les nourrissons (MORDOR) (114) et l'autre chez les femmes enceintes (146). Dans l'étude MORDOR, les proportions de résistance phénotypique à l'érythromycine des *S. pneumoniae* dans les échantillons nasopharyngées étaient plus élevées dans le groupe antibiotique que dans le groupe témoin (12,3 % contre 2,9 %, $p=0,02$) (114). Chez les femmes enceintes recevant des antibiotiques, les proportions de *S. pneumoniae* avec une résistance phénotypique à l'azithromycine étaient plus élevées que dans le groupe témoin dans les prélèvements nasopharyngées, le lait maternel et les prélèvements vaginaux au 28e jour (146).

Cette étude a également évalué la résistance de *Streptococcus aureus*. Les proportions de *S. aureus* résistantes à l'azithromycine étaient plus élevées dans le groupe antibiotique que dans le groupe témoin dans tous les prélèvements (146). Alors que les antibiotiques n'étaient administrés qu'aux mères, les nourrissons nés de mères appartenant au groupe antibiotique présentaient des taux plus élevés de *S. aureus* résistant à l'azithromycine dans les prélèvements nasopharyngées prélevés à l'âge d'un mois (4,5% contre 16,7%, $p<0,001$), mais les taux étaient similaires à ceux des témoins à 12 mois (3,1% contre 2,6%, $p=0,724$) (146,148). Les prévalences de *S. pneumoniae* et de *S. aureus* résistants à d'autres classes

d'antibiotiques (comme l'érythromycine, le chloramphénicol et la clindamycine) était similaire dans les deux groupes à 28 jours et à 12 mois (148).

Dans une étude évaluant la résistance de *Treponema pallidum* après une AMA à l'azithromycine chez les résidents de villages où le pian est endémique (167,168), les taux de gènes de résistance aux macrolides (A2058G et A2059G) n'ont pas changé avec le temps et sont restés inférieurs à 10% (167)(Annexe 7).

- **Sur les 16 études dans lesquelles le co-trimoxazole était utilisé comme ASA, 9 ont évalué la résistance aux antibiotiques.**

La résistance aux antibiotiques a été évaluée par analyse métagénomique dans deux études. L'analyse des écouvillons rectaux de nourrissons en bonne santé provenant de l'étude ARMCA a montré une augmentation significative du risque de porter des gènes de résistance aux sulfamides (RR=8,8, p=0,05) et au triméthoprime (RR=3,3, p=0,04) par rapport au groupe placebo. En revanche, aucune différence n'a été observée pour les gènes de résistance aux bêta-lactamines et aux macrolides (109). La deuxième étude a porté sur des nourrissons exposés au VIH, mais non infectés (135). Dans le groupe traité par le co-trimoxazole par rapport au placebo, les auteurs ont montré une diminution de la β -diversité du microbiome intestinal (diversité de la composition des gènes de résistance), une augmentation de la α -diversité des gènes de résistance (richesse des gènes de résistance)(p=0,0045) et une augmentation de la prévalence globale des gènes de résistance (p=0,007)(135).

La résistance aux antibiotiques de *S. pneumoniae* a été étudiée dans trois études (128,132,164). Sur la base d'un système de surveillance national, Everett *et al.* ont rapporté un taux élevé de résistance au co-trimoxazole (>90%) dans les cultures de *S. pneumoniae* issues de liquide céphalorachidien et d'hémocultures d'adultes et d'enfants admis à l'hôpital pour une infection bactérienne grave (164). Aucune résistance à d'autres antibiotiques tels que la tétracycline, le chloramphénicol ou la pénicilline n'a été détecté (164). Les deux autres études ont examiné la résistance aux antibiotiques dans des prélèvements nasopharyngés d'enfants infectés par le VIH. Elles ont détecté des niveaux élevés de résistance au co-trimoxazole au début des études dans les groupes traités au co-trimoxazole (85% (132) et 58% (128)) et dans le groupe témoin (83% (132) et 60% (128)). La première étude a montré une augmentation de la colonisation nasopharyngée par *S. pneumoniae* résistant au co-trimoxazole (RR=3,2, p=0,04) et à la clindamycine (RR=1,6, p=0,04)(132). Cependant, aucune augmentation n'a été détectée pour la résistance à la pénicilline, à l'érythromycine, à la tétracycline ou au chloramphénicol (132). Sur deux ans, la deuxième étude a montré un taux plus élevé de *S. pneumoniae* résistant au co-trimoxazole dans le groupe antibiotique par rapport au groupe placebo (88% contre 72%, p<0,0001)(128). La

proportion d'*Haemophilus influenzae* résistant au co-trimoxazole était également plus élevée dans le groupe recevant l'antibiotique (128).

- **Quatre études, toutes ciblant des populations infectées ou exposées au VIH, ont examiné la résistance phénotypique d'*Escherichia coli* dans des échantillons fécaux.**

La première étude, menée chez des adultes infectés par le VIH, a trouvé des proportions d'*E. coli* résistant au co-trimoxazole similaires à 24 semaines dans les deux groupes (156). Cependant, les souches résistantes au co-trimoxazole présentaient des taux de résistance plus élevés à l'ampicilline (OR=10,2, $p<0,001$), au chloramphénicol (OR=7,8, $p<0,001$), à la ciprofloxacine (OR=17,1, $p=0,006$) et à l'acide nalidixique (OR=26,4, $p=0,001$)(156). La deuxième étude, menée chez des nourrissons exposés au VIH, a mis en avant un taux d'*E. coli* résistant au co-trimoxazole plus élevé dans le groupe recevant du co-trimoxazole par rapport au groupe placebo (3 mois : 94% vs 51% $p<0,0001$, 6 mois : 84% vs 57% $p=0,01$). Un taux plus élevé de *Klebsiella spp.* résistant au co-trimoxazole a également été observé à 3 mois (94% vs 51% $p<0,0001$) et 6 mois (69% vs 14% $p=0,002$) par rapport à la mesure de référence (133). Dans la troisième étude, chez des patients infectés par le VIH avec un taux de CD4 <350 cellules/mm³, le taux d'*E. coli* résistant au co-trimoxazole était de 54% (29% dans le groupe témoin) et atteignait 100% (53%) à 12 mois (159). Les taux de résistance aux antibiotiques étaient également plus élevés par rapport aux mesures initiales des taux de résistance pour l'ampicilline (74% vs 100%), l'amoxicilline/acide clavulanique (33% vs 100%) et la ceftriaxone (2% vs 54%) à 12 mois par rapport à la valeur de référence (159). Dans la dernière étude, 76% des isolats bactériens (*E. coli*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.* ou *Salmonella spp.*) étaient résistants avant et 83 % un an et demi après l'introduction du co-trimoxazole chez des adultes infectés par le VIH (162). Chez les membres séronégatifs de leur famille atteints de diarrhée, aucune différence dans la proportion de résistance au co-trimoxazole n'a été observée (162).

- **Sur les 5 études utilisant l'amoxicilline comme AMA, une a évalué la résistance aux antibiotiques.**

L'étude ayant évalué la résistance après AMA d'amoxicilline était l'étude ARMCA ciblant des enfants. Alors que les prévalences des gènes de résistance aux bêta-lactamines, aux macrolides et à la triméthoprimine n'étaient pas significativement différentes, la prévalence des gènes de résistance aux sulfamides était plus élevée dans les groupes amoxicilline que dans le groupe témoin (RR=15,3, $p=0,01$) (Tableau 15)(109).

- ***Une étude a évalué la résistance après administration de ciprofloxacine***

La colonisation fécale par des bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu a été évalué dans un essai randomisé en grappe invetsigant l'impact d'une dose orale unique de ciprofloxacine pour prévenir la méningite à méningocoques (166). Le taux de portage des entérobactéries résistantes à la ciprofloxacine était supérieur à 90 % au début de l'étude et à 28 jours après l'intervention, mais cette proportion ne semblait pas augmenter au cours du temps (Annexe 7)(166).

- ***Une étude a évalué la résistance après administration de doxycycline***

La doxycycline a été administrée aux contacts des patients atteints de choléra. La résistance de *Vibrio cholerae* a été testée dans les échantillons de selles de patients malades pendant les huit mois de l'épidémie (165). Les auteurs de ce papier ont signalé des profils de sensibilité stables, notamment des taux de résistance élevés pour le co-trimoxazole et la colistine, et des taux faibles pour l'amoxicilline, l'acide clavulanique, le céfotaxime, la doxycycline et la perfloxacine (165)

Tableau 15 : Évaluation transversale de la résistance aux antibiotiques après l'administration d'un antibiotique

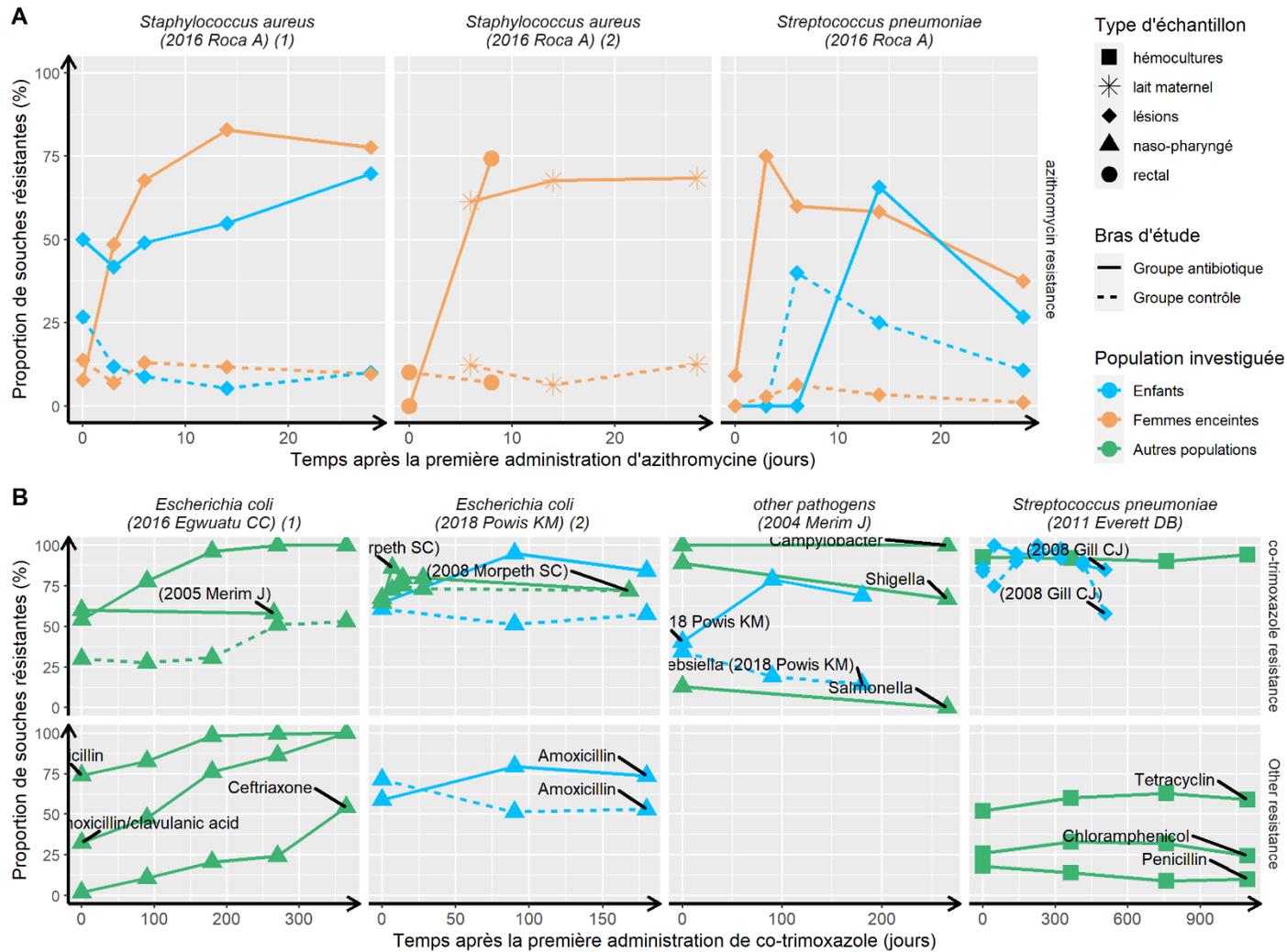
Outcome évalué	Nom de l'étude	Échantillon	Méthode	Classe/antibiotique évaluée	Temps ^a (jours)	Prévalence exposé / non-exposé	MA ^b	IC 95%	p-value
Amoxicilline Resistome	ARMCA (109)	Rectal	MG	Beta-lactam	10		3.1	[0.7 ; 13.3]	NS
	ARMCA (109)	Rectal	MG	Macrolide	10		1.24	[0.6 ; 4.4]	NS
	ARMCA (109)	Rectal	MG	Sulfonamide	10		15.3	[1.8 ; 129.1]	0.01
	ARMCA (109)	Rectal	MG	Trimethoprim	10		1.4	[0.5 ; 4.0]	NS
Azithromycine Resistome	MORDOR (115)	Rectal	MG	Aminoglycosides	730	1.3 / 2.7		[0.0 ; 2.7] / [1.0 ; 5.0]	NS
	MORDOR (114)	Rectal	MG	Aminoglycosides	730	38.0 / 31.3		[29.2 ; 44.7] / [24.7 ; 36.7]	NS
	ARMCA (109)	Rectal	MG	Beta-lactam	10		1.9	[0.5 ; 6.6]	NS
	MORDOR (115)	Rectal	MG	Beta-lactam	730	36.0 / 34.0		[27.3 ; 43.3] / [24.0 ; 44.0]	NS
	MORDOR (114)	Rectal	MG	Beta-lactam	730	68.0 / 63.3		[60.0 ; 74.0] / [56.3 ; 70.7]	NS
	MORDOR (115)	Rectal	MG	Fluoroquinolones	730	4.7 / 2.0		[1.3 ; 9.3] / [0.0 ; 5.0]	NS
	MORDOR (114)	Rectal	MG	Fluoroquinolones	730	27.3 / 28.7		[19.3 ; 35.3] / [22.0 ; 35.3]	NS
	MORDOR (114)	Rectal	MG	Glycopeptides	730	1.3 / 1.3		[0.0 ; 2.7] / [0.0 ; 2.7]	NS
	ARMCA (109)	Rectal	MG	Macrolides	10		2.6	[1.5 ; 4.4]	<0.001
	MORDOR (115)	Rectal	MG	Macrolides	730	16.7 / 2.7		[9.3 ; 24.7] / [1.0 ; 5.0]	0.001
	MORDOR (114)	Rectal	MG	Macrolides	730	68.0 / 46.7		[61.3 ; 74.0] / [36.0 ; 54.0]	0.002
	MORDOR (115)	Rectal	MG	Metronidazole	730	30.0 / 23.3		[18.7 ; 39.3] / [16.0 ; 30.7]	NS
	MORDOR (114)	Rectal	MG	Metronidazole	730	31.3 / 23.3		[20.7 ; 42.0] / [16.0 ; 29.3]	NS
	ARMCA (109)	Rectal	MG	Sulfonamides	10		16.0	[1.9 ; 133.5]	0.01
	MORDOR (115)	Rectal	MG	Sulfonamides	730	0.7 / 2.0		[0.0 ; 2.0] / [0.0 ; 4.0]	NS
	MORDOR (114)	Rectal	MG	Sulfonamides	730	16.7 / 22.7		[9.3 ; 24.0] / [17.3 ; 29.6]	NS
	MORDOR (114)	Rectal	MG	Tetracyclines	730	75.3 / 74.0		[66.3 ; 80.0] / [68.7 ; 78.7]	NS
MORDOR (115)	Rectal	MG	Tetracyclines	730	27.3 / 30.7		[20.7 ; 34.7] / [22.7 ; 39.3]	NS	
ARMCA (109)	Rectal	MG	Trimethoprim	10		1.8	[0.7 ; 5.1]	NS	
MORDOR (114)	Rectal	MG	Trimethoprim	730	51.3 / 48.7		[44.0 ; 58.0] / [38.7 ; 57.3]	NS	
MORDOR (115)	Rectal	MG	Trimethoprim	730	2.0 / 2.0		[0.0 ; 4.0] / [0.0 ; 4.0]	NS	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	MORDOR (114)	Nasal	PDD	Co-trimoxazole	730	84.7 / 77.1		[76.4 ; 92.4] / [65.4 ; 88.1]	NS
	MORDOR (114)	Nasal	PDD	Clindamycine	730	9.0 / 1.7		[4.3 ; 14.1] / [0.0 ; 4.3]	NS
	MORDOR (114)	Nasal	PDD	Doxycycline	730	60.1 / 50.1		[50.8 ; 70.5] / [33.7 ; 66.0]	NS
	MORDOR (114)	Nasal	PDD	Erythromycine	730	12.3 / 2.9		[5.7 ; 20.0] / [0.0 ; 6.1]	0.02
MORDOR (114)	Nasal	PDD	Penicilline	730	18.7 / 22.3		[8.2 ; 30.6] / [10.2 ; 37.6]	NS	
Co-trimoxazole Resistome	ARMCA (109)	Rectal	MG	Beta-lactam	10		1.8	[0.5 ; 6.4]	NS
	ARMCA (109)	Rectal	MG	Macrolides	10		1.9	[0.9 ; 3.0]	NS
	ARMCA (109)	Rectal	MG	Sulfonamides	10		8.8	[1 ; 77.0]	0.05
	ARMCA (109)	Rectal	MG	Trimethoprim	10		3.3	[1.1 ; 10.0]	0.04
<i>Escherichia coli</i>	(156)	Rectal	PDD	Ampicilline	7 to 168		10.2 ^c	[5.9 ; 17.8]	<0.001
	(156)	Rectal	PDD	Azithromycine	7 to 168		1.2 ^c	[0.71 ; 1.9]	NS
	(156)	Rectal	PDD	Chloramphenicol	7 to 168		7.8 ^c	[3.0 ; 20.2]	<0.001
	(156)	Rectal	PDD	Ciprofloxacine	7 to 168		17.1 ^c	[2.3 ; 127.7]	0.006
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	TZI project (132)	Nasal	PE	Chloramphenicol	42		0.8	[0.3 ; 2.3]	NS
	TZI project (132)	Nasal	PE	Clindamycine	42		1.6	[1.0 ; 2.6]	0.04
	TZI project (132)	Nasal	PE	Erythromycine	42		1.0	[0.6 ; 1.7]	NS
	TZI project (132)	Nasal	PE	Penicilline	42		1.1	[0.7 ; 1.7]	NS
	TZI project (132)	Nasal	PE	Tetracycline	42		0.9	[0.6 ; 1.5]	NS

IC-Inteval de confiance, MG – metagenomique PDD - Phenotype disk diffusion, PE- Phenotype ellipsometry, MA : Mesure d'association

a – temps entre la première administration et la mesure de résistance b – Mesure d'association contrôle vs intervention, c- Risk de résistance dans les échantillons résistant au co-trimoxazole

Figure 30 : Évaluation longitudinale de la résistance aux antibiotiques

A – Résistance après administration d’azithromycine, B- Résistance après administration de co-trimoxazole



4. Discussion

4.1. Une utilisation massive d'antibiotique, des conséquences sur les niveaux de résistance

Les interventions d'AMA/ASA actuellement recommandées sont efficaces pour réduire le fardeau des maladies infectieuses et améliorer la santé des populations (169–171). Cependant, l'AMA/ASA pourrait également contribuer à l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques, représentant aujourd'hui un enjeu essentiel de santé mondiale (100–102). Nous avons effectué une revue exhaustive de la littérature des études sur l'AMA/ASA menées dans les PRFM depuis 2000 et lorsque cela était évalué, des niveaux résistance aux antibiotiques associés.

Nous avons constaté que les interventions d'AMA/ASA ciblaient un large éventail de populations particulièrement vulnérables, notamment les enfants souffrant de malnutrition sévère, les femmes enceintes et leurs nouveau-nés, les personnes infectées par le VIH et les communautés dans des contextes d'épidémie. Ces différentes catégories de populations sont surreprésentées dans de nombreux PRFM et se chevauchant parfois, de sorte que les mêmes personnes pourraient être ciblées par plusieurs interventions au cours de leur vie (172–175). Quatre grandes familles d'antibiotiques ont été utilisées pour trois objectifs principaux : l'administration d'amoxicilline et d'azithromycine pour favoriser la prise de poids chez les enfants dénutris, l'ampicilline pour prévenir la septicémie néonatale et le co-trimoxazole pour diminuer la morbi-mortalité des personnes infectées ou exposé au VIH.

Malgré les conséquences potentielles de ces interventions, seules 14 études sur 36 incluses (40%) ont évalué les niveaux de résistance aux antibiotiques. Bien que limités, nos résultats appuient l'hypothèse que les interventions d'AMA/ASA pourraient conduire à une plus grande prévalence de bactéries résistantes aux antibiotiques, en particulier après l'administration de co-trimoxazole et d'azithromycine.

Les mesures « baseline » de résistance au co-trimoxazole étaient élevées chez *E. coli* (133,156,159,162,163) (>50%) et *S. pneumoniae* (132,164)(>75%), augmentant encore davantage à la suite d'une AMA/ASA de co-trimoxazole. Dans certaines études incluses, la prophylaxie au co-trimoxazole était suivie d'une résistance accrue à d'autres classes d'antibiotiques telles que les aminopénicillines, les chloramphénicolés et les quinolones (156). Bien qu'il n'y ait actuellement aucun consensus scientifique à ce sujet, il est possible que le co-trimoxazole induise une résistance croisée. En effet, l'administration de co-trimoxazole pourrait induire des résistances à d'autres classes d'antibiotiques dans le cas où les

mécanismes du développement de la résistance au co-trimoxazole seraient associés à celui d'un autres antibiotiques (176).

L'AMA/ASA par azithromycine était associée à une résistance accrue aux macrolides chez *S. pneumoniae* et *S. aureus* (146,148,177) et du résistome analysé à partir du microbiome digestif (109,114,115). Ces résultats concordent avec ceux rapportés par O'Brien *et al.* qui trouvait une augmentation transitoire ou persistante de la proportion de *S. pneumoniae*, *E. coli* et *S. aureus* résistants aux macrolides après l'AMA par azithromycine pour le contrôle de la circulation du trachome (107).

4.2. Des méthodes d'évaluation non standardisées

Les méthodes épidémiologiques d'évaluation de la résistance aux antibiotiques étaient hétérogènes.

La dynamique temporelle de la résistance aux antibiotiques était souvent difficile à interpréter, en grande partie en raison de la variabilité de la conception méthodologique des études (étude transversale, cohorte, essai randomisé), des populations investiguées (enfants, femmes enceintes, communauté entière, population VIH) et de la durée du suivi qui variait dans notre cas de cinq jours à dix ans. La résistance aux antibiotiques peut être transitoire (178–180) ou peut rester élevée pendant de longues périodes. Les facteurs favorisant la persistance de la résistance aux antibiotiques sont, par exemple, une pression de sélection continue provenant d'autres sources de consommation d'antibiotiques et/ou des faibles coûts d'adaptation (« fitness cost ») de la résistance (181). Des faibles coûts d'adaptations à la résistance sont des mutations conférant une résistance sans modification majeure des fonctions biologiques importantes dans la cellule interférant avec les fonctions cellulaires de base et la capacité de réplication (182).

La plupart des études ont généralement examiné la résistance aux antibiotiques dans le groupe traité et parmi quelques espèces bactériennes. En outre, la résistance aux antibiotiques n'a été évaluée que chez les bactéries spécifiquement ciblées par les AMA/ASA, alors que l'exposition aux antibiotiques sélectionne largement la résistance dans la flore humaine, en particulier dans le tube digestif (102,183). En plus de l'agent pathogène focal, l'évaluation de la résistance chez les espèces non focales et dans plusieurs classes d'antibiotiques serait nécessaire pour évaluer l'impact global de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre sur les espèces bactériennes pathogènes.

La résistance aux antibiotiques est une préoccupation non seulement pour les individus ciblés par une AMA/ASA, mais aussi pour leurs contacts et leurs environnements auxquels ils pourraient transmettre les bactéries résistantes, ce qui participerait à leur diffusion. Ce type de transmission soulève des inquiétudes

quant à la propagation de bactéries multirésistantes à la fois chez les individus et dans les communautés. Par exemple, chez les femmes enceintes traitées par AMA à l'azithromycine, une augmentation de la résistance aux antibiotiques de *S. aureus* a également été observée chez leurs nouveau-nés non traités (146). Une meilleure compréhension de la résistance de manière globale, prenant en compte l'évaluation de plusieurs espèces chez les personnes ciblées et dans leur communauté, pourrait aider à mieux cibler certaines bactéries tout en minimisant la sélection indirecte (171).

Les méthodes d'évaluation microbiologique de la résistance aux antibiotiques étaient également très hétérogènes et comprenaient des méthodes de tests phénotypiques ou métagénomiques. Les méthodes phénotypiques permettent d'identifier la résistance de bactéries spécifiques à des antibiotiques spécifiques, et sont utilisées pour caractériser la résistance, notamment en pratique clinique. Les méthodes métagénomiques peuvent détecter l'ensemble des gènes de résistance présents dans un environnement complexe, mais ne permettent pas de déterminer si ce gène de résistance est porté par une bactérie pathogène ou non. Ces méthodes sont complémentaires et permettraient de mesurer de manière globale les conséquences des AMA/ASA sur la résistance aux antibiotiques. Cependant, dans le contexte des PRFM, les analyses métagénomiques sont parfois difficiles à implémenter à cause des contraintes matérielles, financières et humaines qu'elles imposent.

Enfin, d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les conséquences potentiellement des AMA/ASA sur le microbiome. Le microbiome peut être affecté par l'AMA/ASA en termes d'abondance, de richesse et de diversité bactériennes (100). Le temps nécessaire pour que le microbiote retrouve une composition d'espèces similaire à celle de départ peut-être long, en particulier dans le contexte d'une administration répétée pendant des périodes vulnérables de la vie comme l'enfance (100,102). La perturbation du microbiome peut favoriser l'émergence d'agents pathogènes résistants responsables de maladies aiguës, comme des maladies diarrhéiques, et augmenter le risque d'infection intestinale (100). Ces infections peuvent être dus à des pathogènes nouvellement acquis, à la croissance soudaine ou au comportement pathogène d'organismes déjà présents dans le microbiote (100). Par exemple, les diarrhées associées aux antibiotiques causés par des agents pathogènes nosocomiaux sont fréquentes. Des organismes tels que *K. pneumoniae*, *S. aureus* et *Clostridium difficile*, et peuvent provoquer des infections récurrentes intractables et de longue durée (100).

4.3. Recommandations actuelles et futures

L'AMA/ASA a montré son efficacité pour prévenir la morbi-mortalité dans certaines populations. Elle est actuellement recommandée par l'OMS pour diverses indications, de telle sorte qu'une part

importante de la population pourrait potentiellement en bénéficier actuellement. Par exemple, suite aux récentes mises à jour des directives de traitement, l'OMS recommande désormais l'AMA pour les enfants atteints de malnutrition aiguë sévère sans complication, à la fois en milieu hospitalier et en milieu communautaire (184). Ces recommandations ne comportent pas de directive de mise en pratique telles que la classe d'antibiotiques à choisir, la dose ou la durée de prescription (184).

Depuis 2014, dans les milieux où la prévalence des infections est élevée, le co-trimoxazole est recommandé pour toutes les personnes infectées par le VIH, quel que soit leur taux de CD4, ainsi que pour les nouveau-nés exposés au VIH jusqu'à l'âge de 6 semaines (99). Avec une prévalence du VIH supérieure à 20% dans certains PRFM (174), des proportions significatives de ces populations peuvent être éligibles à cette ASA selon ces directives.

Les lignes directrices pour d'autres utilisations d'AMA/ASA évolueront probablement au fur et à mesure que les études actuelles et futures seront disponibles. Cela pourrait permettre d'élargir davantage les populations ciblées par ces interventions. Par exemple, une priorité de recherche identifiée par l'OMS est l'évaluation de l'ASA pour toutes les femmes au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse afin de prévenir la morbidité infectieuse (185). Plusieurs essais contrôlés randomisés portant sur l'AMA à l'azithromycine sont actuellement en cours, ciblant diverses populations, notamment les enfants sortant de l'hôpital, les enfants souffrant de diarrhée non sévère et les enfants dénutris (96,186,187). De plus, dans plusieurs pays à faible revenu, les directives officielles pour le traitement des patients atteints de Covid-19 au niveau des soins primaires recommandent l'azithromycine pour les patients Covid-19 légèrement symptomatiques, les contacts asymptomatiques ou en prophylaxie (188).

4.4. Forces et limites

Nous avons mené une revue systématique de la littérature permettant d'identifier de la manière la plus exhaustive possible toutes les études investiguant l'AMA/ASA en PRFM. Le protocole utilisé était standardisé et élaboré selon les recommandations internationales. La lecture en double aveugle des titres et des articles a permis de minimiser les biais à l'étape de la sélection des articles.

La grande majorité des études incluses étaient mises en place en Afrique, ce qui limite les informations concernant les indications et les populations ciblées par les AMA/ASA dans d'autres pays et leur impact potentiel sur la résistance aux antibiotiques.

Du fait de l'hétérogénéité des méthodes microbiologiques et épidémiologiques et du faible nombre d'études, un travail de méta-analyse n'a pas pu être réalisé. Une homogénéisation de ces méthodes combinées à une évaluation systématique des mesures de résistance aux antibiotiques dans les études

d'AMA/ASA permettrait de réaliser ce type de travail par souche et par antibiotique administré et donc de quantifier avec précision l'impact de ces administrations sur le niveau global de résistance.

5. Conclusion

À notre connaissance, cette revue est la première à identifier l'ensemble des AMA/ASA et de leur impact potentiel sur la résistance aux antibiotiques. Nos résultats suggèrent que l'AMA/ASA d'azithromycine ou de co-trimoxazole pourrait conduire à des augmentations significatives des niveaux de résistance aux antibiotiques chez plusieurs espèces bactériennes. Des lignes directrices pour l'évaluation de la résistance aux antibiotiques dans le contexte d'AMA/ASA sont plus que nécessaires, comprenant des approches intégratives qui incorporent des méthodologies standardisées permettant une évaluation complète et comparable des niveaux de résistance aux antibiotiques.

Discussion générale

1. Synthèse des résultats principaux

Cette thèse avait pour objectifs principaux de décrire la mortalité périnatale et la morbidité post-hospitalière en PRFM, ainsi que les conséquences sur la résistance aux antibiotiques associées à l'administration systématique/massive d'antibiotique qui est une des approches envisagées pour prévenir ces évènements. Pour répondre à ces objectifs, nous nous sommes appuyés sur les cohortes multicentriques et internationales BIRDY1 et BIRDY2 menées entre 2012 et 2021 au Cambodge, à Madagascar et au Sénégal. Ces données sont particulièrement importantes pour mieux comprendre les enjeux globaux, c'est à dire à la fois en communauté, en structure de santé primaire et à l'hôpital. En effet, un grand nombre d'évènements se produisent hors des structures hospitalières, comme c'est le cas pour les décès (33% à Madagascar et 12% au Sénégal surviennent à domicile) et les infections (87% des ESI traités en centre de santé primaire à Madagascar et 55% au Cambodge).

Plus de la moitié des décès survenant entre zéro et deux mois était associée à des complications liées à l'accouchement ou à la prématurité. L'accouchement et la première semaine de vie ont été identifiés comme des périodes clés, avec 30% des mortinaissances, plus de 80% des décès (entre zéro et deux mois) et environ 60% des hospitalisations initiales (à Madagascar). Le taux de mortalité néonatale le plus élevé a été retrouvé à Madagascar (25 pour 1000 naissances vivantes) dont presque la moitié faisait suite à un accouchement hors structure de santé et/ou sans personnel médical qualifié. Dans les trois pays, les facteurs de risques de mortalité étaient majoritairement associés à des évènements adresses survenant pendant l'accouchement ou rencontrés pendant la première semaine de vie. Ces résultats soulignent le besoin urgent de faciliter et encourager le recours à des structures de santé formelle. L'amélioration de la prise en charge dans cette période semble essentielle afin de diminuer la mortinatalité, la mortalité néonatale précoce et prévenir des évènements indésirables.

Après les complications liées au travail et à l'accouchement, les infections étaient les causes de mortalité les plus retrouvées. Elles représentaient près de 30% des décès et 90% des ESI. Dans ce travail, nous avons pu mettre en évidence que 16% des enfants présentant un ESI avaient une infection ultérieure dans les trois mois. Dans la moitié des cas, cette infection était une infection respiratoire basse telle qu'une bronchiolite ou une pneumonie. Les facteurs de risque associés à une infection respiratoire basse comprenaient par exemple un antécédent de lutte respiratoire lors de l'ESI, la saison des pluies et une mère primipare. Les facteurs de risque d'une diarrhée ultérieure incluait un antécédent de prescription d'antibiotique lors de l'ESI et une densité d'occupation du foyer élevé. Enfin, les enfants en insuffisance pondérale étaient davantage à risque de fièvre sans point d'appel. Dans un système de santé déjà

surchargé, l'identification de ces facteurs de risque pourrait permettre de mieux identifier et de cibler les enfants les plus à risque d'infection ultérieure et de leur proposer un suivi adapté.

Dans notre étude, les enfants hospitalisés pendant leur première semaine de vie présentaient un risque de décéder dans les deux mois suivants multiplié par six. En plus de ces facteurs de risque individuels, les enfants hospitalisés sont soumis à une grande variété de perturbations environnementales comme le stress, les troubles du sommeil, l'isolement qui pourraient encore augmenter leur vulnérabilité. À notre connaissance, le rôle propre joué par l'hospitalisation sur la vulnérabilité de l'enfant n'avait jamais été quantifié. Dans ce travail, nous avons estimé un risque d'infections respiratoires basses augmenté de 1,8 chez les enfants hospitalisés par rapport aux enfants traités en centre de santé primaire à symptômes et gravité équivalents mettant en évidence pour la première fois l'existence du syndrome post-hospitalier chez les enfants dans les PRFM. En plus de cibler les enfants les plus à risque après un ESI, ce résultat souligne l'importance d'éviter les admissions à l'hôpital lorsque cela n'est pas nécessaire, en favorisant dans ce cas une prise en charge en centre de santé primaire.

De nombreuses études ont pour objectif principal la prévention de la morbi-mortalité chez les enfants dans les PRFM. Parmi elles, l'administration systématique ou massive d'antibiotique (ASA/AMA) est une des solutions envisagées. Ces interventions peuvent être implémentées en communautaire ou chez une population d'enfants spécifiques, comme les enfants exposés ou infectés par le VIH, les enfants dénutris ou les enfants à la sortie de l'hôpital. Par exemple, deux études récentes ont investigué l'impact de l'ASA chez les enfants pour réduire la mortalité en communauté (MORDOR) ou en post-hospitalier (TOTO BORA)(53,96). Ce type d'administration est largement utilisée et vise des populations particulièrement vulnérables telles que les enfants, mais également les femmes enceintes et les personnes ayant une infection par le VIH. Bien que l'ASA/AMA ait montré son efficacité pour la réduction de la morbi-mortalité dans différents contextes, les conséquences potentielles de ces administrations sur l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques n'ont pas été systématiquement évaluées. En effet, parmi les 63 articles inclus dans notre revue de la littérature, seuls 40% ont évalué la résistance aux antibiotiques. Les méthodologies épidémiologiques et microbiologiques étaient variées, rendant difficiles les comparaisons entre études. Cependant, les résultats suggéraient un impact de l'AMA/ASA d'azithromycine et de co-trimoxazole sur le niveau global de résistance. En plus de son impact sur les niveaux de résistance, l'administration d'antibiotique par l'intermédiaire d'une modification de la composition du microbiote pourrait être associée à un sur-risque infectieux. Cela pourrait également être le cas dans notre étude où nous avons mis en évidence que les enfants cambodgiens ayant reçu un traitement antibiotique étaient 5 fois plus à risque de présenter une diarrhée sévère ultérieure. Les projets d'AMA/ASA ont déjà montré leur efficacité pour prévenir la morbi-mortalité chez les enfants en PRFM,

mais ces interventions devraient être associées à une évaluation standardisée et systématique du niveau de résistance.

Même si la morbidité infectieuse et la mortalité chez les enfants en PRFM a considérablement diminué depuis les années 2000, ces travaux soulignent les défis encore à relever. Les estimations de mortalité retrouvées dans notre étude sont en effet loin de l'objectif 3 des « Objectifs du développement durable » à atteindre d'ici 2030, qui ont notamment pour objectif de passer en dessous des 12 morts néonatales et 25 morts infantiles pour 1000 naissances vivantes (Figure 1)(1). L'amélioration des conditions de prises en charge pendant la grossesse et l'accouchement ainsi que le suivi après un ESI sont donc des axes d'intervention importants pour atteindre ces objectifs. Même si l'administration systématique d'antibiotique pourrait contribuer à une diminution de la mortalité, elle doit être accompagnée d'une surveillance rigoureuse de ses conséquences sur l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques.

Les objectifs du développement durable sont particulièrement difficiles à atteindre en PRFM, là où les avancées demandées sont les plus importantes. La mise en place d'améliorations du système de santé est conditionnée à un environnement politique favorable permettant un leadership politique et une coordination entre les acteurs (191). Cependant, les difficultés financières, matérielles, humaines et politiques auxquelles font face la plupart des PRFM rendent complexe leur mise en place (191). Ces pays ont des ressources financières limitées et font souvent face à une multitude de défis simultanés en santé et dans d'autres domaines (économique, éducationnel, sécuritaire...). Dans ces contextes, il est donc particulièrement important pour les pays de mettre en place des actions de santé publique les plus adaptées et efficaces. Nous proposons dans les parties suivantes des axes possibles d'interventions pour prévenir la mortalité périnatale et la morbidité infectieuse en PRFM. Pour cela, nous détaillerons trois axes d'amélioration principaux qui seront : le renforcement de l'accès aux soins, l'implication de la société civile et l'amélioration de la disponibilité et de la qualité des données (Figure 31).

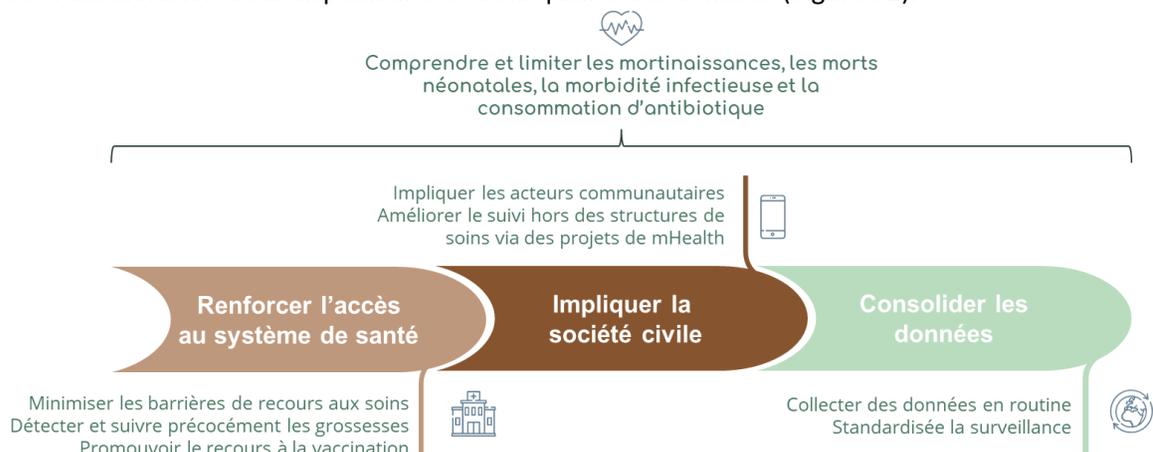


Figure 31 : Pistes d'amélioration pour la prise en charge de la morbi-mortalité chez les enfants dans les pays à revenus faibles et modérés

Crédit Slidesgo pour les illustrations

2. Axes d'interventions possibles

2.1. Améliorer l'accès à des soins de santé

2.1.1. Minimiser les barrières de recours aux soins

Les taux de mortalité néonatale estimés dans notre étude sont bien au-dessus des objectifs du développement durable fixés pour 2030 (1). L'accouchement et la période néonatale précoce ont été identifiés comme des périodes clés de la mortalité. De plus, dans BIRDY1 et BIRDY2, plus de 2 femmes sur 5 accouchaient hors des structures de santé à Madagascar. La couverture universelle des soins essentiels, comme la prise en charge médicale des accouchements, des infections néonatales ou de la prématurité, pourrait permettre de réduire les décès néonataux d'environ 71% en ayant également des impacts sur la santé des enfants à plus long terme (189). Une couverture faible et inéquitable des soins autour de la naissance et des premiers mois de vie est le premier marqueur d'un système de santé qui a atteint ses limites (189).

L'accès à une prise en charge médicale de l'accouchement, de la prématurité et des infections (septicémie/pneumonie) au niveau des centres de santé de bases ainsi que la disponibilité de traitement (par exemple oxygène, traitement antibiotique...) ont été identifiés comme étant les actions les plus efficaces pour réduire la morbi-mortalité chez les enfants dans les PRFM (51,190). Un accès facilité aux structures de santé pourrait réduire la survenue de complications durant la grossesse et à l'accouchement et également permettre de minimiser les effets morbides à long terme chez ces enfants particulièrement à risques.

Des mesures de protection financière telles qu'une assurance maladie peuvent permettre un niveau d'accessibilité au système de santé plus élevé et équitable (189,191). Par exemple, une étude menée dans une zone rurale au Burkina Faso a montré une mortalité deux fois plus faible chez les enfants ayant une inscription à une assurance maladie par rapport à ceux non inscrits (ajusté sur les facteurs sociodémographiques)(192). Cette réduction de la mortalité s'expliquerait notamment par une utilisation accrue des services de santé chez ceux possédant une assurance (192). De plus, une réduction du reste à charge après consultation des services de santé permettrait au foyer de préserver son pouvoir d'achat en minimisant l'impact du coût financier des soins et traitements reçus sur leur niveau de vie (192). Dans BIRDY1 et BIRDY2, les frais médicaux étaient automatiquement pris en charge par le projet. Cela pourrait en partie expliquer pourquoi les incidences de mortinaissances estimées dans les trois pays se situent en dessous de la valeur estimée dans la tranche inférieure des pays à revenu intermédiaire. Cependant, le fait que la mortalité néonatale à Madagascar et au Sénégal soit proche de celle estimée en moyenne dans

les pays à revenu faible démontre qu'un accès gratuit au soin ne suffit pas pour diminuer de manière importante les taux de mortalité. Pour rappel, plus de 40% des accouchements dans BIRDY1 et BIRDY2 avaient lieu hors des structures de santé à Madagascar. Ce résultat évoque une adhérence limitée au système de santé même dans le cas de l'absence de barrière financière. Dans le cas du Sénégal, plus de 98% des femmes avaient accouché en structure de santé, mais 5% avaient accouché sans personnel de santé qualifié. Le manque de ressources humaines en santé pourrait limiter l'impact d'un accès gratuit au soin de santé sur la réduction de la mortalité infantile.

La majorité des PRFM restent en dessous de 23 médecins/infirmiers/sages-femmes pour 10 000 habitants (Figure 4), seuil que l'OMS considère comme nécessaire pour atteindre une couverture relativement élevée des interventions sanitaires essentielles (191). Ce taux est encore plus bas dans certains pays, comme c'est le cas dans nos trois pays d'étude avec moins de 9 médecins/infirmiers/sages-femmes pour 10 000 habitants au Cambodge, 6 pour 10 000 à Madagascar, 4 pour 10 000 au Sénégal (2). L'insuffisance de professionnels de santé sur le territoire pourrait en partie expliquer le recours important au système de soin non formel retrouvé dans notre étude au moment de l'accouchement. Une plus grande disponibilité des ressources humaines et leur répartition sur tout le territoire pourraient permettre d'améliorer cet indicateur et donc de prévenir la mortalité qui lui est associée.

Il est possible de tirer des enseignements des pays qui progressent rapidement dans la diminution de la morbi-mortalité chez les enfants. Par exemple, le Pérou a enregistré une réduction de la mortalité des enfants de moins de cinq ans particulièrement importante, diminuant de 58% entre 2000 et 2013 (190). L'adoption de politiques de santé équitables et durables a été conditionnée par une forte volonté politique, une implication de la société civile, la mise en œuvre de programmes transversaux de lutte contre la pauvreté et de santé dans un cadre de stabilité politique et de croissance économique continue (193). Dans ce pays, une politique de santé publique particulièrement efficace a été le programme de planification familiale mis en œuvre dans les années 1990, permettant l'accès gratuit aux contraceptifs et donc le contrôle par les femmes de leur grossesse (193). De plus, la mise en place de «waiting house» à proximité des structures de santé, permettant aux femmes enceintes et à leur famille de rester quelques semaines avant l'accouchement, a permis d'augmenter la probabilité d'un accouchement en structure de santé (193). L'introduction du programme stratégique maternel et néonatal en 2007 a permis de renforcer les capacités des établissements de santé à délivrer des soins obstétricaux et néonataux d'urgence de haute qualité (193). Le renforcement du système de santé par une augmentation et la rationalisation des ressources humaines qualifiées en santé, en particulier dans les zones pauvres et rurales, a grandement participé à une forte diminution de la mortalité périnatale au Pérou (190).

Bien qu'il soit possible de tirer des enseignements des progrès réalisés dans ces pays, les stratégies à mettre en œuvre pour améliorer la santé des enfants doivent nécessairement être adaptées au contexte local, permettant une réponse au plus près des besoins. Par exemple, une étude a montré que pour améliorer la santé maternelle et infantile, les pays à faible mortalité pourraient se concentrer sur la qualité des soins et l'équité d'accès en limitant la barrière financière(189). Cette même étude a suggéré que les pays où le taux de mortalité est plus élevé pourraient se concentrer sur l'amélioration de la disponibilité des services de santé sur le territoire et la sensibilisation des populations à en avoir un recours adapté (189). Par exemple, à Madagascar où la moitié des femmes accouchent hors des structures médicales en zone rurale, travailler sur l'accessibilité et l'acceptabilité des soins pourrait avoir un impact majeur. Dans ce contexte, une étude a évalué l'impact de l'amélioration du système de santé primaire et secondaire par la rénovation des installations, le recrutement de personnel formé, la fourniture d'équipement, tout en supprimant les obstacles logistiques et financiers aux soins médicaux (194). Cela passait, par exemple, par la mise en place d'un réseau d'ambulances gratuit. Cela a permis d'augmenter significativement le recours aux soins prénatals et périnatals dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle, ainsi qu'une augmentation de prise en charge des enfants malades (194). Les résultats de l'évaluation de cette intervention permettront de comprendre son impact sur la qualité des soins dispensés et sur l'incidence de morbi-mortalité.

2.1.2. Améliorer le suivi de grossesse dès le premier trimestre

Dans le cadre de BIRDY, près d'une femme sur cinq avait moins de 3 visites de suivi au cours de sa grossesse. Des soins prénatals à intervalle régulier et de bonne qualité pourraient permettre de prévenir un nombre important de morts périnatales (23,51)(51). L'identification précoce et la prévention des conditions sous-jacentes, comme le paludisme, la syphilis congénitale ou l'anémie, sont essentielles à l'efficacité des soins prénatals. Une étude cas-témoins menée au Kenya a montré un risque de mortinatalité plus faible chez les femmes ayant reçu des soins prénatals de bonne qualité incluant, par exemple, des tests de dépistage (VIH, infections sexuellement transmissibles), de dosage (hémoglobine) ou encore des prises de mesures anthropométriques (185). De plus, cette étude a montré un risque de mortinatalité quatre fois plus élevé chez les femmes qui n'avaient pas réalisé les consultations prénatales et trois fois plus élevé chez celles ayant réalisé deux visites comparées à celles en ayant eu quatre ou plus (185). Les facteurs pouvant expliquer ce schéma de suivi de grossesse incomplet sont multiples. Une des barrières pour réaliser un nombre suffisant de visites prénatales (au moins 4 visites) serait la détection tardive des grossesses. Un diagnostic et une prise en charge précoces de la grossesse sont

associés à une diminution de la mortalité/morbidité maternelle, du risque de mortinatalité et de la mortalité/morbidité néonatale (184).

Une des solutions possibles pour diagnostiquer précocement ces grossesses est la mise à disposition de tests de grossesse urinaires dans les plannings familiaux ou dans les structures de santé de bases de manière gratuite. Une étude menée en Afrique du Sud a montré une relation entre l'accès au test de grossesse urinaire et l'âge gestationnel lors de la présentation pour les soins de grossesse, indépendamment de tous les autres facteurs (195). Le fait de rendre le test de grossesse urinaire systématiquement disponible et gratuit dans les cliniques publiques et de le coupler à une orientation immédiate vers des soins de grossesse appropriés pourrait permettre de réduire de manière significative l'âge gestationnel à la première visite. Ce type d'action pourrait être couplé à des actions de sensibilisation de la communauté et des services de santé sur l'importance de la reconnaissance précoce de la grossesse afin de favoriser leur acceptabilité, notamment chez les femmes très jeunes (195).

En raison de sa simplicité d'utilisation, le test peut facilement être proposé par des agents de santé communautaires et ainsi améliorer les services de plannings familiaux et favoriser l'orientation vers les services de soins prénatals. Une étude menée au Népal a mis en évidence que des acteurs de santé communautaires (des femmes dans ce cas) pouvaient être un point d'entrée efficace à la détection précoce de la grossesse à l'aide de tests de grossesse urinaires et permettre une orientation vers les services prénatals adaptés (196). Parmi les femmes dont le test de grossesse était négatif, cela a également permis de les conseiller et donner accès à des moyens de contraception adaptés afin de prévenir de futures grossesses non désirées (196). Une analyse coût-efficacité de l'ajout de kits de tests de grossesse urinaires à l'ensemble des services maternels et reproductifs a été menée au niveau communautaire à Madagascar, en Éthiopie et au Malawi. Les auteurs ont montré un rapport coût-efficacité très favorable pour la diminution de la mortalité maternelle, néonatale et infantile, en comparaison avec d'autres interventions et basé sur des critères OMS (197).

De plus, les stratégies de planification familiale pourraient permettre un meilleur contrôle des grossesses et donc permettre d'augmenter l'espacement entre les naissances (40). Les grossesses rapprochées (moins de 36 mois) entraîneraient un risque plus important de mortalité néonatale et de faible statut nutritionnel (40). Ce faible statut nutritionnel peut avoir des conséquences à court et long terme sur la santé des enfants. En effet, dans notre étude, les enfants ayant un petit poids à la naissance étaient 5 fois plus à risque de mortalité néonatale précoce et 9 fois plus à risque de mortalité néonatale tardive/étendue. Les enfants en insuffisance pondérale avaient également 3 fois plus de risque d'être admis à l'hôpital lors de leur ESI et 2 fois plus de risque de présenter une fièvre sans point d'appel après

un ESI. L'aide à la planification des grossesses pourrait donc participer à la réduction de la mortalité, de la morbidité infectieuse et des prises en charge non indiquées en milieu hospitalier. Cela permettrait également de diminuer le risque d'avortements ultérieurs, et de grossesses non désirées (40). Malgré l'importance des stratégies de planification familiale sur la réduction des risques de mortalité maternelle et infantile, près de la moitié des femmes n'ont pas accès à des stratégies de planification familiale efficaces dans les PRFM (198).

La prématurité joue un rôle important dans le risque de morbi-mortalité chez les enfants. Cependant, à cause de la difficulté d'accès à la datation de grossesse par échographie, son estimation et son impact réel sont encore incertains. C'est également le cas dans notre étude, où la prématurité n'a pas pu être estimée de manière fiable dans BIRDY1. Les données échographiques collectées dans BIRDY2 ont cependant permis d'estimer cette prématurité à près de 20%. Le diagnostic de la prématurité et sa prévention constituent l'un des défis actuels les plus difficiles à relever dans les PRFM (1). Une détection précoce des grossesses pourrait également permettre un recours à une première échographie précoce conduisant à une meilleure estimation de l'âge gestationnel et donc une meilleure compréhension de la prématurité.

2.1.3. Promouvoir la vaccination

La vaccination des enfants a participé, à elle seule, à une réduction de 72 % de la mortalité dans le monde (4). Elle a permis de réduire considérablement le fardeau des maladies infectieuses, permettant même d'entrevoir l'élimination voire l'éradication de certaines maladies, comme cela a été le cas pour la variole (199). La vaccination des enfants peut permettre de prévenir des infections à *S. pneumoniae*, *H. influenzae* et à rotavirus, qui sont la cause de respectivement 16% et 7% des pneumonies graves et 28% des diarrhées graves (14). Dans notre cas, les pneumonies et les diarrhées comptaient respectivement pour 8% et 15% des épisodes de santé sérieux chez les enfants de plus d'un an. Une couverture vaccinale complète, notamment de ces vaccins, pourrait participer à la réduction de près d'un quart le risque infectieux chez les enfants en PRFM.

Pour les enfants entre 0 et 1 an, les recommandations internationales préconisent actuellement les vaccinations contre les pathogènes suivants: la tuberculose, l'hépatite B, la diphtérie/tétanos/polio (DTP), *H. influenza*, pneumocoque conjugué, rotavirus, rougeole et rubéole (200). Des vaccinations spécifiques sont également recommandées dans certaines zones comme c'est le cas pour la vaccination contre la fièvre jaune (200).

La couverture vaccinale du DTP et de la rougeole est actuellement de 85% dans les PRFM avec des taux de couvertures à 75% dans les pays à bas revenus (2). Les couvertures vaccinales mondiales des vaccins

contre les infections à pneumocoque et les rotavirus se situent quant à elles autour de 40% (201). Une analyse annexe sur les données de BIRDY (*Florian Verrier et al.*) a montré que l'ensemble de ces couvertures étaient inférieures à 90%, cible fixée par l'OMS en 2020. Par exemple, pour le vaccin pentavalent (diphtérie, coqueluche, tétanos, hépatite B et *Haemophilus influenzae* type B), les taux de couverture vaccinale étaient de 73% au Cambodge (3 doses), 48% à Madagascar (3 doses) et 65% au Sénégal (2 doses). Le fait d'avoir réalisé moins de 4 visites prénatales était associé au fait de ne pas avoir reçu au moins deux doses de vaccin pentavalent au Cambodge et à Madagascar (*Florian Verrier et al.*). Les résultats de cette analyse montrent que les objectifs fixés par l'OMS sont loin d'être atteints dans ces pays, même dans le cas de gratuité des soins et de la mise en place d'un suivi rapproché.

Les programmes de vaccination nécessitent des infrastructures, l'achat de vaccins et un personnel formé (199). Cependant, la vaccination est une stratégie à très bon rapport coût-efficacité, avec un retour sur investissement estimé à plus de 16 fois son coût dans les PRFM (202). Ce rapport est particulièrement élevé pour la rougeole grâce au faible coût du vaccin, à des niveaux d'efficacité et de couverture relativement élevés, et au fardeau de la maladie très lourd chez les jeunes enfants (202). Le rapport coût-efficacité est également très bon dans le cas des vaccins combinés, permettant à la fois de diminuer les coûts et améliorer l'observance (199).

Au-delà de leur effet direct sur la réduction de la mortalité, la vaccination peut également jouer des rôles indirects dans un grand nombre de facteurs participant à la vulnérabilité des enfants. En réduisant le besoin d'antibiotiques, les vaccins peuvent réduire la prévalence et empêcher le développement de souches résistantes tout en préservant le microbiote intestinal (199). Cela a été le cas aux États-Unis, où l'introduction du vaccin antipneumococcique a entraîné en moins de 4 ans une baisse de 57% des maladies invasives causées par des souches résistantes à la pénicilline et de 59% des souches multirésistantes à large spectre (199). Limiter la survenue et la gravité des maladies chez les enfants pourrait également permettre d'éviter certaines hospitalisations, minimisant donc l'impact du syndrome post-hospitalier.

La réduction des événements infectieux par la vaccination participe à la diminution de l'utilisation d'antibiotique et donc à minimiser la pression de sélection favorisant l'émergence et la diffusion de la résistance aux antibiotiques (105). Une des études incluses dans une revue de la littérature avait retrouvé des proportions de *S. pneumoniae* résistante au co-trimoxazole supérieur à 80% dans la population. Une étude menée en Afrique du Sud a montré que la vaccination aurait permis une réduction de 56% de l'incidence des infections invasives à pneumocoques causées par des souches résistantes au co-trimoxazole et de 67% des souches résistantes à la pénicilline chez des enfants de moins de 5 ans (203).

Une méta-analyse a montré que la vaccination universelle contre le pneumocoque permettrait de prévenir 11,4 millions de jours sous antibiotique pour les enfants âgés de moins de 5 ans dans le monde, soit une réduction de 47% du temps cumulé de prise actuelle (105). De plus, la vaccination à large spectre contre des bactéries à Gram négatif, telles que les Enterobacteriaceae, pourrait encore permettre de minimiser cette pression de sélection (105).

Il est donc crucial d'augmenter et de maintenir des niveaux élevés de couverture vaccinale. Pour cela, il faut que les populations aient accès et utilise des structures de santé proposant la vaccination, et soient enclin à se faire vacciner.

2.2. Impliquer la société civile

2.2.1. Les acteurs communautaires

Une part importante des enfants décédés ou rencontrant un événement de santé grave n'ont pas eu recours au système de santé, que ce soit dans des structures de santé primaire ou tertiaire. C'est pourquoi de nombreux projets ont été mis en place au niveau communautaire afin d'être au plus près de la population, faisant intervenir la plupart du temps des acteurs de santé communautaires. Ces acteurs ont généralement une place sociale importante dans la communauté et pas de formation médicale (82). Ils peuvent être impliqués dans des soins rémunérés ou volontaires (82). Ils participent notamment au renforcement des partenariats entre les services de santé et les communautés, dispensent de soins ou encore sensibilisent les populations pour l'adoption de mesures préventives en santé (82).

L'approche des soins de santé primaires adoptée par l'OMS à Alma-Ata (1970) a favorisé le lancement et l'expansion rapide des programmes santé communautaire dans les PRFM, ciblant à la fois les centres de santé et les agents de santé (82). Les agents de santé communautaires ont joué un rôle important dans la réalisation des objectifs du millénaire pour le développement en matière de santé, en participant notamment à l'amélioration de l'accès au diagnostic et au traitement de la tuberculose et du VIH/SIDA (82). La surcharge du système de santé formel et la difficulté à fournir des soins adéquats dans de nombreux PRFM a relancé les débats sur le rôle des travailleurs communautaires et du système de santé informel dans les prises en charge sanitaires (82). En effet, ces agents pourraient permettre de pallier le manque de ressources humaines dans le secteur de la santé et d'améliorer la couverture des soins sur le territoire (82). Dans le cadre de BIRDY, les agents de santé communautaires ont joué un rôle clé dans le recrutement systématique des femmes enceintes dans les zones d'étude et ont permis de favoriser l'adhésion des familles à l'étude.

Les agents de santé communautaires peuvent jouer un rôle important pour l'amélioration de la santé maternelle et infantile. Une revue de la littérature Cochrane (88 études dont 33% étaient menées en PRFM) a montré l'efficacité des interventions impliquant des agents de santé communautaires sur l'amélioration de la couverture vaccinale et la promotion de l'allaitement, l'amélioration du recours aux soins, la réduction de la morbidité infectieuse et la mortalité (82). Un essai randomisé en cluster en Tanzanie a également étudié l'impact d'une intervention d'identification des femmes nouvellement enceintes par les agents de santé communautaires ainsi qu'un suivi à domicile sur la fréquentation des soins prénatals et postnatals (204). Cette intervention a permis de réduire de moitié la probabilité d'accouchement à domicile, atteignant un pourcentage d'accouchement en centre de santé proche de 100% (204). Des interventions en « groupe de soins » peuvent également être mises en place permettant la formation des mères en cascades et par leurs pairs (par exemple 10 femmes sont formées, qui forment elles-mêmes 10 femmes, etc.). Cependant, ce type d'intervention doit être encadré pour éviter la perte ou l'altération de l'information à communiquer (205). Ce type d'interventions peut catalyser l'action individuelle et communautaire pour la santé infantile. Elles pourraient permettre d'atteindre une réduction de 20 % de la mortalité néonatale, en encourageant des comportements bénéfiques et en renforçant la capacité des femmes et des communautés à agir sur la santé de leurs enfants (205). Cela peut également avoir des effets transverses en améliorant le soutien social et en réduisant des retards dans la recherche de soins (205).

Ce type d'interventions peut donc être un levier à l'amélioration de l'accès aux soins et à la mise en place d'action de sensibilisation. Cependant, l'efficacité de ces interventions est corrélée à son intégration dans le système de santé formel et à la formation/coordination des acteurs de santé communautaires afin qu'ils dispensent de conseils appropriés (82).

2.2.2. Améliorer le suivi hors des structures de soins : utilité des outils « mHealth »

Dans le cadre de BIRDY, un suivi par SMS a été mis en place et a permis de communiquer avec la mère les jours précédents son accouchement afin de ne pas manquer de naissance. Les interventions de "santé mobile" aussi appelée "mHealth" sont définies au sens large comme des pratiques médicales et de santé publique soutenues par des dispositifs mobiles, via des rappels par SMS ou la mise en place d'application mobile (206).

L'utilisation la plus courante de la mHealth pour la santé maternelle et infantile dans les PRFM est la diffusion d'informations sur la santé, comme les conseils nutritionnels et les rappels pour se rendre en structure de santé (207). Ces actions, mises en place dans de multiples contextes dont les PRFM, peuvent

également être basée sur des plateformes de communication, pour accéder à des prestataires de soins ou pour permettre la collecte de données, comme l'enregistrement des naissances ou la déclaration des indicateurs de santé (207). La mHealth peut également prendre la forme de téléconsultations ou d'applications développées pour fournir un soutien aux activités de diagnostic et de traitement pour le personnel soignant (208).

Si l'enthousiasme pour des interventions de mHealth en PRFM est grand, on sait peu de choses sur leur efficacité. Une revue systématique publiée en 2016 a montré une grande hétérogénéité ne permettant pas de conclure de leur efficacité sur la morbidité et de mortalité maternelle, néonatales et infantiles (207). Bien qu'il existe des programmes à grande échelle, la plupart des projets de mHealth dans les PRFM sont des initiatives à petite échelle, qui ne bénéficient pas d'une évaluation rigoureuse (207).

Cependant, une méta-analyse de trois études jugées suffisamment homogènes a montré que la mise en place d'interventions de promotion de l'allaitement par SMS/appel améliorait les taux d'initiation et de poursuite de l'allaitement (207). Les technologies de santé mobile sont de plus en plus utilisées pour améliorer l'utilisation des soins de santé, la qualité des soins avant et après la grossesse, et comme moyen de recueillir des données sur la grossesse et la santé de l'enfant (207). Certaines études ont montré que les interventions de mHealth, en particulier celles réalisées par SMS, étaient associées à une utilisation accrue des soins de santé, notamment le recours aux consultations prénatales et postnatales, à l'accouchement assisté par un personnel qualifié et à la vaccination (207).

Des interventions de mHealth ont pu être mises en place dans certains pays comme l'Afrique du Sud avec l'application « MomConnect » lancée par le ministère de santé en 2014 (209,210). Ce projet a été conçu pour promouvoir une couverture universelle, y compris pour les femmes appartenant à la catégorie socio-économique la plus basse (210). Les femmes étaient inscrites au programme « MomConnect » lors du premier rendez-vous prénatal (210). Les femmes recevaient ensuite des SMS d'information deux fois par semaine ante et post-partum. Les messages visaient à une sensibilisation pour favoriser le recours aux soins prénatals, l'importance de la nutrition, du diagnostic et de traitement du VIH, la promotion de l'allaitement exclusif et de la vaccination (210). Les messages permettaient également de renforcer les connaissances des mères sur le développement du fœtus et de l'enfant (210). Un service d'assistance permettait également aux femmes de poser des questions individuelles et partager leur expérience sur la qualité des services de santé. Une équipe d'infirmiers répondait aux questions et assurait le suivi des plaintes (210). En août 2017, le programme « MomConnect » avait été utilisé par plus de 1,7 million de femmes enceintes, ce qui représente 63 % de toutes les femmes se présentant à leur premier rendez-vous de consultation prénatale (209). Les mères utilisatrices ont déclaré

se sentir plus soutenues et armées dans leur rôle de mère (211). Les problèmes les plus importants étaient liés à la couverture du réseau (211). Le programme « MomConnect » est porté conjointement par le gouvernement et les principales parties prenantes. Au-delà d'un programme de promotion de la santé, il représente un outil important pour la collecte de données en temps réel et la mise en relation avec des services supplémentaires afin d'améliorer les soins aux patients (209). Sa réussite tient également dans le suivi individualisé qu'il propose, permettant un envoi d'information cohérent avec l'âge gestationnel/l'âge de l'enfant et traduit dans la langue de la mère (209). L'appropriation et l'adaptation culturelle de ces interventions semblent essentielles à leur réussite. De plus, la coordination entre les fournisseurs de services mobiles, les médecins, les techniciens informatiques, les financiers et les communautés locales sont nécessaires à leur viabilité (208).

Les technologies mobiles peuvent aider à surmonter l'un des problèmes les plus difficiles auxquels sont confrontés les efforts de santé mondiale : l'accessibilité géographique (206). Ceci est d'autant plus vrai dans les PRFM, où les déplacements peuvent représenter un lourd fardeau économique auquel les foyers ne peuvent pas toujours faire face (206). Ces déplacements prennent également du temps et peuvent être fatigants physiquement. La technologie mobile peut être la promesse d'un monde dans lequel ces difficultés seraient minimisées (206). L'accès à la téléphonie mobile est globalement élevée avec 105 abonnements mobiles pour 100 habitants en 2019 (comprenant les abonnements postpayés et prépayés actifs) en PRFM, contre 130 dans les pays à revenu élevé (2). Cependant, les inégalités d'accès à internet sont encore grandes avec une estimation de 42% de la population avec un accès internet dans les PRFM (2017), avec des taux très bas dans certains pays comme Madagascar (5%), contre 87% dans les pays à revenu élevé (2). La mise en place d'action de mHealth nécessitant un accès à des plateformes en ligne (comme les applications mobiles) est donc conditionnée à l'amélioration de la qualité du réseau et à l'accès aux nouvelles technologies des populations, ainsi qu'à la capacité économique du foyer à se fournir les appareils. Il semble donc pour l'instant plus facile de mettre en œuvre des actions ne nécessitant pas de connexion à internet et donc de favoriser les actions par appel ou SMS par exemple, tout en appuyant la nécessité d'améliorer la couverture numérique dans les PRFM. Dans ce contexte, l'analphabétisme peut être une barrière importante (208). Il est donc important de fournir des actions adaptées au contexte culturel et de mettre en place des stratégies pour surmonter les obstacles liés à la langue et à l'alphabétisation. Dans ces cas, des appels ou notes vocales pourraient être utilisés, mais cela rend plus difficile l'automatisation de ces suivis.

La prolifération rapide des outils de santé numériques dans le monde et dans les PRFM suscite toutefois des inquiétudes. Une utilisation appropriée et consentie des données numériques est essentielle afin de garantir un usage éthique et garantir la confidentialité (212). Afin de prévenir tout risque de vol,

d'utilisations abusives ou de marchandisation des données, la législation doit permettre la protection de ces données dans les pays mettant en place ces stratégies. En Inde, le Centre national de ressources des systèmes de santé (NHSRC) en collaboration avec l'OMS travaille actuellement sur des outils rigoureux d'évaluation des solutions numériques destinés aux travailleurs de la santé primaire, en prenant en compte l'aspect éthique et législatif de la protection de la donnée (213).

Des difficultés de recours au soin et de suivi ont été identifiées dans notre travail. En effet, moins de 20% des femmes avaient réalisé 3 visites prénatales. La mise en place de suivi des femmes enceintes puis de leur enfant par SMS dans leur première semaine de vie pourrait être une solution peu coûteuse pour réduire la morbi-mortalité chez les enfants dans les PRFM. Ces actions pourraient également viser les femmes pendant leur grossesse afin de les inciter à réaliser leur consultation prénatale et ainsi améliorer le suivi de grossesse et diminuer le taux d'accouchement sans personnel de santé qualifié. Alors que des contacts par SMS permettaient un signalement à tout moment des problèmes de santé de l'enfant à l'équipe BIRDY, 33% de décès à Madagascar et 12% au Sénégal avait lieu hors de structures de santé et majoritairement pendant la première semaine de vie. Ces résultats soulignent donc les limites de la mHealth sur l'amélioration du recours au soin. À plus long terme, des applications à destination du grand public pourraient être utiles pour sensibiliser les communautés à la reconnaissance de signes de danger chez la femme enceinte (pour prévenir les mortinaissances), chez le nouveau-né (pour prévenir la mortalité néonatale) et chez l'enfant après une hospitalisation (pour prévenir la mortalité post-hospitalière). L'implémentation d'application web à destination des professionnels de santé du secteur formel et non formel pourrait également être un moyen efficace pour participer au renforcement des compétences.

2.3. Améliorer la disponibilité et la qualité des données

La connaissance de la situation sanitaire d'une zone géographique donnée est le point de départ pour la mise en place d'action adaptée. Des données fiables sur les événements de santé indésirables permettraient de cibler les actions au plus près des besoins, et ainsi maximiser leur efficacité en minimisant leur coût. Cela est d'autant plus important dans des pays où le budget alloué à la santé est faible et ne permet pas une grande marge de manœuvre.

Un pourcentage élevé d'enfants dans les PRFM ne sont pas enregistrés à l'état civil. En effet, un tiers des nouveau-nés n'obtiendraient pas de certificat de naissance et moins de 5% des décès seraient enregistrés (21,23). De nombreux pays ne disposent pas d'un système de déclaration des statistiques de l'état civil (23). Lorsqu'ils en disposent, la population n'est pas toujours sensibilisée à l'importance de cette démarche ou peut rencontrer des difficultés pour la réaliser à cause de barrières d'accès géographique,

financière ou encore à cause de l'analphabétisme. L'enregistrement systématique des naissances, des décès ou de tout autre évènement de santé permet une meilleure connaissance de la situation du pays, de sa population et de ses problématiques en temps réel. Cependant, le système de surveillance des naissances et des décès de la plupart des PRFM est encore loin d'atteindre ces objectifs. Les investissements visant à renforcer le système de santé doivent aller de pair avec l'amélioration de la collecte de données de bonne qualité en routine. En effet, le renforcement des systèmes de données de routine est une condition préalable à l'obtention de données nationales fiables permettant de suivre les indicateurs de morbi-mortalité de manière équitable sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence en permettant de suivre les progrès accomplis au fil des années.

2.3.1. Collecte de données de routines pour les événements indésirables graves

Les technologies numériques occupent une place de plus en plus importante dans notre quotidien, et cela également dans les PRFM. Les progrès en matière de sauvegarde, de stockage et de partage d'informations de santé via ces technologies créent une richesse importante de données (212). Les projets de mHealth présentaient précédemment pourraient également permettre de repenser la façon dont les données de surveillance sont actuellement collectées (212). Des applications à destination des professionnels de santé pourraient faciliter la surveillance à partir des centres de santé primaires et tertiaires afin de mieux estimer et comprendre les décès. Une meilleure connaissance des indicateurs du système de santé pourrait permettre de documenter plus systématiquement les décès et les mortinaissances, encore largement sous-rapportés dans les PRFM. Cette étape est essentielle à la mise en place d'action visant à prévenir ses événements, afin de pouvoir les cibler correctement et évaluer de manière plus fiable leur impact.

Certains gouvernements en PRFM ont déjà mis en place une surveillance avec collecte de données journalière. C'est notamment le cas en Ouganda, avec l'outil de surveillance « mTrac » mis en place au niveau national afin de permettre au personnel des établissements de santé d'envoyer des rapports hebdomadaires de surveillance « Health Management Information System » par SMS. Cela permet de récolter des données de surveillance sur les maladies à déclaration obligatoire, le traitement du paludisme et les niveaux de stock d'antipaludiques (214). Ce programme fournissait également un numéro d'appel gratuit permettant de signaler tout problème de santé, fraude, vol ou tout autre problème (214). En un an, ce système a permis de passer d'un taux de donnée disponible de 36 % à 85% chez les patients en centre de santé primaire et de 21% à 58% pour les patients hospitalisés (215). Un autre exemple de recueil de données de routines est au Cambodge où les agents de lutte contre le paludisme dans les villages

signalent les cas de paludisme par SMS (208). Cependant, la réussite de projet de surveillance basée sur les technologies numériques en PRFM peut être limitée par la disponibilité du matériel, la mise en place de formation à l'utilisation d'outils (212,215). De plus, les données doivent être documentées de manière cohérente, claire et exhaustive, et correctement stockées et sauvegardées à long terme afin de permettre une surveillance épidémiologique éthique et de qualité et ainsi conduire à son intégration pérenne avec les services de santé de base (212,215). La mise en place de ce type d'outils doit être associée à la création ou au renforcement des capacités d'analyses des données. Dans les pays d'étude de BIRDY, la mise en place de ce type de remontées d'informations pourrait permettre, dans un premier temps, de renforcer la surveillance des indicateurs de base, comme les décès et les mortinaissances.

2.3.2. Standardisation des méthodes de recueil de données de la surveillance

La standardisation des méthodes de collecte et d'analyse est un défi majeur. C'est particulièrement le cas dans la surveillance de la mortinatalité et des niveaux de résistance aux antibiotiques. La grande variété de définitions utilisée pour les mortinaissances rend difficiles les comparaisons entre les pays et l'estimation d'incidence groupés (par région du monde par exemple). En effet, la définition de mortinatalité varie selon les pays et au cours du temps, certains pays prenant un seuil à 20SA (au lieu des 28SA utilisés ici) ou mettant une limite de poids minimal pour le bébé (souvent 500g). Dans le cas de la surveillance de la résistance aux antibiotiques, ce sont les méthodes microbiologique et épidémiologique, ainsi que les populations ciblées qui étaient très hétérogènes. De plus, les temps de suivis après la première administration d'antibiotique étaient très variables (entre 6 et 730 jours). Si les données sont collectées de manière standardisée dans et entre chaque pays, elles peuvent être l'opportunité d'analyses à plus large échelle permettant une vision globale de la situation actuelle. Cela peut également permettre l'investigation d'évènements plus rares et l'amélioration de la robustesse des résultats grâce à des méthodologies standardisées et une taille d'échantillon importante. Cette amélioration de connaissances sur les indicateurs de santé des enfants de manière globale dans les PRFM peut permettre de mieux guider les interventions et servir d'appui pour l'élaboration des recommandations internationales.

Dans cette partie, nous présenterons trois projets permettant la mise en place de collaboration internationale et d'homogénéisation des méthodes de collecte : « CHAMPS », « Countdown » et « GLASS ». CHAMPS est un réseau de surveillance mondial qui génère et partage des données précises sur les causes de décès des enfants. Countdown est une collaboration multidisciplinaire et multi-institutionnelle, afin de regrouper les données disponibles dans 81 pays d'Afrique et d'Asie du Sud dans le but d'évaluer les

progrès et les performances sur les thématiques de la nutrition et de la santé reproductive, maternelle, néonatale, infantile et adolescente. GLASS est un système mondial de surveillance de la résistance aux antibiotiques mis en place par l'OMS en 2015.

- ***Estimer l'incidence et les causes de mortinatalité et la mortalité des enfants : exemple des projets CHAMPS et Countdown***

Le réseau de surveillance de la santé et de la prévention de la mortalité infantile (CHAMPS) a été créé pour collecter des données longitudinales standardisées dans sept PRFM sur la mortinatalité et la mortalité des enfants de moins cinq ans (216,217). Son objectif principal est d'estimer les taux de mortinatalité et de mortalité ainsi que d'identifier leurs causes associées (217). Les procédures de surveillance de la mortalité sont adaptées aux besoins de chacun des sites, mais permettent une surveillance à la fois dans la communauté (via des agents de santé communautaires) et dans les établissements de santé (217). Lorsqu'un décès est signalé, une autopsie mini-invasive est réalisée afin de récolter une série d'échantillons tissulaires (cerveau, poumons, foie, moelle osseuse, cœur) et non tissulaires (sang, liquide céphalorachidien, selles par écouvillonnage rectal et sécrétions respiratoires par écouvillonnage naso-pharyngé/oropharyngé) ainsi que des échantillons du placenta, des membranes et du cordon s'ils étaient disponibles (217). En complément de cette autopsie mini-invasive, une autopsie verbale est réalisée avec un parent, un autre membre de la famille ou un soignant proche de l'enfant (217). Les données sont ensuite en "open access" et sont partagées avec les communautés, les autorités locales, les autorités de santé publique et les établissements de santé. Elles peuvent également être intégrées à d'autres sources de données sur la mortalité infantile (217). Ce projet requiert des services compétents afin de réaliser les analyses biologiques, ce qui peut être une difficulté majeure dans les PRFM. De plus, les autopsies mini-invasives peuvent susciter des problèmes d'acceptabilité culturelle et conduire les parents au refus de participation à l'étude. Malgré ces difficultés, ce projet a permis la mise en place d'une collaboration des instituts de santé publique de tous les pays des réseaux dans le but de mieux guider les politiques de santé publique et cibler au plus près des besoins les interventions (216).

Le projet "Countdown" est une plateforme de collaboration mondiale entre des universités, des institutions régionales et nationales, la société civile et des agences telles que les Nations Unies et la Banque mondiale (218). Lancée en 2003, suite à l'élaboration des objectifs du Millénaire pour le développement, elle a été d'abord connue sous le nom de « Countdown 2015 » puis « Countdown 2030 » (218). Son objectif principal est de fournir et valoriser les données sur les thématiques de nutrition et de santé reproductive, maternelle, néonatale, infantile et adolescente (218). Countdown possède 6 centres de données d'analyses qui ont pour objectif de mesurer les progrès réalisés dans ce domaine d'un point

de vue mondial et régional, de fournir aux équipes nationales des outils et des méthodes d'analyse des données, ainsi que de contribuer à la synthèse mondiale des données nationales (218). Ce projet permet de compiler et d'analyser des données sur la couverture et l'efficacité des interventions sanitaires visant les femmes et les enfants, afin de promouvoir les interventions les plus efficaces selon des données scientifiques probantes (218). Les indicateurs investigués sont notamment la couverture des soins prénatals et postnatals et l'accouchement et les services de planification familiale. Les indicateurs choisis doivent être comparables dans le temps et dans les pays, représentatif au niveau national, et disponible régulièrement dans la plupart des pays investigués (218). En effet, « Countdown » ne collecte pas de nouvelles données pour ses mesures de couverture, mais utilise les données disponibles en libre accès, comme c'est le cas pour les données de l'UNICEF et de l'OMS (218). Afin de s'assurer de la qualité de ces données, Countdown travaille en étroite collaboration avec l'UNICEF afin d'effectuer des contrôles de qualité supplémentaires pour garantir la cohérence et la fiabilité des données (218). Plus récemment, des études de recherche « countdown » ont pu être lancées dans 8 pays afin de comprendre les déterminants associés à la baisse de la mortalité maternelle et néonatale observée dans certains pays au cours des années 2000-2017 (218). Bien que ce type de projet permet d'avoir une vision globale de la situation pour certains indicateurs et de leur évolution dans le temps, il souligne l'importance de l'homogénéisation des méthodes de collecte et la mise en place de définitions internationales des indicateurs à étudier.

- ***Surveillance de niveaux de résistance aux antibiotiques : exemple du système GLASS***

La surveillance de niveaux de résistance au cours du temps est reconnue comme un élément essentiel de réponse à la résistance aux antibiotiques (219). Les données de surveillance sont importantes pour détecter l'émergence de la résistance aux antibiotiques, recueillir les données sur la prévalence de cette résistance et ainsi guider les politiques de santé publique (219). Cela peut également permettre d'orienter le traitement des patients et identifier les populations à risque (219). En 2015, l'OMS a lancé le Système mondial de surveillance de la résistance et de l'utilisation des antimicrobiens (GLASS)(220). GLASS a pour objectif de standardiser les méthodes et les indicateurs de surveillance de la résistance aux antibiotiques au niveau mondial. Tous les pays peuvent rejoindre GLASS, peu importe leur niveau d'avancement dans la surveillance de la résistance aux antibiotiques. Lorsqu'ils rejoignent GLASS, ils sont incités à construire ou améliorer leur système de surveillance de la résistance aux antibiotiques selon des recommandations et en fonction de leurs ressources et de leurs priorités. À ce jour, 52 pays participent à ce système mondial de surveillance dont 27 PRFM (220). En moins de 5 ans, GLASS a permis la promotion des systèmes de surveillance nationaux et du partage des données mondiales standardisées (220). La plupart des PRFM n'ont pas encore de systèmes solides de collecte et d'analyse des données de résistance (219). Ils peuvent faire face à des défis logistiques, financiers et humains pour établir et maintenir des

systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques (219). En PRFM, une étude a suggéré que la mise en place de GLASS pourrait être faite de manière plus souple et adaptable, en privilégiant un système de surveillance sentinelle (221). Une surveillance robuste et standardisée pourrait être mise en place sur un seul site dans un premier temps pour tendre vers la mise en place d'un réseau complet de sites sentinelles à long terme (221). Les enquêtes de prévalence ponctuelle pourraient également être utilisées pour fournir un état des lieux des niveaux de résistance dans les PRFM ne disposant pas de l'infrastructure nécessaire à une surveillance continue (222). Ces enquêtes visent à recueillir des données sur la résistance aux antibiotiques de manière transversale dans des sites donnés et sont plus faciles à mettre en place et moins coûteuses qu'une surveillance continue plus large (222).

La standardisation des méthodes de collecte et des indicateurs est essentielle pour mieux comprendre les enjeux de santé publique en PRFM, notamment dans le domaine de la mortalité et de la résistance aux antibiotiques qui sont évaluées avec une grande hétérogénéité. Des recommandations internationales seraient donc importantes afin de guider les protocoles de recueil et d'analyse dans les projets de recherche et dans les systèmes de surveillance. De plus, les projets mis en avant dans cette partie montrent l'intérêt et la puissance de fournir les données (ou les indicateurs) en libre accès. Bien que l'«open data» pose des questions de propriété intellectuelle, elle permet de fournir des efforts conjoints afin de faire avancer les connaissances plus rapidement. L'homogénéisation des méthodes de collecte, associée à l'accès libre des données, ouvrirait encore davantage de possibilités pour mettre en place des projets d'analyses de données avec une approche de santé globale.

Les projets de recherche collaboratifs inter-pays et inter-institutions à grande échelle fournissent des données de qualité sur la santé infantile dans les PRFM. Cependant, ces projets sont coûteux et n'ont souvent pas vocation à être maintenus en routine comme les dispositifs de surveillance. C'est le cas de BIRDY1 où une collaboration a été mise en place entre les trois pays, différents Instituts Pasteur de chaque pays et les gouvernements respectifs.

Conclusion

Ce travail de thèse investiguant la morbi-mortalité chez les enfants dans trois PRFM a permis de mieux comprendre les déterminants associés à la mortalité et la morbidité infectieuse en identifiant les interventions possibles pour y répondre.

Les données de BIRDY collectées de manière standardisée en collaboration internationale et en communautaire sont rares en PRFM, particulièrement pour les données issues des échographies. Cette étude a permis de mettre en lumière le nombre important d'accouchement et de décès survenant hors des établissements de santé et appuie l'importance d'étude communautaire. Les taux de mortinatalité et de mortalité néonatale retrouvés étaient élevés, particulièrement à Madagascar et au Sénégal. L'accouchement et la première semaine de vie jouaient un rôle prépondérant dans la survenue de ces événements. De plus, certains enfants ayant un premier événement de santé sérieux pourraient être particulièrement à risque d'infection dans les trois mois suivants, surtout chez les enfants hospitalisés. L'administration massive ou systématique d'antibiotique pourrait permettre de réduire la morbi-mortalité chez les enfants dans les PRFM, mais pourrait également entraîner une augmentation globale de la résistance, notamment après administration d'azithromycine et de co-trimoxazole. Ces projets pourraient donc s'accompagner d'une surveillance étendue des niveaux des résistances antibiotiques. L'amélioration du système de santé, l'implication active des communautés dans leur santé et l'amélioration de la quantité et de la qualité des données disponibles pourraient avoir de réels impacts sur l'amélioration des indicateurs de santé infantile.

Des recherches futures sont nécessaires afin de mieux comprendre tous les déterminants associés à la morbi-mortalité chez les enfants, les causes et les mécanismes sous-jacents. Des recherches futures seraient particulièrement importantes sur des événements encore mal connus comme la mortinatalité (précoce et tardive) et la prématurité. Il semble également important de renforcer la surveillance des niveaux de résistance aux antibiotiques, notamment dans le cadre d'AMA/ASA chez les enfants. De plus, comme notre travail a identifié l'existence du syndrome post-hospitalier chez les enfants, des futurs travaux pourraient permettre d'estimer les conséquences de l'hospitalisation sur d'autres événements d'intérêt comme la mortalité, le risque de réhospitalisation ou sur le risque de récurrence d'événements adverses de santé. Ces futures recherches pourraient notamment comprendre un volet anthropologique afin de mieux comprendre les facteurs culturels faisant barrière à l'accès aux soins. Ce volet anthropologique serait important pour la mise en place de projet impliquant la communauté afin de permettre son acceptabilité et sa pertinence pour répondre aux besoins réels des familles. Enfin, la collecte et le partage de données standardisées au niveau international sont une condition synéquane à une meilleure connaissance de la santé des enfants dans le monde, permettant ainsi d'identifier les

enjeux principaux restant à relever et la mesure en temps réel de l'efficacité des interventions déjà mises en place.

L'objectif 3 des Objectifs du développement durable pour 2030 est loin d'être atteint dans de nombreux pays du monde. Les enfants restent une population particulièrement vulnérable ce qui justifie leur place parmi les priorités de santé publique mondiale. Ce travail a permis d'identifier des pistes d'amélioration possibles dans le but d'atteindre cet objectif 3. Même si le chemin à parcourir pour y arriver est encore long, les progrès déjà réalisés pour la diminution de la mortalité et la morbidité des enfants de moins de 5 ans depuis les 20 dernières années montrent qu'il est possible de s'en rapprocher.

Bibliographie

1. Objectif 3 : Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge – Développement durable [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/health/>
2. World Bank Open Data | Data [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://donnees.banquemondiale.org/>
3. 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 Jun 9;379(9832):2151–2161.
4. Li X, Mukandavire C, Cucunubá ZM, Echeverria Londono S, Abbas K, Clapham HE, et al. Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030: a modelling study. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):398–408.
5. UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and Trends in Child Mortality. Report 2020. 2020;
6. cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/world-health-statistic-reports/2021/whs-2021_20may.pdf.
7. Lehmann U, Dieleman M, Martineau T. Staffing remote rural areas in middle- and low-income countries: a literature review of attraction and retention. *BMC Health Serv Res*. 2008 Jan 23;8:19.
8. Hasan MM, Magalhaes RJS, Fatima Y, Ahmed S, Mamun AA. Levels, Trends, and Inequalities in Using Institutional Delivery Services in Low- and Middle-Income Countries: A Stratified Analysis by Facility Type. *Glob Health Sci Pract*. 2021 Apr 1;9(1):78–88.
9. Kruk ME, Leslie HH, Verguet S, Mbaruku GM, Adanu RMK, Langer A. Quality of basic maternal care functions in health facilities of five African countries: an analysis of national health system surveys. *Lancet Glob Health*. 2016 Sep 23;4(11):e845–e855.
10. Neonatal mortality - UNICEF DATA [Internet]. [cited 2021 Jun 24]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-survival/neonatal-mortality/>
11. Price J, Willcox M, Kabudula CW, Herbst K, Kahn K, Harnden A. Home deaths of children under 5 years in rural South Africa: a population-based longitudinal study. *Trop Med Int Health*. 2019 May 14;24(7):862–878.
12. Lawn JE, Blencowe H, Pattinson R, Cousens S, Kumar R, Ibiebele I, et al. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count? *Lancet*. 2011 Apr 23;377(9775):1448–1463.
13. 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 Dec 17;388(10063):3027–3035.
14. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1405–1416.

15. Price J, Lee J, Willcox M, Harnden A. Place of death, care-seeking and care pathway progression in the final illnesses of children under five years of age in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Glob Health*. 2019 Dec;9(2):020422.
16. Nemetchek B, English L, Kissoon N, Ansermino JM, Moschovis PP, Kabakyenga J, et al. Paediatric postdischarge mortality in developing countries: a systematic review. *BMJ Open*. 2018 Dec 28;8(12):e023445.
17. Krumholz HM. Post-hospital syndrome--an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):100–102.
18. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Apr 10;115(15):E3463–E3470.
19. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>
20. CME Info - Child Mortality Estimates [Internet]. [cited 2021 Mar 4]. Available from: https://childmortality.org/files_v20/download/IGME%20report%202015%20child%20mortality%20final.pdf
21. Lawn JE, Blencowe H, Oza S, You D, Lee ACC, Waiswa P, et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014 Jul 12;384(9938):189–205.
22. An Action Plan To End Preventable Death.
23. Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):587–603.
24. Institut National de la Statistique Ministère de l'Économie et de l'Industrie Antananarivo, Madagascar. Enquête Démographique' ' et de Santé Madagascar 2008-2009 . 2010;
25. Agence Nationale de la Statistique et de la Démographie/ANSD and ICF. Senegal: Enquête Démographique et de Santé Continue (EDS-Continue). 2018;
26. National Institute of Statistics Ministry of Planning Phnom Penh, Cambodia. Cambodia, Demographic and Health Survey 2014. 2015;
27. McClure EM, Saleem S, Pasha O, Goldenberg RL. Stillbirth in developing countries: a review of causes, risk factors and prevention strategies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Mar;22(3):183–190.
28. WHO | Stillbirths [Internet]. [cited 2021 Apr 27]. Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/epidemiology/stillbirth/en/
29. Pedersen AB, Mikkelsen EM, Cronin-Fenton D, Kristensen NR, Pham TM, Pedersen L, et al. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. *Clin Epidemiol*. 2017 Mar 15;9:157–166.
30. von Hippel PT. How Many Imputations Do You Need? A Two-stage Calculation Using a Quadratic Rule. *Sociol Methods Res*. 2018 Jan 18;004912411774730.

31. Accrombessi M, Yovo E, Cottrell G, Agbota G, Gartner A, Martin-Prevel Y, et al. Cohort profile: effect of malaria in early pregnancy on fetal growth in Benin (RECIPAL preconceptional cohort). *BMJ Open*. 2018 Jan 8;8(1):e019014.
32. Raghunathan PL, Madhi SA, Breiman RF. Illuminating child mortality: discovering why children die. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 9;69(Suppl 4):S257–S259.
33. Figueroa L, McClure EM, Swanson J, Nathan R, Garces AL, Moore JL, et al. Oligohydramnios: a prospective study of fetal, neonatal and maternal outcomes in low-middle income countries. *Reprod Health*. 2020 Jan 30;17(1):19.
34. Kim ET, Singh K, Moran A, Armbruster D, Kozuki N. Obstetric ultrasound use in low and middle income countries: a narrative review. *Reprod Health*. 2018 Jul 20;15(1):129.
35. Vogel JP, Habib NA, Souza JP, Gülmezoglu AM, Dowswell T, Carroli G, et al. Antenatal care packages with reduced visits and perinatal mortality: a secondary analysis of the WHO Antenatal Care Trial. *Reprod Health*. 2013 Apr 12;10:19.
36. Trivedi S, Taylor M, Kamb ML, Chou D. Evaluating coverage of maternal syphilis screening and treatment within antenatal care to guide service improvements for prevention of congenital syphilis in Countdown 2030 Countries. *J Glob Health*. 2020 Jun;10(1):010504.
37. Joseph Davey DL, Shull HI, Billings JD, Wang D, Adachi K, Klausner JD. Prevalence of Curable Sexually Transmitted Infections in Pregnant Women in Low- and Middle-Income Countries From 2010 to 2015: A Systematic Review. *Sex Transm Dis*. 2016 Jul;43(7):450–458.
38. He W, Jin Y, Zhu H, Zheng Y, Qian J. Effect of Chlamydia trachomatis on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Jul 8;302(3):553–567.
39. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016.
40. Rutstein SO. Effects of preceding birth intervals on neonatal, infant and under-five years mortality and nutritional status in developing countries: evidence from the demographic and health surveys. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Apr 1;89 Suppl 1:S7–24.
41. Bellizzi S, Sobel H, Betran AP, Temmerman M. Early neonatal mortality in twin pregnancy: Findings from 60 low- and middle-income countries. *J Glob Health*. 2018 Jun;8(1):010404.
42. Vogel JP, Torloni MR, Seuc A, Betrán AP, Widmer M, Souza JP, et al. Maternal and perinatal outcomes of twin pregnancy in 23 low- and middle-income countries. *PLoS One*. 2013 Aug 1;8(8):e70549.
43. Bhutta ZA, Yakoob MY, Lawn JE, Rizvi A, Friberg IK, Weissman E, et al. Stillbirths: what difference can we make and at what cost? *Lancet*. 2011 Apr 30;377(9776):1523–1538.
44. Suzuki A, Matsui M, Tung R, Iwamoto A. Why did our baby die soon after birth?"-Lessons on neonatal death in rural Cambodia from the perspective of caregivers. *PLoS One*. 2021 Jun 7;16(6):e0252663.
45. Lehtonen L, Gimeno A, Parra-Llorca A, Vento M. Early neonatal death: A challenge worldwide. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017 Feb 24;22(3):153–160.

46. Kamali M, Wright JE, Akseer N, Tasic H, Conway K, Brar S, et al. Trends and determinants of newborn mortality in Kyrgyzstan: a Countdown country case study. *Lancet Glob Health*. 2020 Dec 10;
47. Lee AC, Panchal P, Folger L, Whelan H, Whelan R, Rosner B, et al. Diagnostic accuracy of neonatal assessment for gestational age determination: A systematic review. *Pediatrics*. 2017 Dec;140(6).
48. Carrera JM. Obstetric Ultrasounds in Africa: Is it Necessary to Promote their Appropriate Use? *DSJUOG*. 2011 Jul;5:289–296.
49. Miller AC, Ramananjato RH, Garchitorena A, Rabeza VR, Gikic D, Cripps A, et al. Baseline population health conditions ahead of a health system strengthening program in rural Madagascar. *Glob Health Action*. 2017;10(1):1329961.
50. Lawn JE, Kinney M, Lee ACC, Chopra M, Donnay F, Paul VK, et al. Reducing intrapartum-related deaths and disability: can the health system deliver? *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Oct;107 Suppl 1:S123–40, S140.
51. Ota E, da Silva Lopes K, Middleton P, Flenady V, Wariki WM, Rahman MO, et al. Antenatal interventions for preventing stillbirth, fetal loss and perinatal death: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 18;12:CD009599.
52. GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1684–1735.
53. Keenan JD, Bailey RL, West SK, Arzika AM, Hart J, Weaver J, et al. Azithromycin to Reduce Childhood Mortality in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2018 Apr 26;378(17):1583–1592.
54. Mulenga V, Ford D, Walker AS, Mwenya D, Mwansa J, Sinyinza F, et al. Effect of cotrimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS*. 2007 Jan 2;21(1):77–84.
55. Swaminathan A, Fell DB, Regan A, Walker M, Corsi DJ. Association between interpregnancy interval and subsequent stillbirth in 58 low-income and middle-income countries: a retrospective analysis using Demographic and Health Surveys. *Lancet Glob Health*. 2020;8(1):e113–e122.
56. GBD 2016 Mortality Collaborators. Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1084–1150.
57. Asfaha MD, Comeau DL, Spangler SA, Spratt BL, Alamineh L, Gobeze AG, et al. Neonatal care and community-level treatment seeking for possible severe bacterial infection (PSBI) in Amhara, Ethiopia. *BMC Health Serv Res*. 2020 Mar 30;20(1):264.
58. Noordam AC, Carvajal-Velez L, Sharkey AB, Young M, Cals JWL. Care seeking behaviour for children with suspected pneumonia in countries in sub-Saharan Africa with high pneumonia mortality. *PLoS One*. 2015 Feb 23;10(2):e0117919.
59. Wiens MO, Pawluk S, Kisooson N, Kumbakumba E, Ansermino JM, Singer J, et al. Pediatric post-discharge mortality in resource poor countries: a systematic review. *PLoS One*. 2013 Jun 25;8(6):e66698.

60. Hau DK, Chami N, Duncan A, Smart LR, Hokororo A, Kayange NM, et al. Post-hospital mortality in children aged 2-12 years in Tanzania: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2018 Aug 14;13(8):e0202334.
61. Chami N, Hau DK, Masoza TS, Smart LR, Kayange NM, Hokororo A, et al. Very severe anemia and one year mortality outcome after hospitalization in Tanzanian children: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019 Jun 20;14(6):e0214563.
62. Wiens MO, Kumbakumba E, Larson CP, Ansermino JM, Singer J, Kissoon N, et al. Postdischarge mortality in children with acute infectious diseases: derivation of postdischarge mortality prediction models. *BMJ Open*. 2015 Nov 25;5(11):e009449.
63. Lindblade KA, Hamel MJ, Feikin DR, Odhiambo F, Adazu K, Williamson J, et al. Mortality of sick children after outpatient treatment at first-level health facilities in rural western Kenya. *Trop Med Int Health*. 2007 Oct;12(10):1258–1268.
64. Chhibber AV, Hill PC, Jafali J, Jasseh M, Hossain MI, Ndiaye M, et al. Child Mortality after Discharge from a Health Facility following Suspected Pneumonia, Meningitis or Septicaemia in Rural Gambia: A Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Sep 9;10(9):e0137095.
65. Veirum JE, Sodeman M, Biai S, Hedegård K, Aaby P. Increased mortality in the year following discharge from a paediatric ward in Bissau, Guinea-Bissau. *Acta Paediatr*. 2007 Dec;96(12):1832–1838.
66. Ngari MM, Obiero C, Mwangome MK, Nyaguara A, Mturi N, Murunga S, et al. Mortality during and following hospital admission among school-aged children: a cohort study. *Wellcome Open Res*. 2020 Oct 8;5:234.
67. Chisti MJ, Graham SM, Duke T, Ahmed T, Faruque ASG, Ashraf H, et al. Post-discharge mortality in children with severe malnutrition and pneumonia in Bangladesh. *PLoS One*. 2014 Sep 16;9(9):e107663.
68. Njunge JM, Gwela A, Kibinge NK, Ngari M, Nyamako L, Nyatichi E, et al. Biomarkers of post-discharge mortality among children with complicated severe acute malnutrition. *Sci Rep*. 2019 Apr 12;9(1):5981.
69. Talbert A, Ngari M, Bauni E, Mwangome M, Mturi N, Otiende M, et al. Mortality after inpatient treatment for diarrhea in children: a cohort study. *BMC Med*. 2019 Jan 28;17(1):20.
70. Booklet C. Integrated Management of Childhood Illness.
71. Moïsi JC, Gatakaa H, Berkley JA, Maitland K, Mturi N, Newton CR, et al. Excess child mortality after discharge from hospital in Kilifi, Kenya: a retrospective cohort analysis. *Bull World Health Organ*. 2011 Oct 1;89(10):725–32, 732A.
72. Hahn A, Warnken S, Pérez-Losada M, Freishtat RJ, Crandall KA. Microbial diversity within the airway microbiome in chronic pediatric lung diseases. *Infect Genet Evol*. 2018;63:316–325.
73. Owen LS, Manley BJ, Davis PG, Doyle LW. The evolution of modern respiratory care for preterm infants. *Lancet*. 2017 Apr 22;389(10079):1649–1659.

74. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug 23;17(11):1133–1161.
75. Hoffmann J, Rabezanaahary H, Randriamarotia M, Ratsimbaoa A, Najjar J, Vernet G, et al. Viral and atypical bacterial etiology of acute respiratory infections in children under 5 years old living in a rural tropical area of Madagascar. *PLoS One*. 2012 Aug 17;7(8):e43666.
76. Korpe PS, Valencia C, Haque R, Mahfuz M, McGrath M, Houpt E, et al. Epidemiology and Risk Factors for Cryptosporidiosis in Children From 8 Low-income Sites: Results From the MAL-ED Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 13;67(11):1660–1669.
77. Nadimpalli ML, Bourke CD, Robertson RC, Delarocque-Astagneau E, Manges AR, Pickering AJ. Can breastfeeding protect against antimicrobial resistance? *BMC Med*. 2020 Dec 15;18(1):392.
78. Lamberti LM, Fischer Walker CL, Noiman A, Victora C, Black RE. Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13;11 Suppl 3:S15.
79. Hailu F, Cherie A, Gebreyohannis T, Hailu R. Determinants of traditional medicine utilization for children: a parental level study in Tole District, Oromia, Ethiopia. *BMC Complement Med Ther*. 2020 Apr 23;20(1):125.
80. Wiens MO, Kissoon N, Kabakyenga J. Smart Hospital Discharges to Address a Neglected Epidemic in Sepsis in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA Pediatr*. 2018 Mar 1;172(3):213–214.
81. Freeman PA, Schleiff M, Sacks E, Rassekh BM, Gupta S, Perry HB. Comprehensive review of the evidence regarding the effectiveness of community-based primary health care in improving maternal, neonatal and child health: 4. child health findings. *J Glob Health*. 2017 Jun;7(1):010904.
82. Lewin S, Munabi-Babigumira S, Glenton C, Daniels K, Bosch-Capblanch X, van Wyk BE, et al. Lay health workers in primary and community health care for maternal and child health and the management of infectious diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Mar 17;(3):CD004015.
83. Childhood Acute Illness and Nutrition Network. Childhood Acute Illness and Nutrition (CHAIN) Network: a protocol for a multi-site prospective cohort study to identify modifiable risk factors for mortality among acutely ill children in Africa and Asia. *BMJ Open*. 2019 May 5;9(5):e028454.
84. Ranasinghe I, Wang Y, Dharmarajan K, Hsieh AF, Bernheim SM, Krumholz HM. Readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction, or pneumonia among young and middle-aged adults: a retrospective observational cohort study. *PLoS Med*. 2014 Sep 30;11(9):e1001737.
85. Dharmarajan K, Hsieh A, Dreyer RP, Welsh J, Qin L, Krumholz HM. Relationship between age and trajectories of rehospitalization risk in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Feb;65(2):421–426.
86. Goldwater DS, Dharmarajan K, McEwan BS, Krumholz HM. Is Posthospital Syndrome a Result of Hospitalization-Induced Allostatic Overload? *J Hosp Med*. 2018 May 30;13(5).
87. Alam N, van Ginneken JK, Timaeus I. Determinants of perceived morbidity and use of health services by children less than 15 years old in rural Bangladesh. *Matern Child Health J*. 2009 Jan;13(1):119–129.

88. van der Hoeven M, Kruger A, Greeff M. Differences in health care seeking behaviour between rural and urban communities in South Africa. *Int J Equity Health*. 2012 Jun 12;11:31.
89. Austin PC, Stuart EA. Optimal full matching for survival outcomes: a method that merits more widespread use. *Stat Med*. 2015 Dec 30;34(30):3949–3967.
90. Bhuiyan MU, Luby SP, Alamgir NI, Homaira N, Sturm-Ramirez K, Gurley ES, et al. Costs of hospitalization with respiratory syncytial virus illness among children aged <5 years and the financial impact on households in Bangladesh, 2010. *J Glob Health*. 2017 Jun;7(1):010412.
91. Picken S, Hannington J, Fairall L, Doherty T, Bateman E, Richards M, et al. PACK Child: the development of a practical guide to extend the scope of integrated primary care for children and young adolescents. *BMJ Glob Health*. 2018 Oct 23;3(Suppl 5):e000957.
92. Pados BF, Hess F. Systematic Review of the Effects of Skin-to-Skin Care on Short-Term Physiologic Stress Outcomes in Preterm Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Adv Neonatal Care*. 2020 Feb;20(1):48–58.
93. Delvecchio E, Salcuni S, Lis A, Germani A, Di Riso D. Hospitalized children: anxiety, coping strategies, and pretend play. *Front Public Health*. 2019 Sep 6;7:250.
94. Mutambo C, Shumba K, Hlongwana KW. User-provider experiences of the implementation of KidzAlive-driven child-friendly spaces in KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Public Health*. 2020 Jan 21;20(1):91.
95. Mutambo C, Shumba K, Hlongwana KW. Child-Centred Care in HIV Service Provision for Children in Resource Constrained Settings: A Narrative Review of Literature. *AIDS Res Treat*. 2019 Nov 26;2019:5139486.
96. Pavlinac PB, Singa BO, John-Stewart GC, Richardson BA, Brander RL, McGrath CJ, et al. Azithromycin to prevent post-discharge morbidity and mortality in Kenyan children: a protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (the Toto Bora trial). *BMJ Open*. 2017 Dec 29;7(12):e019170.
97. Azithromycin to Prevent Post-discharge Morbidity and Mortality in Kenyan Children. <https://clinicaltrials.gov/show/nct02414399>. 2018 May 31;
98. A guide for programme managers.
99. www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/December2014-ARVsupplement-chap8.pdf.
100. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*. 2015;6:1543.
101. Spellberg B, Gidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):155–164.
102. Mack I, Sharland M, Berkley JA, Klein N, Malhotra-Kumar S, Bielicki J. Antimicrobial resistance following azithromycin mass drug administration: potential surveillance strategies to assess public health impact. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 17;70(7):1501–1508.
103. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO. 2015;

104. World Health Organization. Antimicrobial resistance Global Report on Surveillance. 2014;
105. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Røttingen J-A, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*. 2016 Jan 9;387(10014):168–175.
106. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2011 Sep;11(9):692–701.
107. O'Brien KS, Emerson P, Hooper PJ, Reingold AL, Dennis EG, Keenan JD, et al. Antimicrobial resistance following mass azithromycin distribution for trachoma: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):e14–e25.
108. Oldenburg CE, Sié A, Coulibaly B, Ouermi L, Dah C, Tapsoba C, et al. Effect of commonly used pediatric antibiotics on gut microbial diversity in preschool children in burkina faso: A randomized clinical trial. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Nov 2;5(11):ofy289.
109. Oldenburg CE, Hinterwirth A, Sié A, Coulibaly B, Ouermi L, Dah C, et al. Gut resistome after oral antibiotics in preschool children in Burkina Faso: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2019 May 31;
110. Sié A, Dah C, Ouermi L, Tapsoba C, Zabre P, Bärnighausen T, et al. Effect of Antibiotics on Short-Term Growth among Children in Burkina Faso: A Randomized Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Sep;99(3):789–796.
111. Porco TC, Hart J, Arzika AM, Weaver J, Kalua K, Mrango Z, et al. Mass oral azithromycin for childhood mortality: timing of death after distribution in the MORDOR trial. *Clin Infect Dis*. 2018 Dec 17;68(12):2114–2116.
112. West SK, Bloch E, Weaver J, Munoz B, Mrango Z, Kasubi M, et al. Morbidity in a longitudinal cohort of children residing in villages randomized to 6 monthly treatment with azithromycin versus placebo. *Clin Infect Dis*. 2019 Apr 5;
113. Keenan JD, Arzika AM, Maliki R, Boubacar N, Elh Adamou S, Moussa Ali M, et al. Longer-Term Assessment of Azithromycin for Reducing Childhood Mortality in Africa. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2207–2214.
114. Doan T, Arzika AM, Hinterwirth A, Maliki R, Zhong L, Cummings S, et al. Macrolide Resistance in MORDOR I - A Cluster-Randomized Trial in Niger. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2271–2273.
115. Doan T, Hinterwirth A, Worden L, Arzika AM, Maliki R, Abdou A, et al. Gut microbiome alteration in MORDOR I: a community-randomized trial of mass azithromycin distribution. *Nat Med*. 2019 Sep;25(9):1370–1376.
116. Bloch EM, Munoz B, Weaver J, Mrango Z, Lietman TM, West SK. Impact of Biannual Azithromycin on Anemia in Preschool Children in Kilosa District, Tanzania: A Cluster-Randomized Clinical Trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Feb 17;
117. Arzika AM, Maliki R, Boubacar N, Kane S, Cook CA, Lebas E, et al. Malaria Parasitemia and Nutritional Status during the Low Transmission Season in the Presence of Azithromycin Distribution among Preschool Children in Niger. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Feb 17;

118. Arzika AM, Maliki R, Boubacar N, Kane S, Cotter SY, Lebas E, et al. Biannual mass azithromycin distributions and malaria parasitemia in pre-school children in Niger: A cluster-randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 2019 Jun 25;16(6):e1002835.
119. Chandramohan D, Dicko A, Zongo I, Sagara I, Cairns M, Kuepfer I, et al. Effect of adding azithromycin to seasonal malaria chemoprevention. *N Engl J Med*. 2019 Jun 6;380(23):2197–2206.
120. Isanaka S, Langendorf C, Berthé F, Gnegne S, Li N, Ousmane N, et al. Routine amoxicillin for uncomplicated severe acute malnutrition in children. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4;374(5):444–453.
121. Dubray C, Ibrahim SA, Abdelmutalib M, Guerin PJ, Dantoine F, Belanger F, et al. Treatment of severe malnutrition with 2-day intramuscular ceftriaxone vs 5-day amoxicillin. *Ann Trop Paediatr*. 2008 Mar;28(1):13–22.
122. Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, Meuli GJ, Wang RJ, Maleta KM, et al. Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med*. 2013 Jan 31;368(5):425–435.
123. Trehan I, Amthor RE, Maleta K, Manary MJ. Evaluation of the routine use of amoxicillin as part of the home-based treatment of severe acute malnutrition. *Trop Med Int Health*. 2010 Sep;15(9):1022–1028.
124. Berkley JA, Ngari M, Thitiri J, Mwalekwa L, Timbwa M, Hamid F, et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis to prevent mortality in children with complicated severe acute malnutrition: a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2016 Jun 2;4(7):e464–73.
125. Prendergast AJ, Bwakura-Dangarembizi M, Mugenyi P, Lutaakome J, Kekitiinwa A, Thomason MJ, et al. Reduced bacterial skin infections in HIV-infected African children randomized to long-term cotrimoxazole prophylaxis. *AIDS*. 2016 Sep 20;30(18):2823–2829.
126. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Nov 26;364(9448):1865–1871.
127. Walker AS, Mulenga V, Ford D, Kabamba D, Sinyinza F, Kankasa C, et al. The impact of daily cotrimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy on mortality and hospital admissions in HIV-infected Zambian children. *Clin Infect Dis*. 2007 May 15;44(10):1361–1367.
128. Mwenya DM, Charalambous BM, Phillips PPJ, Mwansa JCL, Batt SL, Nunn AJ, et al. Impact of cotrimoxazole on carriage and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in HIV-infected children in Zambia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep;54(9):3756–3762.
129. Prendergast A, Walker AS, Mulenga V, Chintu C, Gibb DM. Improved growth and anemia in HIV-infected African children taking cotrimoxazole prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 1;52(7):953–956.
130. Homsy J, Dorsey G, Arinaitwe E, Wanzira H, Kakuru A, Bigira V, et al. Protective efficacy of prolonged co-trimoxazole prophylaxis in HIV-exposed children up to age 4 years for the prevention of malaria in Uganda: a randomised controlled open-label trial. *Lancet Glob Health*. 2014 Dec;2(12):e727–36.

131. Sandison TG, Homsy J, Arinaitwe E, Wanzira H, Kakuru A, Bigira V, et al. Protective efficacy of co-trimoxazole prophylaxis against malaria in HIV exposed children in rural Uganda: a randomised clinical trial. *BMJ*. 2011 Mar 31;342:d1617.
132. Gill CJ, Mwanakasale V, Fox MP, Chilengi R, Tembo M, Nsofwa M, et al. Effect of presumptive co-trimoxazole prophylaxis on pneumococcal colonization rates, seroepidemiology and antibiotic resistance in Zambian infants: a longitudinal cohort study. *Bull World Health Organ*. 2008 Dec;86(12):929–938.
133. Powis KM, Souda S, Lockman S, Ajibola G, Bennett K, Leidner J, et al. Cotrimoxazole prophylaxis was associated with enteric commensal bacterial resistance among HIV-exposed infants in a randomized controlled trial, Botswana. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(3).
134. Daniels B, Coutsooudis A, Moodley-Govender E, Mulol H, Spooner E, Kiepiela P, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis on morbidity and mortality of HIV-exposed, HIV-uninfected infants in South Africa: a randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health*. 2019 Dec;7(12):e1717–e1727.
135. D’Souza AW, Moodley-Govender E, Berla B, Kelkar T, Wang B, Sun X, et al. Cotrimoxazole prophylaxis increases resistance gene prevalence and α -diversity but decreases β -diversity in the gut microbiome of HIV-exposed, uninfected infants. *Clin Infect Dis*. 2019 Dec 13;
136. Bwakura-Dangarembizi M, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Nahirya-Ntege P, Keishanyu R, Nathoo K, et al. A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa. *N Engl J Med*. 2014 Jan 2;370(1):41–53.
137. Chan GJ, Stuart EA, Zaman M, Mahmud AA, Baqui AH, Black RE. The effect of intrapartum antibiotics on early-onset neonatal sepsis in Dhaka, Bangladesh: a propensity score matched analysis. *BMC Pediatr*. 2014 Apr 17;14:104.
138. van den Broek NR, White SA, Goodall M, Ntonya C, Kayira E, Kafulafula G, et al. The APPLe study: a randomized, community-based, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of preterm birth, with meta-analysis. *PLoS Med*. 2009 Dec 1;6(12):e1000191.
139. Luntamo M, Kulmala T, Mbewe B, Cheung YB, Maleta K, Ashorn P. Effect of repeated treatment of pregnant women with sulfadoxine-pyrimethamine and azithromycin on preterm delivery in Malawi: a randomized controlled trial. *Am J Trop Med Hyg*. 2010 Dec;83(6):1212–1220.
140. Luntamo M, Kulmala T, Cheung YB, Maleta K, Ashorn P. The effect of antenatal monthly sulphadoxine-pyrimethamine, alone or with azithromycin, on foetal and neonatal growth faltering in Malawi: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health*. 2013 Apr;18(4):386–397.
141. Hallamaa L, Cheung YB, Luntamo M, Ashorn U, Kulmala T, Mangani C, et al. The impact of maternal antenatal treatment with two doses of azithromycin and monthly sulphadoxine-pyrimethamine on child weight, mid-upper arm circumference and head circumference: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019 May 7;14(5):e0216536.
142. Unger HW, Wangnapi RA, Ome-Kaius M, Boeuf P, Karl S, Mueller I, et al. Azithromycin-containing intermittent preventive treatment in pregnancy affects gestational weight gain, an important predictor of birthweight in Papua New Guinea - an exploratory analysis. *Matern Child Nutr*. 2016;12(4):699–712.

143. Unger HW, Ome-Kaius M, Wangnapi RA, Umbers AJ, Hanieh S, Suen CSNLW, et al. Sulphadoxine-pyrimethamine plus azithromycin for the prevention of low birthweight in Papua New Guinea: a randomised controlled trial. *BMC Med*. 2015 Jan 16;13:9.
144. Unger HW, Aho C, Ome-Kaius M, Wangnapi RA, Umbers AJ, Jack W, et al. Impact of intermittent preventive treatment in pregnancy with azithromycin-containing regimens on maternal nasopharyngeal carriage and antibiotic sensitivity of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Staphylococcus aureus*: a cross-sectional survey at delivery. *J Clin Microbiol*. 2015 Apr;53(4):1317–1323.
145. Oluwalana C, Camara B, Bottomley C, Goodier S, Bojang A, Kampmann B, et al. Azithromycin in Labor Lowers Clinical Infections in Mothers and Newborns: A Double-Blind Trial. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2).
146. Roca A, Oluwalana C, Bojang A, Camara B, Kampmann B, Bailey R, et al. Oral azithromycin given during labour decreases bacterial carriage in the mothers and their offspring: a double-blind randomized trial. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jun;22(6):565.e1–9.
147. Roca A, Camara B, Oluwalana C, Lette K, Bottomley C, D’Alessandro U. Long-lasting effect of oral azithromycin taken by women during labour on infant nutrition: Follow-up cohort of a randomized clinical trial in western Gambia. *PLoS One*. 2018 Oct 25;13(10):e0206348.
148. Bojang A, Camara B, Jagne Cox I, Oluwalana C, Lette K, Usuf E, et al. Long-term Impact of Oral Azithromycin Taken by Gambian Women During Labor on Prevalence and Antibiotic Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in Their Infants: Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2018 Sep 28;67(8):1191–1197.
149. Schrag SJ, Cutland CL, Zell ER, Kuwanda L, Buchmann EJ, Velaphi SC, et al. Risk factors for neonatal sepsis and perinatal death among infants enrolled in the prevention of perinatal sepsis trial, Soweto, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):821–826.
150. Aboud S, Msamanga G, Read JS, Wang L, Mfalila C, Sharma U, et al. Effect of prenatal and perinatal antibiotics on maternal health in Malawi, Tanzania, and Zambia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Dec;107(3):202–207.
151. Kafulafula G, Mwatha A, Chen YQ, Aboud S, Martinson F, Hoffman I, et al. Intrapartum antibiotic exposure and early neonatal, morbidity, and mortality in Africa. *Pediatrics*. 2009 Jul;124(1):e137–44.
152. Sebitloane HM, Moodley J, Esterhuizen TM. Prophylactic antibiotics for the prevention of postpartum infectious morbidity in women infected with human immunodeficiency virus: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Feb;198(2):189.e1–6.
153. Nunn AJ, Mwaba PB, Chintu C, Crook AM, Darbyshire JH, Ahmed Y, et al. Randomised, placebo-controlled trial to evaluate co-trimoxazole to reduce mortality and morbidity in HIV-infected post-natal women in Zambia (TOPAZ). *Trop Med Int Health*. 2011 Apr;16(4):518–526.
154. Nabhan AF, Elhelaly A, Elkadi M. Antibiotic prophylaxis in prelabor spontaneous rupture of fetal membranes at or beyond 36 weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014 Jan;124(1):59–62.

155. Hong F, Zhang L, Zhang Y, Sun W, Hong H, Xu Y. Antibiotic prophylaxis to prevent postoperative infectious morbidity in low-risk elective cesarean deliveries: a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(9):1382–1386.
156. Morpeth SC, Thielman NM, Ramadhani HO, Hamilton JD, Ostermann J, Kisenge PR, et al. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* in HIV-infected patients in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Apr 15;47(5):585–591.
157. Hoffmann CJ, Fielding KL, Charalambous S, Innes C, Chaisson RE, Grant AD, et al. Reducing mortality with cotrimoxazole preventive therapy at initiation of antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS.* 2010 Jul 17;24(11):1709–1716.
158. Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A, et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet.* 2010 Apr 10;375(9722):1278–1286.
159. Egwuatu CC, Iwuafor AA, Egwuatu TO, Akujobi CN, Nnachi AU, Aghanya IN, et al. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis on faecal carriage rates of resistant isolates of *Escherichia coli* in HIV-infected adult patients in Lagos. *Afr J Infect Dis.* 2016 May 1;10(2):156–163.
160. Polyak CS, Yuhas K, Singa B, Khaemba M, Walson J, Richardson BA, et al. Cotrimoxazole Prophylaxis Discontinuation among Antiretroviral-Treated HIV-1-Infected Adults in Kenya: A Randomized Non-inferiority Trial. *PLoS Med.* 2016 Jan 5;13(1):e1001934.
161. Anywaine Z, Levin J, Kasirye R, Lutaakome JK, Abaasa A, Nunn A, et al. Discontinuing cotrimoxazole preventive therapy in HIV-infected adults who are stable on antiretroviral treatment in Uganda (COSTOP): A randomised placebo controlled trial. *PLoS One.* 2018 Dec 31;13(12):e0206907.
162. Mermin J, Lule J, Ekwaru JP, Downing R, Hughes P, Bunnell R, et al. Cotrimoxazole prophylaxis by HIV-infected persons in Uganda reduces morbidity and mortality among HIV-uninfected family members. *AIDS.* 2005 Jul 1;19(10):1035–1042.
163. Mermin J, Lule J, Ekwaru JP, Malamba S, Downing R, Ransom R, et al. Effect of co-trimoxazole prophylaxis on morbidity, mortality, CD4-cell count, and viral load in HIV infection in rural Uganda. *Lancet.* 2004 Oct 22;364(9443):1428–1434.
164. Everett DB, Mukaka M, Denis B, Gordon SB, Carrol ED, van Oosterhout JJ, et al. Ten years of surveillance for invasive *Streptococcus pneumoniae* during the era of antiretroviral scale-up and cotrimoxazole prophylaxis in Malawi. *PLoS One.* 2011 Mar 15;6(3):e17765.
165. Noeske J, Guévart E, Kuaban C, Solle J, Fonkoua MC, Mouangue A, et al. Routine use of antimicrobial drugs during the 2004 cholera epidemic in Douala, Cameroon. *East Afr Med J.* 2006 Nov;83(11):596–601.
166. Coldiron ME, Assao B, Page A-L, Hitchings MDT, Alcoba G, Ciglenecki I, et al. Single-dose oral ciprofloxacin prophylaxis as a response to a meningococcal meningitis epidemic in the African meningitis belt: A 3-arm, open-label, cluster-randomized trial. *PLoS Med.* 2018 Jun 26;15(6):e1002593.
167. Mitjà O, Houinei W, Moses P, Kapa A, Paru R, Hays R, et al. Mass treatment with single-dose azithromycin for yaws. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):703–710.

168. Mitjà O, Godornes C, Houinei W, Kapa A, Paru R, Abel H, et al. Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: a longitudinal study. *Lancet*. 2018 Apr 21;391(10130):1599–1607.
169. Lazzerini M, Tickell D. Antibiotics in severely malnourished children: systematic review of efficacy, safety and pharmacokinetics. *Bull World Health Organ*. 2011 Aug 1;89(8):594–607.
170. Suthar AB, Vitoria MA, Nagata JM, Anglaret X, Mbori-Ngacha D, Sued O, et al. Co-trimoxazole prophylaxis in adults, including pregnant women, with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015 Apr;2(4):e137–50.
171. Oldenburg CE, Arzika AM, Amza A, Gebre T, Kalua K, Mrango Z, et al. Mass Azithromycin Distribution to Prevent Childhood Mortality: A Pooled Analysis of Cluster-Randomized Trials. *Am J Trop Med Hyg*. 2019 Jan 2;100(3):691–695.
172. Malnutrition in Children - UNICEF DATA [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/malnutrition/#targetText=In%202018%20globally%2C%2049%20million,and%202.4%20per%20cent%2C%20respectively.,%20c%20https://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.AIDS.ZS>
173. Fertility rate, total (births per woman) | Data [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN>
174. Prevalence of HIV, total (% of population ages 15-49) | Data [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.AIDS.ZS>
175. Children (0-14) living with HIV | Data [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.HIV.0014>
176. Sibanda EL, Weller IVD, Hakim JG, Cowan FM. Does trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for HIV induce bacterial resistance to other antibiotic classes? Results of a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2011 May;52(9):1184–1194.
177. Keenan JD, Arzika AM, Maliki R, Elh Adamou S, Ibrahim F, Kiemago M, et al. Cause-specific mortality of children younger than 5 years in communities receiving biannual mass azithromycin treatment in Niger: verbal autopsy results from a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e288–e295.
178. Andersson DI. Persistence of antibiotic resistant bacteria. *Curr Opin Microbiol*. 2003 Oct;6(5):452–456.
179. Haug S, Lakew T, Habtemariam G, Alemayehu W, Cevallos V, Zhou Z, et al. The decline of pneumococcal resistance after cessation of mass antibiotic distributions for trachoma. *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 1;51(5):571–574.
180. Keenan JD, Chin SA, Amza A, Kadri B, Nassirou B, Cevallos V, et al. The Effect of Antibiotic Selection Pressure on the Nasopharyngeal Macrolide Resistome: A Cluster-randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2018 Nov 13;67(11):1736–1742.
181. Cottell JL, Webber MA, Piddock LJV. Persistence of transferable extended-spectrum- β -lactamase resistance in the absence of antibiotic pressure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4703–4706.

182. Melnyk AH, Wong A, Kassen R. The fitness costs of antibiotic resistance mutations. *Evol Appl*. 2015 Mar;8(3):273–283.
183. Tedijanto C, Olesen SW, Grad YH, Lipsitch M. Estimating the proportion of bystander selection for antibiotic resistance among potentially pathogenic bacterial flora. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018 Dec 18;115(51):E11988–E11995.
184. WHO | Use of antibiotics in the outpatient management of children 6-59 months of age with severe acute malnutrition [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: https://www.who.int/elena/titles/antibiotics_sam/en/
185. WHO recommendation against routine antibiotic prophylaxis during the second or third trimester to all women with the aim of reducing infectious morbidity | RHL [Internet]. [cited 2020 Apr 23]. Available from: <https://extranet.who.int/rhl/topics/preconception-pregnancy-childbirth-and-postpartum-care/who-recommendation-against-routine-antibiotic-prophylaxis-during-second-or-third-trimester-all-women>
186. Roca A, Oluwalana C, Camara B, Bojang A, Burr S, Davis TME, et al. Prevention of bacterial infections in the newborn by pre-delivery administration of azithromycin: Study protocol of a randomized efficacy trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Nov 19;15:302.
187. ABCD study team. A double-blind placebo-controlled trial of azithromycin to reduce mortality and improve growth in high-risk young children with non-bloody diarrhoea in low resource settings: the Antibiotics for Children with Diarrhoea (ABCD) trial protocol. *Trials*. 2020 Jan 13;21(1):71.
188. Chevalier MTM, Moncada SS. Hydroxychloroquine/ chloroquine as a treatment choice or prophylaxis for Covid-19 at the primary care level in developing countries: A Primum non Nocere dilemma. *J Neurol Sci*. 2020 Jun 3;415:116972.
189. Dickson KE, Simen-Kapeu A, Kinney MV, Huicho L, Vesel L, Lackritz E, et al. Every Newborn: health-systems bottlenecks and strategies to accelerate scale-up in countries. *Lancet*. 2014 Aug 2;384(9941):438–454.
190. Tam Y, Huicho L, Huayanay-Espinoza CA, Restrepo-Méndez MC. Remaining missed opportunities of child survival in Peru: modelling mortality impact of universal and equitable coverage of proven interventions. *BMC Public Health*. 2016 Oct 4;16(1):1048.
191. Victora CG, Requejo JH, Barros AJD, Berman P, Bhutta Z, Boerma T, et al. Countdown to 2015: a decade of tracking progress for maternal, newborn, and child survival. *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):2049–2059.
192. Schoeps A, Lietz H, Sié A, Savadogo G, De Allegri M, Müller O, et al. Health insurance and child mortality in rural Burkina Faso. *Glob Health Action*. 2015 Jan;8(1):27327.
193. Huicho L, Segura ER, Huayanay-Espinoza CA, de Guzman JN, Restrepo-Méndez MC, Tam Y, et al. Child health and nutrition in Peru within an antipoverty political agenda: a Countdown to 2015 country case study. *Lancet Glob Health*. 2016 Jun;4(6):e414–26.
194. Ezran C, Bonds MH, Miller AC, Cordier LF, Haruna J, Mwanawabenea D, et al. Assessing trends in the content of maternal and child care following a health system strengthening initiative in rural Madagascar: A longitudinal cohort study. *PLoS Med*. 2019 Aug 20;16(8):e1002869.

195. Morroni C, Moodley J. The role of urine pregnancy testing in facilitating access to antenatal care and abortion services in South Africa: a cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2006 Aug 7;6:26.
196. Andersen K, Singh A, Shrestha MK, Shah M, Pearson E, Hessini L. Early pregnancy detection by female community health volunteers in Nepal facilitated referral for appropriate reproductive health services. *Glob Health Sci Pract*. 2013 Nov;1(3):372–381.
197. Kolesar RJ, Audibert M, Comfort AB. Cost-effectiveness analysis and mortality impact estimation of scaling-up pregnancy test kits in Madagascar, Ethiopia and Malawi. *Health Policy Plan*. 2017 Jul 1;32(6):869–881.
198. Ewerling F, Victora CG, Raj A, Coll CVN, Hellwig F, Barros AJD. Demand for family planning satisfied with modern methods among sexually active women in low- and middle-income countries: who is lagging behind? *Reprod Health*. 2018 Mar 6;15(1):42.
199. WHO | Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide [Internet]. [cited 2021 Jun 1]. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/2/07-040089/en/>
200. Series. Table 2: Summary of WHO Position Papers - Recommended Routine Immunizations for Children.
201. Couverture vaccinale [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
202. Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Brenzel L, Walker DG. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011-20. *Health Aff (Millwood)*. 2016 Feb;35(2):199–207.
203. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N, et al. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med*. 2003 Oct 2;349(14):1341–1348.
204. Geldsetzer P, Mboggo E, Larson E, Lema IA, Magesa L, Machumi L, et al. Community health workers to improve uptake of maternal healthcare services: A cluster-randomized pragmatic trial in Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS Med*. 2019 Mar 29;16(3):e1002768.
205. Prost A, Sanders D, Costello A, Vogel J, Baqui AH, Nair N, et al. Strengthening the capabilities of families and communities to improve child health in low and middle income countries. *BMJ*. 2018 Jul 30;362:bmj.k2649.
206. Tomlinson M, Rotheram-Borus MJ, Swartz L, Tsai AC. Scaling up mHealth: where is the evidence? *PLoS Med*. 2013 Feb 12;10(2):e1001382.
207. Lee SH, Nurmatov UB, Nwaru BI, Mukherjee M, Grant L, Pagliari C. Effectiveness of mHealth interventions for maternal, newborn and child health in low- and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2016 Jun;6(1):010401.
208. Källander K, Tibenderana JK, Akpogheneta OJ, Strachan DL, Hill Z, ten Asbroek AHA, et al. Mobile health (mHealth) approaches and lessons for increased performance and retention of community health workers in low- and middle-income countries: a review. *J Med Internet Res*. 2013 Jan 25;15(1):e17.

209. Kabongo EM, Mukumbang FC, Delobelle P, Nicol E. Understanding the influence of the MomConnect programme on antenatal and postnatal care service utilisation in two South African provinces: a realist evaluation protocol. *BMJ Open*. 2019 Jul 1;9(7):e029745.
210. Barron P, Peter J, LeFevre AE, Sebidi J, Bekker M, Allen R, et al. Mobile health messaging service and helpdesk for South African mothers (MomConnect): history, successes and challenges. *BMJ Glob Health*. 2018 Apr 24;3(Suppl 2):e000559.
211. Skinner D, Delobelle P, Pappin M, Pieterse D, Esterhuizen TM, Barron P, et al. User assessments and the use of information from MomConnect, a mobile phone text-based information service, by pregnant women and new mothers in South Africa. *BMJ Glob Health*. 2018 Apr 24;3(Suppl 2):e000561.
212. Tiffin N, George A, LeFevre AE. How to use relevant data for maximal benefit with minimal risk: digital health data governance to protect vulnerable populations in low-income and middle-income countries. *BMJ Glob Health*. 2019 Apr 11;4(2):e001395.
213. Commencement of National Health Systems Resource Centre (NHSRC) as a WHO Collaborating Centre for Priority Medical Devices & Health Technology [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: [https://www.who.int/india/news/detail/12-07-2017-commencement-of-national-health-systems-resource-centre-\(nhsrc\)-as-a-who-collaborating-centre-for-priority-medical-devices-health-technology](https://www.who.int/india/news/detail/12-07-2017-commencement-of-national-health-systems-resource-centre-(nhsrc)-as-a-who-collaborating-centre-for-priority-medical-devices-health-technology)
214. Huang F, Blaschke S, Lucas H. Beyond pilotitis: taking digital health interventions to the national level in China and Uganda. *Global Health*. 2017 Jul 31;13(1):49.
215. Kiberu VM, Matovu JKB, Makumbi F, Kyoziira C, Mukooyo E, Wanyenze RK. Strengthening district-based health reporting through the district health management information software system: the Ugandan experience. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014 May 13;14:40.
216. About - CHAMPS Health [Internet]. [cited 2021 Jun 4]. Available from: <https://champshealth.org/about/>
217. Salzberg NT, Sivalogan K, Bassat Q, Taylor AW, Adedini S, El Arifeen S, et al. Mortality surveillance methods to identify and characterize deaths in child health and mortality prevention surveillance network sites. *Clin Infect Dis*. 2019 Oct 9;69(Suppl 4):S262–S273.
218. About Countdown to 2030 – Countdown 2030 [Internet]. [cited 2021 Jun 3]. Available from: <https://www.countdown2030.org/about>
219. paper I. Surveillance and monitoring for antimicrobial use and resistance. 2018 Jun;
220. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: 2021 [Internet]. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>
221. Seale AC, Gordon NC, Islam J, Peacock SJ, Scott JAG. AMR Surveillance in low and middle-income settings - A roadmap for participation in the Global Antimicrobial Surveillance System (GLASS). [version 1; peer review: 3 approved]. *Wellcome Open Res*. 2017 Sep 26;2:92.
222. Pierce J, Apisarnthanarak A, Schellack N, Cornistein W, Maani AA, Adnan S, et al. Global Antimicrobial Stewardship with a Focus on Low- and Middle-Income Countries. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:621–629.

ANNEXES

Sommaire des annexes

Annexe 1 : Score de Ballard.....	160
Annexe 2 : Questionnaire d'autopsie verbale – Exemple pour les enfants de moins de 4 semaines.....	161
Annexe 3 : Extrait du la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) 2014 publiée par l'OMS et utilisé pour le calcul du score de gravité (68)	174
Annexe 4 : Checklist PRISMA.....	183
Annexe 5 : équation de recherche web of sciences, scopus et cochrane.....	185
Annexe 6 : Caractéristiques des études incluses.....	190
Annexe 7 : Autres évaluations longitudinale de la résistance aux antibiotiques après administration massive ou systématique d'antibiotiques.....	192

Annexe 1 : Score de Ballard

Maturité neuromusculaire

Score	-1	0	1	2	3	4	5
Posture							
Fenêtre carrée (poignet)	>90°	90°	60°	45°	30°	0°	
Fléxion du bras		180°	140-180°	110-140°	90-110°	<90°	
Angle poplité	180°	160°	140°	120°	100°	90°	<90°
Signe du foulard							
Talon à oreille							

Maturité physique

Peau	Collante, friable, transparente	Gélatineuse, rouge, translucide	Lisse, rose ; veines visibles	Desquamation superficielle et/ou éruption ; qqes veines	Gerçures, zones pâles, veines rares	Parcheminement, gerçures profondes, pas de vaisseaux	Aspect de cuir, gercée, rides	
Lanugo	Aucun	Epars	Abondant	Moins dense	Zone imberbe	Presque complètement chauve	Grade de maturité	
Surface plantaire	Talon-orteil 40-50 mm: -1 < 40 mm: -2	> 50 mm, pas de pli	Légères marques rouges	Pli antérieur transverse uniquement	2/3 plis antérieurs	Plis sur toute la plante du pied	Score	Sem.
							-10	20
Seins	Imperceptible	A peine perceptible	Aréole plate, pas de bourgeon	Aréole en pointillé, bourgeon 1-2 mm	Aréole surélevée, bourgeon 3-4 mm	Aréole complète, bourgeon 5-10 mm	0	24
							5	26
Yeux/oreilles	Paupières fusionnées lâche : -1 serrée : -2	Paupières ouvertes, pavillon plat, reste plié	Pavillon légèrement incurvé, mou, rétraction lente	Pavillon bien courbé, rétraction rapide	Formé et ferme, rétraction immédiate	Cartilage épais, oreille rigide	10	28
							15	30
Organes génitaux (mâle)	Scrotum plat, lisse	Scrotum vide, quelques plis peu visibles	Testicules dans le canal supérieur, plis rares	Descente des testicules, quelques plis	Testicules descendus, plis nombreux	Testicules suspendus, plis nombreux	20	32
							25	34
Organes génitaux (féminins)	Clitoris proéminent, grandes lèvres plates	Clitoris proéminent, lèvres de petite dimension	Clitoris proéminent, grossissant les petites lèvres	Grandes et petites lèvres également proéminentes	Grandes lèvres importantes, petites lèvres réduites	Grandes lèvres couvrent clitoris et petites lèvres	30	36
							35	38
							40	40
							45	42
							50	44

Figure adaptée par Robert L. Stavis d'après Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. The Journal of Pediatrics 119(3):417-423, 1991; utilisé avec autorisation de la CV Mosby Company.) disponible sur le site : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/probl%C3%A8mes-p%C3%A9rinataux/%C3%A2ge-gestationnel>

Annexe 2 : Questionnaire d'autopsie verbale – Exemple pour les enfants de moins de 4 semaines

QUESTIONNAIRE INTERNATIONAL NORMALISE D'AUTOPSIE VERBALE N° 1 DECES D'UN ENFANT DE MOINS DE 4 SEMAINES

NUMERO D'IDENTIFICATION/DE CONTROLE/DE REFERENCE

SECTION 1.1 VISITES DE L'ENQUETEUR				
	1	2	3	VISITE FINALE
DATE	_____	_____	_____	JOUR <input type="text"/>
NOM DE L'ENQUETEUR	_____	_____	_____	MOIS <input type="text"/>
RESULTAT*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ANNEE <input type="text"/> 20 <input type="text"/>
PROCHAINE VISITE : DATE	_____	_____		NUMERO DE L'ENQ. <input type="text"/>
HEURE	_____	_____		RESULTAT <input type="text"/>
1 REMPLI 2 ABSENT DU DOMICILE 3 AJOURNEMENT 4 REFUS 5 PARTIELLEMENT REMPLI 6 PAS TROUVE LE BON REpondANT 7 AUTRE _____ (PRECISER)				
SUPERIEUR HIERARCHIQUE		VERIFICATEUR LOCAL		VERIFICATEUR CENTRAL
NOM _____ <input type="text"/>		NOM _____ <input type="text"/>		SAISI PAR <input type="text"/>
DATE _____ <input type="text"/>		DATE _____ <input type="text"/>		DATE _____ <input type="text"/>
NOM DE LA LOCALITE _____ ADRESSE DU DOMICILE OU INDICATIONS POUR S'Y RENDRE _____ _____ _____				
SECTION 1.2 INFORMATIONS DEMOGRAPHIQUES COMPLEMENTAIRES (A UTILISER POUR L'ENREGISTREMENT DES DONNEES D'ETAT CIVIL PAR SONDAGE OU EN UN POINT DE SURVEILLANCE DEMOGRAPHIQUE)				
REGION/PROVINCE _____ LIEU _____ NUMERO DU MENAGE _____ NOM DU REFERENT _____ STATUT RESIDENTIEL DU SUJET DECEDE _____			REGION/PROVINCE <input type="text"/>	
			LIEU <input type="text"/>	
			NUMERO DU MENAGE <input type="text"/>	
			RESIDENT DE LA ZONE CENSITAIRE 1 CORPS RAMENE AU DOMICILE POUR LES OBSEQUES 2 RENTRE MALADE AU DOMICILE 3	
MODELE DE DECLARATION DE CONSENTEMENT ECLAIRE				
<p>Bonjour, je m'appelle _____ et je travaille pour [NOM DE L'ORGANISME]. Nous recueillons des informations sur les causes de décès dans votre communauté. Nous vous serions très reconnaissants de bien vouloir participer à cette tâche. Nous souhaitons vous interroger sur les circonstances qui ont conduit à la mort du sujet. Toutes les informations que vous nous communiquerez resteront strictement confidentielles. Aucune information permettant de vous identifier ou d'identifier le sujet décédé ne sera divulguée à qui que ce soit en dehors de cette enquête. Vous participez à cette enquête de votre plein gré et vous pourrez choisir de ne pas répondre à une question en particulier ou même à toutes les questions. Vous pouvez également mettre fin à tout moment à cet entretien sans que cela porte à conséquence. Toutefois, nous espérons que vous déciderez de participer à l'enquête car les résultats aideront les pouvoirs publics à améliorer les services à la population.</p> <p>A ce stade, avez-vous des questions à me poser au sujet de cet entretien ?</p> <p>Puis-je commencer maintenant ?</p> <p>Signature de l'enquêteur : _____ Date : _____</p> <p>LE REpondANT ACCEPTE D'ETRE INTERROGE ... 1 LE REpondANT N'ACCEPTE PAS D'ETRE INTERROGE ... 2 → FIN</p> <p style="text-align: center;">↓</p>				

N°	QUESTIONS ET FILTRES	CODES	PASSER DIRECTEMENT AU NUMERO INDIQUE				
SECTION 2. INFORMATIONS DE BASE SUR LE REpondANT							
201	NOTER L'HEURE AU DEBUT DE L'ENTRETIEN	HEURE MINUTES	<table border="1" style="width: 100px; height: 100px;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table>				
202	NOM DU REpondANT	_____ (NOM)					
203	Quel est votre degré de parenté avec le sujet décédé ?	PERE 1 MERE 2 FRERE OU SOEUR 4 AUTRE PARENT 6 (PRECISER) SANS PARENTE 8					
204	Viviez-vous avec le sujet décédé au cours de la période précédant le décès ?	OUI 1 NON 2					
SECTION 3. INFORMATIONS SUR LE SUJET DECEDE ET DATE ET LIEU DU DECES							
301	Comment s'appelait le sujet décédé ?	_____ (NOM)					
302	Etait-il de sexe masculin ou féminin ?	FEMININ 1 MASCULIN 2					
303	Quand le sujet décédé est-il né ? INSCRIRE « 9 8 » S'IL NE CONNAIT PAS LE JOUR OU LE MOIS INSCRIRE « 9 9 9 8 » S'IL NE CONNAIT PAS L'ANNEE	JOUR MOIS ANNEE					
304	Quel était l'âge de cet enfant au moment du décès ?	AGE EN JOURS					
305	Quand l'enfant est-il mort ? INSCRIRE « 9 8 » S'IL NE CONNAIT PAS LE JOUR OU LE MOIS INSCRIRE « 9 9 8 » S'IL NE CONNAIT PAS L'ANNEE	JOUR MOIS ANNEE					
306	Où l'enfant est-il décédé ?	HOPITAL 1 AUTRE ETABLISSEMENT DE SOINS 2 DOMICILE 3 AUTRE 6 (PRECISER) INCONNU 8					

SECTION 4. RECIT DU REpondANT CONCERNANT LA MALADIE OU LES EVENEMENTS AYANT CONDUIT AU DECES

401	Pourriez-vous me parler de la maladie ou des événements qui ont conduit au décès de cet enfant ? _____ _____ _____ _____ _____ _____	
402	CAUSE DE DECES 1 SELON LE REpondANT _____	
403	CAUSE DE DECES 2 SELON LE REpondANT _____	

N°	QUESTIONS ET FILTRES	CODES	PASSER DIRECTEMENT AU NUMERO INDIQUE																																																
SECTION 5. ANTECEDENTS DE GROSSESSE																																																			
501	Je vais vous poser quelques questions au sujet de la mère et des symptômes que l'enfant présentait lors de sa naissance ou peu après. Certaines de ces questions ne vous semblent peut-être pas en rapport direct avec la mort de l'enfant. Je vous demande toutefois un peu de patience et de répondre à toutes les questions. Vos réponses nous permettront de nous faire une idée claire de tous les symptômes que présentait cet enfant.																																																		
502	Avant la naissance de cet enfant, combien de fois la mère a-t-elle accouché, y compris d'enfants mort-nés ?	NOMBRE D'ACCOUCHEMENTS/ MORTINAISSANCES..... <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8																																																	
503	A quel mois de sa grossesse en était-elle lorsque la mère a accouché de l'enfant ?	MOIS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8																																																	
504	La grossesse a-t-elle pris fin plus tôt que prévu ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 506 → 506																																																
505	Combien de semaines avant la date prévue de l'accouchement ?	SEMAINES..... <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8																																																	
506	Au cours de sa grossesse, a-t-il été reconnu que la mère souffrait de l'une des maladies suivantes : 1 Hypertension artérielle ? 2 Maladie cardiaque ? 3 Diabète ? 4 Epilepsie/convulsions ? 5 Y a-t-il eu diagnostic médical d'une autre maladie ?	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>OUI</th> <th>NON</th> <th>NSP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HYPERTENSION ARTERIELLE.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>MALADIE CARDIAQUE.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>DIABETE</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>EPILEPSIE/CONVULSIONS</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>AUTRES</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(PRECISER)</td> </tr> </tbody> </table>		OUI	NON	NSP	HYPERTENSION ARTERIELLE.....	1	2	8	MALADIE CARDIAQUE.....	1	2	8	DIABETE	1	2	8	EPILEPSIE/CONVULSIONS	1	2	8	AUTRES	1	2	8	(PRECISER)																								
	OUI	NON	NSP																																																
HYPERTENSION ARTERIELLE.....	1	2	8																																																
MALADIE CARDIAQUE.....	1	2	8																																																
DIABETE	1	2	8																																																
EPILEPSIE/CONVULSIONS	1	2	8																																																
AUTRES	1	2	8																																																
(PRECISER)																																																			
507	Au cours des trois premiers mois de la grossesse, la mère a-t-elle souffert de l'un ou l'autre des troubles suivants : 1 Saignement vaginal ? 2 Pertes vaginales malodorantes ? 3 Enflure de la face ? 4 Migraines ? 5 Vision trouble ? 6 Convulsions ? 7 Affection fébrile ? 8 Fortes douleurs abdominales sans rapport avec les douleurs du travail ? 9 Pâleur et essoufflement (les deux à la fois) ? 10 Souffrait-elle d'une autre maladie ?	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>OUI</th> <th>NON</th> <th>NSP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SAIGNEMENT VAGINAL.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>PERTES VAGINALES MALODORANTES</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>ENFLURE DE LA FACE</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>MIGRAINES.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>VISION TROUBLE.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>CONVULSIONS.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>AFFECTION FEBRILE</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>FORTES DOULEURS ABDOMINALES (sans rapport avec les douleurs du travail)</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>PALEUR/ESOUFFLEMENT (LES 2)</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>AUTRE MALADIE.....</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(PRECISER)</td> </tr> </tbody> </table>		OUI	NON	NSP	SAIGNEMENT VAGINAL.....	1	2	8	PERTES VAGINALES MALODORANTES	1	2	8	ENFLURE DE LA FACE	1	2	8	MIGRAINES.....	1	2	8	VISION TROUBLE.....	1	2	8	CONVULSIONS.....	1	2	8	AFFECTION FEBRILE	1	2	8	FORTES DOULEURS ABDOMINALES (sans rapport avec les douleurs du travail)	1	2	8	PALEUR/ESOUFFLEMENT (LES 2)	1	2	8	AUTRE MALADIE.....	1	2	8	(PRECISER)				
	OUI	NON	NSP																																																
SAIGNEMENT VAGINAL.....	1	2	8																																																
PERTES VAGINALES MALODORANTES	1	2	8																																																
ENFLURE DE LA FACE	1	2	8																																																
MIGRAINES.....	1	2	8																																																
VISION TROUBLE.....	1	2	8																																																
CONVULSIONS.....	1	2	8																																																
AFFECTION FEBRILE	1	2	8																																																
FORTES DOULEURS ABDOMINALES (sans rapport avec les douleurs du travail)	1	2	8																																																
PALEUR/ESOUFFLEMENT (LES 2)	1	2	8																																																
AUTRE MALADIE.....	1	2	8																																																
(PRECISER)																																																			
508	Lorsque l'enfant est né, s'agissait-il d'une naissance simple ou multiple ?	ACCOUCHEMENT SIMPLE 1 JUMEAUX 2 TRIPLES OU DAVANTAGE 3 NE SAIT PAS 8	→ 601 → 601																																																
509	Quel était le rang de naissance de l'enfant décédé ?	PREMIER..... 1 DEUXIEME 2 TROISIEME OU PLUS 3 NE SAIT PAS 8																																																	

N°	QUESTIONS ET FILTRES	CODES	PASSER DIRECTEMENT AU NUMERO INDIQUE
SECTION 6. ANTECEDENTS DE L'ACCOUCHEMENT			
601	Où l'enfant est-il né ?	HOPITAL 1 AUTRE ETABLISSEMENT DE SOINS 2 DOMICILE 3 AUTRE 6 (PRECISER) NE SAIT PAS 8	
602	Par qui la mère a-t-elle été assistée lors de l'accouchement ?	MEDECIN 1 INFIRMIERE/SAGE-FEMME 2 ACCOUCHEUSE TRADITIONNELLE 3 PARENT 4 LA MERE ELLE-MEME 5 AUTRE 6 (PRECISER) NE SAIT PAS 8	
603	Quand la poche des eaux s'est-elle rompue ?	AVANT LE DEBUT DU TRAVAIL 1 AU COURS DU TRAVAIL 2 NE SAIT PAS 8	
604	Combien d'heures après la rupture de la poche des eaux l'enfant est-il né ?	MOINS DE 24 HEURES 1 24 HEURES OU PLUS 2 NE SAIT PAS 8	
605	Les eaux avaient-elles une mauvaise odeur ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
606	L'enfant a-t-il cessé de bouger dans l'utérus ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 608 → 608
607	Quand l'enfant a-t-il cessé de bouger dans l'utérus ?	AVANT LE DEBUT DU TRAVAIL 1 AU COURS DU TRAVAIL 2 NE SAIT PAS 8	
608	L'accoucheur/accoucheuse a-t-il écouté les battements du coeur du foetus pendant le travail ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 610 → 610
609	Les battements du coeur du foetus étaient-ils audibles ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
610	Y a-t-il eu une forte hémorragie le jour où le travail a commencé ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
611	La mère a-t-elle eu de la fièvre le jour où le travail a commencé ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
612	Combien de temps les douleurs du travail ont-elles duré ?	MOINS DE 12 HEURES 1 12 A 23 HEURES 2 24 HEURES OU DAVANTAGE 3 NE SAIT PAS 8	
613	S'agissait-il d'un accouchement normal par les voies naturelles ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 615 → 615
614	De quel type d'accouchement s'agissait-il ?	FORCEPS/VENTOUSE 1 CESARIENNE 2 AUTRE 6 (PRECISER) NE SAIT PAS 8	
615	Par quelle partie du corps l'enfant s'est-il présenté ?	LA TETE 1 LE SIEGE 2 LES PIEDS 3 LE BRAS/LA MAIN 4 AUTRE 6 (PRECISER) NE SAIT PAS 8	
616	Le cordon ombilical est-il sorti avant la naissance de l'enfant ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	

N°	QUESTIONS ET FILTRES	CODES	PASSER DIRECTEMENT AU NUMERO INDIQUE								
SECTION 7. ETAT DE L'ENFANT PEU APRES LA NAISSANCE											
701	Quelle était la taille de l'enfant ?	INFÉRIEURE A LA NORMALE 1 NORMALE 2 SUPÉRIEURE A LA NORMALE 3 NE SAIT PAS 8									
702	L'enfant était-il prématuré ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 704 → 704								
703	La grossesse était de combien de mois ou de semaines ? INDIQUER LA DUREE DE GROSSESSE	MOIS 1 <table border="1" data-bbox="1183 539 1246 585"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> SEMAINES 2 <table border="1" data-bbox="1183 585 1246 631"><tr><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td></td></tr></table> NE SAIT PAS 9 9 8									
704	Quel était le poids de naissance de l'enfant ?	KILOGRAMMES <table border="1" data-bbox="1160 642 1191 677"><tr><td></td></tr></table> . <table border="1" data-bbox="1207 642 1238 677"><tr><td></td></tr></table> NE SAIT PAS 9 8									
705	A-t-on appliqué quelque chose sur le moignon du cordon ombilical après la naissance ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 707 → 707								
706	De quoi s'agissait-il ?	_____ _____ (PRECISER)									
707	Avez-vous remarqué des signes de lésions ou de fractures ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 709 → 709								
708	Où se trouvaient ces marques ou ces signes de lésions ?	_____ _____ (PRECISER)									
709	Y avait-il des signes de paralysie ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8									
710	L'enfant présentait-il une malformation ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 712 → 712								
711	Quel genre de malformation ?	ENFLURE/DEFAUT AU NIVEAU DU DOS 1 TRES GROSSE TETE 2 TRES PETITE TETE 3 DEFAUT AU NIVEAU DE LA LEVRE ET/OU DU PALAIS 4 AUTRE MALFORMATION 6 (PRECISER) NE SAIT PAS 8									
712	Quelle était la couleur de l'enfant à la naissance ?	NORMALE 1 PALE 2 BLEUE 3 NE SAIT PAS 8									
713	Est-ce que l'enfant respirait après la naissance, même juste un peu ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8									

N°	QUESTIONS ET FILTRES	CODES	PASSER DIRECTEMENT AU NUMERO INDIQUE
714	L'enfant a-t-il bénéficié d'une assistance respiratoire ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS..... 8	
715	L'enfant a-t-il pleuré après la naissance – ne serait-ce qu'un peu ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS..... 8	
716	L'enfant a-t-il bougé – ne serait-ce qu'un peu ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS..... 8	
717	VERIFIER LES POINTS 713, 715 ET 716 POUR VOIR S'ILS SONT CODES « NON » : SI TOUS LES POINTS SONT CODES « NON » : L'ENFANT NE RESPIRAIT PAS, L'ENFANT NE PLEURAIT PAS, L'ENFANT NE BOUGEAIT PAS	AUTRE <input type="text"/>	→ 801
718	Si l'enfant ne pleurait pas, ne respirait pas ou ne bougeait pas, était-il mort-né ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS..... 8	→ 801 → 801
719	Y a-t-il eu macération foetale, c'est-à-dire que l'enfant présentait des signes de décomposition ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS..... 8	→ 1001 → 1001 → 1001

SECTION 8. ANTECEDENTS DE TRAUMATISMES/ACCIDENTS

801	L'enfant a-t-il subi un traumatisme ou un accident ayant entraîné la mort ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS..... 8	→ 804 → 804
802	Quel genre de traumatisme ou d'accident l'enfant a-t-il subi ?	ACCIDENT DE LA ROUTE 01 CHUTE 02 NOYADE 03 EMPOISONNEMENT 04 BRULURE 05 VIOLENCE/AGRESSION 06 AUTRE 98 (PRECISER) NE SAIT PAS..... 98	
803	Le traumatisme ou l'accident a-t-il été volontairement provoqué par un tiers ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS..... 8	
804	L'enfant a-t-il subi une morsure ou une piqûre d'un animal, insecte en particulier, ayant pu conduire à sa mort ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS..... 8	→ 901 → 901
805	Quel genre d'animal ou d'insecte ?	CHIEN 1 SERPENT 2 INSECTE 3 AUTRE 6 (PRECISER) NE SAIT PAS 8	

N°	QUESTIONS ET FILTRES	CODES	PASSER DIRECTEMENT AU NUMERO INDIQUE
SECTION 9. ANTECEDENTS DE MALADIES NEONATALES			
901	Est-ce que l'enfant a été capable de téter ou de prendre le biberon ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 905 → 905
902	Combien de temps après la naissance l'enfant a-t-il commencé à téter ou à prendre son biberon ?	HEURES 1 <input type="text"/> <input type="text"/> JOURS 2 <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
903	L'enfant a-t-il cessé de téter ou de prendre le biberon ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 905 → 905
904	Combien de jours après la naissance l'enfant a-t-il cessé de téter ou de prendre le biberon ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
905	A-t-il été nourri exclusivement au sein ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
906	L'enfant a-t-il eu des convulsions ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 908 → 908
907	Combien de temps après la naissance les convulsions ont-elles commencé ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
908	L'enfant s'est-il raidi et courbé en arrière (opisthotonos) ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
909	L'enfant présentait-il un bombement de la fontanelle ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 911 → 911
910	Combien de jours après la naissance l'enfant a-t-il présenté ce bombement ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
911	L'enfant est-il devenu sans réaction ou inconscient ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 913 → 913
912	Combien de jours après la naissance l'enfant est-il devenu sans réaction ou inconscient ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
913	L'enfant avait-il de la fièvre ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 915 → 915
914	Combien de jours après la naissance l'enfant a-t-il présenté de la fièvre ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	

N°	QUESTIONS ET FILTRES	CODES	PASSER DIRECTEMENT AU NUMERO INDIQUE
915	L'enfant est-il devenu froid au toucher ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 917 → 917
916	Combien de jours après la naissance l'enfant est-il devenu froid au toucher ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
917	L'enfant toussait-il ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 919 → 919
918	Combien de jours après la naissance l'enfant a-t-il commencé à tousser ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
919	L'enfant avait-il une respiration rapide ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 921 → 921
920	Combien de jours après la naissance l'enfant a-t-il commencé à respirer rapidement ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
921	L'enfant avait-il de la peine à respirer ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 926 → 926
922	Combien de jours après la naissance l'enfant a-t-il commencé à avoir de la peine à respirer ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
923	L'enfant présentait-il un tirage thoracique ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
924	L'enfant émettait-il des grognements ? MONTRER COMMENT	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
925	L'enfant présentait-il un battement des ailes du nez ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
926	L'enfant avait-il de la diarrhée ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 930 → 930
927	Combien de jours après la naissance l'enfant a-t-il eu de la diarrhée ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
928	Lorsque la diarrhée était la plus forte, combien de fois par jour l'enfant allait-il à la selle ?	NOMBRE <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
929	Y avait-il du sang dans les selles ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
930	L'enfant a-t-il vomi ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 933 → 933
931	Combien de jours après la naissance les vomissements ont-ils commencé ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	

N°	QUESTIONS ET FILTRES	CODES	PASSER DIRECTEMENT AU NUMERO INDIQUE
932	Lorsque les vomissements étaient les plus intenses, combien de fois par jour l'enfant a-t-il vomi ?	NOMBRE DE FOIS PAR JOUR <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
933	L'enfant présentait-il une distension abdominale ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 935 → 935
934	Combien de jours après la naissance l'enfant a-t-il présenté une distension abdominale ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
935	Y avait-il une rougeur ou un écoulement au niveau du moignon du cordon ombilical ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
936	L'enfant a-t-il présenté une éruption cutanée pustuleuse ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
937	Les paumes et la plante des pieds de l'enfant étaient-elles jaunes ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 1001 → 1001
938	Combien de jours après la naissance les paumes et la plante des pieds de l'enfant ont-elles commencé à jaunir ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
939	Pendant combien de jours les paumes et la plante des pieds de l'enfant sont-elles restées jaunes ?	JOURS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	

SECTION 10. SANTE MATERNELLE ET FACTEURS CIRCONSTANCIERS

1001	Quel était l'âge de la mère lorsque l'enfant est mort ?	ANNEES <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8	
1002	La mère a-t-elle reçu des soins prénatals ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	
1003	La mère a-t-elle été vaccinée contre le tétanos à l'aide d'anatoxine tétanique ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 1005 → 1005
1004	Combien de doses ?	NOMBRE DE DOSES <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 8	
1005	Quel est l'état actuel de santé de la mère ?	BONNE SANTE 1 MALADE 2 DECEDEE 3 NE SAIT PAS 8	

N°	QUESTIONS ET FILTRES	CODES	PASSER DIRECTEMENT AU NUMERO INDIQUE																																				
SECTION 11. TRAITEMENT ET RECOURS AUX SERVICES DE SANTE POUR L'AFFECTION TERMINALE																																							
1101	L'enfant a-t-il reçu un traitement quelconque pour la maladie qui a entraîné sa mort ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 1201 → 1201																																				
1102	Pourriez-vous s'il vous plaît énumérer les traitements que l'enfant a reçus pour la maladie qui a entraîné sa mort ? A RELEVER, LE CAS ECHEANT, SUR L'ORDONNANCE OU SUR LE BULLETIN DE SORTIE DE L'HOPITAL.	_____ _____ _____																																					
1103	Veillez m'indiquer à quel endroit ou dans quel établissement l'enfant a reçu un traitement au cours de la maladie qui a entraîné sa mort : 1 A la maison ? 2 Chez un guérisseur traditionnel ? 3 Dans un dispensaire public ? 4 Dans un hôpital public ? 5 Dans un dispensaire privé ? 6 Dans un hôpital privé ? 7 Dans une pharmacie, auprès d'un vendeur de médicaments ou dans une boutique de vente de médicaments ? 8 Dans un autre lieu ou établissement ?	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">OUI</th> <th style="text-align: center;">NON</th> <th style="text-align: center;">NSP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MAISON</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>GUERISSEUR TRADITIONNEL</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>DISPENSAIRE PUBLIC</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>HOPITAL PUBLIC</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>DISPENSAIRE PRIVE</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>HOPITAL PRIVE</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>PHARMACIE, VENDEUR DE MEDICAMENTS, BOUTIQUE DE MEDICAMENTS</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> <tr> <td>AUTRE</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">8</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">(PRECISER)</p>		OUI	NON	NSP	MAISON	1	2	8	GUERISSEUR TRADITIONNEL	1	2	8	DISPENSAIRE PUBLIC	1	2	8	HOPITAL PUBLIC	1	2	8	DISPENSAIRE PRIVE	1	2	8	HOPITAL PRIVE	1	2	8	PHARMACIE, VENDEUR DE MEDICAMENTS, BOUTIQUE DE MEDICAMENTS	1	2	8	AUTRE	1	2	8	
	OUI	NON	NSP																																				
MAISON	1	2	8																																				
GUERISSEUR TRADITIONNEL	1	2	8																																				
DISPENSAIRE PUBLIC	1	2	8																																				
HOPITAL PUBLIC	1	2	8																																				
DISPENSAIRE PRIVE	1	2	8																																				
HOPITAL PRIVE	1	2	8																																				
PHARMACIE, VENDEUR DE MEDICAMENTS, BOUTIQUE DE MEDICAMENTS	1	2	8																																				
AUTRE	1	2	8																																				
1104	Au cours du mois précédant le décès, combien de fois y a-t-il eu des contacts entre les services de santé officiels et l'enfant ?	NOMBRE DE CONTACTS <input type="text"/> <input type="text"/> NE SAIT PAS 9 8																																					
1105	Un membre du personnel soignant vous a-t-il indiqué la cause de la mort ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 1201 → 1201																																				
1106	Qu'a dit ce membre du personnel sanitaire ?	_____ _____ _____																																					

SECTION 12. DONNEES TIREES DU CERTIFICAT DE DECES

1201	Etes-vous en possession du certificat de décès de l'enfant ?	OUI 1 NON 2 NE SAIT PAS 8	→ 1301 → 1301						
1202	Puis-je voir ce certificat de décès ? RELEVER LE JOUR, LE MOIS ET L'ANNEE DU DECES MENTIONNES SUR LE CERTIFICAT DE DECES.	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>JOUR</td> <td>MOIS</td> <td>ANNEE</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/><input type="text"/></td> <td><input type="text"/><input type="text"/></td> <td><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></td> </tr> </table>	JOUR	MOIS	ANNEE	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
JOUR	MOIS	ANNEE							
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							
1203	RELEVER LE JOUR, LE MOIS ET L'ANNEE DE DELIVRANCE DU CERTIFICAT DE DECES.	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>JOUR</td> <td>MOIS</td> <td>ANNEE</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/><input type="text"/></td> <td><input type="text"/><input type="text"/></td> <td><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/><input type="text"/></td> </tr> </table>	JOUR	MOIS	ANNEE	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
JOUR	MOIS	ANNEE							
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>							
1204	RELEVER LA CAUSE DE DECES QUI FIGURE A LA PREMIERE LIGNE (EN HAUT) DU CERTIFICAT DE DECES :	_____							
1205	RELEVER LA CAUSE DE DECES QUI FIGURE A LA DEUXIEME LIGNE DU CERTIFICAT DE DECES (LE CAS ECHEANT) :	_____							
1206	RELEVER LA CAUSE DE DECES QUI FIGURE A LA TROISIEME LIGNE DU CERTIFICAT DE DECES (LE CAS ECHEANT) :	_____							
1207	RELEVER LA CAUSE DE DECES QUI FIGURE A LA QUATRIEME LIGNE DU CERTIFICAT DE DECES (LE CAS ECHEANT) :	_____							

SECTION 13. DONNEES TIREES D'AUTRES DOSSIERS SANITAIRES							
1301	EXISTE-T-IL D'AUTRES DOSSIERS SANITAIRES ?	OUI 1 NON 2	→ 1311				
1302	POUR CHAQUE TYPE DE DOSSIER SANITAIRE, RESUMER LES DETAILS MENTIONNES AU COURS DES 2 DERNIERES VISITES (S'IL Y EN A EU PLUS DE 2) ET NOTER LA DATE DE DELIVRANCE. (RELEVER LES INFORMATIONS RELATIVES A LA MERE ET A L'ENFANT MORT-NE)						
1303	PERMIS D'INHUMER (CAUSE DE DECES) _____ _____						
1304	RESULTATS DE L'EXAMEN POST MORTEM (CAUSE DE DECES) _____ _____						
1305	FICHE DE PMI (DONNEES IMPORTANTES) _____ _____						
1306	PRESCRIPTION HOSPITALIERE (DONNEES IMPORTANTES) _____ _____						
1307	FICHES DE TRAITEMENT (DONNEES IMPORTANTES) _____ _____						
1308	BULLETIN DE SORTIE DE L'HOPITAL (DONNEES IMPORTANTES) _____ _____						
1309	RESULTATS DES EXAMENS DE LABORATOIRE (DONNEES IMPORTANTES) _____ _____						
1310	AUTRES DOCUMENTS HOSPITALIERS PRECISER : _____ _____ _____						
1311	NOTER L'HEURE A LA FIN DE L'ENTRETIEN	HEURES MINUTES	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>				

OBSERVATIONS DE L'ENQUETEUR

A REMPLIR UNE FOIS L'ENTRETIEN TERMINE

OBSERVATIONS CONCERNANT CERTAINES QUESTIONS :

AUTRES OBSERVATIONS :

OBSERVATIONS DU SUPERIEUR HIERARCHIQUE

NOM DU SUPERIEUR HIERARCHIQUE : _____ DATE : _____

Annexe 3 : Extrait du la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (PCIME) 2014 publiée par l'OMS et utilisé pour le calcul du score de gravité (70)

SICK CHILD AGE 2 MONTHS UP TO 5 YEARS

ASSESS AND CLASSIFY THE SICK CHILD

ASSESS

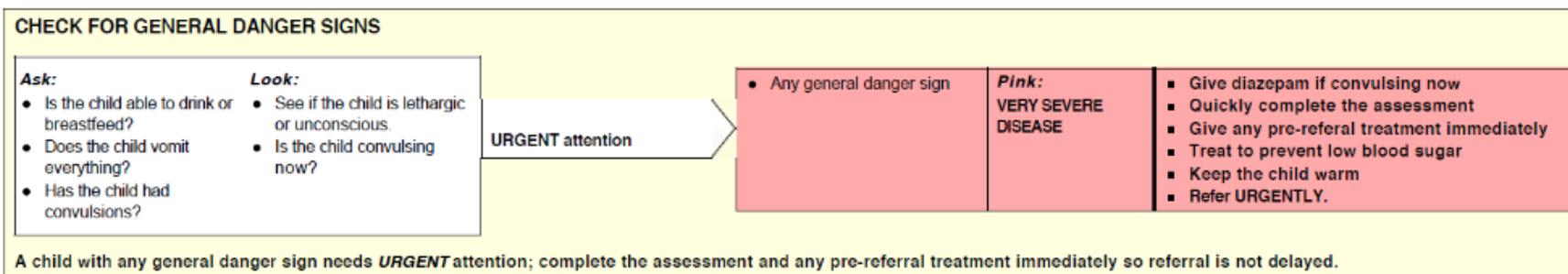
CLASSIFY

IDENTIFY TREATMENT

ASK THE MOTHER WHAT THE CHILD'S PROBLEMS ARE

- Determine if this is an initial or follow-up visit for this problem.
 - if follow-up visit, use the follow-up instructions on TREAT THE CHILD chart.
 - if initial visit, assess the child as follows:

USE ALL BOXES THAT MATCH THE CHILD'S SYMPTOMS AND PROBLEMS TO CLASSIFY THE ILLNESS



THEN ASK ABOUT MAIN SYMPTOMS:
Does the child have cough or difficult breathing?

<p>If yes, ask:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For how long? <p>Look, listen, feel*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Count the breaths in one minute. • Look for chest indrawing. • Look and listen for stridor. • Look and listen for wheezing. <p>CHILD MUST BE CALM</p> <p>Classify COUGH or DIFFICULT BREATHING</p> <p>If wheezing with either fast breathing or chest indrawing: Give a trial of rapid acting inhaled bronchodilator for up to three times 15-20 minutes apart. Count the breaths and look for chest indrawing again, and then classify.</p> <p>If the child is:</p> <table border="0"> <tr> <td>2 months up to 12 months</td> <td>Fast breathing is: 50 breaths per minute or more</td> </tr> <tr> <td>12 Months up to 5 years</td> <td>40 breaths per minute or more</td> </tr> </table>	2 months up to 12 months	Fast breathing is: 50 breaths per minute or more	12 Months up to 5 years	40 breaths per minute or more	<ul style="list-style-type: none"> • Any general danger sign or • Stridor in calm child. 	<p>Pink: SEVERE PNEUMONIA OR VERY SEVERE DISEASE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give first dose of an appropriate antibiotic ■ Refer URGENTLY to hospital**
	2 months up to 12 months	Fast breathing is: 50 breaths per minute or more					
	12 Months up to 5 years	40 breaths per minute or more					
<ul style="list-style-type: none"> • Chest indrawing or • Fast breathing. 	<p>Yellow: PNEUMONIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give oral Amoxicillin for 5 days*** ■ If wheezing (or disappeared after rapidly acting bronchodilator) give an inhaled bronchodilator for 5 days**** ■ If chest indrawing in HIV exposed/infected child, give first dose of amoxicillin and refer. ■ Soothe the throat and relieve the cough with a safe remedy ■ If coughing for more than 14 days or recurrent wheeze, refer for possible TB or asthma assessment ■ Advise mother when to return immediately ■ Follow-up in 3 days 					
<ul style="list-style-type: none"> • No signs of pneumonia or very severe disease. 	<p>Green: COUGH OR COLD</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ If wheezing (or disappeared after rapidly acting bronchodilator) give an inhaled bronchodilator for 5 days**** ■ Soothe the throat and relieve the cough with a safe remedy ■ If coughing for more than 14 days or recurrent wheezing, refer for possible TB or asthma assessment ■ Advise mother when to return immediately ■ Follow-up in 5 days if not improving 					

*If pulse oximeter is available, determine oxygen saturation and refer if < 90%.

** If referral is not possible, manage the child as described in the pneumonia section of the national referral guidelines or as in WHO Pocket Book for hospital care for children.

***Oral Amoxicillin for 3 days could be used in patients with fast breathing but no chest indrawing in low HIV settings.

**** In settings where inhaled bronchodilator is not available, oral salbutamol may be tried but not recommended for treatment of severe acute wheeze.

Does the child have diarrhoea?

If yes, ask:

- For how long?
- Is there blood in the stool?

Look and feel:

- Look at the child's general condition. Is the child:
 - ◊ Lethargic or unconscious?
 - ◊ Restless and irritable?
- Look for sunken eyes.
- Offer the child fluid. Is the child:
 - ◊ Not able to drink or drinking poorly?
 - ◊ Drinking eagerly, thirsty?
- Pinch the skin of the abdomen. Does it go back:
 - ◊ Very slowly (longer than 2 seconds)?
 - ◊ Slowly?

Classify DIARRHOEA

for DEHYDRATION

Two of the following signs: <ul style="list-style-type: none"> • Lethargic or unconscious • Sunken eyes • Not able to drink or drinking poorly • Skin pinch goes back very slowly. 	Pink: SEVERE DEHYDRATION	<ul style="list-style-type: none"> ■ If child has no other severe classification: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Give fluid for severe dehydration (Plan C) OR ■ If child also has another severe classification: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Refer URGENTLY to hospital with mother giving frequent sips of ORS on the way ◊ Advise the mother to continue breastfeeding ■ If child is 2 years or older and there is cholera in your area, give antibiotic for cholera
Two of the following signs: <ul style="list-style-type: none"> • Restless, irritable • Sunken eyes • Drinks eagerly, thirsty • Skin pinch goes back slowly. 	Yellow: SOME DEHYDRATION	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give fluid, zinc supplements, and food for some dehydration (Plan B) ■ If child also has a severe classification: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Refer URGENTLY to hospital with mother giving frequent sips of ORS on the way ◊ Advise the mother to continue breastfeeding ■ Advise mother when to return immediately ■ Follow-up in 5 days if not improving
Not enough signs to classify as some or severe dehydration.	Green: NO DEHYDRATION	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give fluid, zinc supplements, and food to treat diarrhoea at home (Plan A) ■ Advise mother when to return immediately ■ Follow-up in 5 days if not improving
• Dehydration present.	Pink: SEVERE PERSISTENT DIARRHOEA	<ul style="list-style-type: none"> ■ Treat dehydration before referral unless the child has another severe classification ■ Refer to hospital
• No dehydration.	Yellow: PERSISTENT DIARRHOEA	<ul style="list-style-type: none"> ■ Advise the mother on feeding a child who has PERSISTENT DIARRHOEA ■ Give multivitamins and minerals (including zinc) for 14 days ■ Follow-up in 5 days
• Blood in the stool.	Yellow: DYSENTERY	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give ciprofloxacin for 3 days ■ Follow-up in 3 days

and if diarrhoea 14 days or more

and if blood in stool

Does the child have fever?

(by history or feels hot or temperature 37.5°C* or above)

If yes:
Decide Malaria Risk: high or low

Then ask:

- For how long?
- If more than 7 days, has fever been present every day?
- Has the child had measles within the last 3 months?

Look and feel:

- Look or feel for stiff neck.
- Look for runny nose.
- Look for any bacterial cause of fever**.
- Look for signs of MEASLES.
 - Generalized rash and
 - One of these: cough, runny nose, or red eyes.

Do a malaria test**: If NO severe classification**

- In all fever cases if High malaria risk.
- In Low malaria risk if no obvious cause of fever present.

High or Low Malaria Risk

Classify FEVER

<ul style="list-style-type: none"> Any general danger sign or Stiff neck. 	Pink: VERY SEVERE FEBRILE DISEASE	<ul style="list-style-type: none"> Give first dose of artesunate or quinine for severe malaria Give first dose of an appropriate antibiotic Treat the child to prevent low blood sugar Give one dose of paracetamol in clinic for high fever (38.5°C or above) Refer URGENTLY to hospital
<ul style="list-style-type: none"> Malaria test POSITIVE. 	Yellow: MALARIA	<ul style="list-style-type: none"> Give recommended first line oral antimalarial Give one dose of paracetamol in clinic for high fever (38.5°C or above) Give appropriate antibiotic treatment for an identified bacterial cause of fever Advise mother when to return immediately Follow-up in 3 days if fever persists If fever is present every day for more than 7 days, refer for assessment
<ul style="list-style-type: none"> Malaria test NEGATIVE Other cause of fever PRESENT. 	Green: FEVER: NO MALARIA	<ul style="list-style-type: none"> Give one dose of paracetamol in clinic for high fever (38.5°C or above) Give appropriate antibiotic treatment for an identified bacterial cause of fever Advise mother when to return immediately Follow-up in 3 days if fever persists If fever is present every day for more than 7 days, refer for assessment

No Malaria Risk and No Travel to Malaria Risk Area

<ul style="list-style-type: none"> Any general danger sign Stiff neck. 	Pink: VERY SEVERE FEBRILE DISEASE	<ul style="list-style-type: none"> Give first dose of an appropriate antibiotic. Treat the child to prevent low blood sugar. Give one dose of paracetamol in clinic for high fever (38.5°C or above). Refer URGENTLY to hospital.
<ul style="list-style-type: none"> No general danger signs No stiff neck. 	Green: FEVER	<ul style="list-style-type: none"> Give one dose of paracetamol in clinic for high fever (38.5°C or above) Give appropriate antibiotic treatment for any identified bacterial cause of fever Advise mother when to return immediately Follow-up in 2 days if fever persists If fever is present every day for more than 7 days, refer for assessment

If the child has measles now or within the last 3 months:

- Look for mouth ulcers. Are they deep and extensive?
- Look for pus draining from the eye.
- Look for clouding of the cornea.

If MEASLES now or within last 3 months, Classify

<ul style="list-style-type: none"> Any general danger sign or Clouding of cornea or Deep or extensive mouth ulcers. 	Pink: SEVERE COMPLICATED MEASLES****	<ul style="list-style-type: none"> Give Vitamin A treatment Give first dose of an appropriate antibiotic If clouding of the cornea or pus draining from the eye, apply tetracycline eye ointment Refer URGENTLY to hospital
<ul style="list-style-type: none"> Pus draining from the eye or Mouth ulcers. 	Yellow: MEASLES WITH EYE OR MOUTH COMPLICATIONS****	<ul style="list-style-type: none"> Give Vitamin A treatment If pus draining from the eye, treat eye infection with tetracycline eye ointment If mouth ulcers, treat with gentian violet Follow-up in 3 days
<ul style="list-style-type: none"> Measles now or within the last 3 months. 	Green: MEASLES	<ul style="list-style-type: none"> Give Vitamin A treatment

* These temperatures are based on axillary temperature. Rectal temperature readings are approximately 0.5°C higher.

**Look for local tenderness; oral sores; refusal to use a limb; hot tender swelling; red tender skin or boils; lower abdominal pain or pain on passing urine in older children.

*** If no malaria test available: High malaria risk - classify as MALARIA; Low malaria risk AND NO obvious cause of fever - classify as MALARIA.

**** Other important complications of measles - pneumonia, stridor, diarrhoea, ear infection, and acute malnutrition - are classified in other tables.

Does the child have an ear problem?

If yes, ask:

- Is there ear pain?
- Is there ear discharge?
If yes, for how long?

Look and feel:

- Look for pus draining from the ear.
- Feel for tender swelling behind the ear.

Classify EAR PROBLEM

<ul style="list-style-type: none"> ● Tender swelling behind the ear. 	<p>Pink: MASTOIDITIS</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give first dose of an appropriate antibiotic ■ Give first dose of paracetamol for pain ■ Refer URGENTLY to hospital
<ul style="list-style-type: none"> ● Pus is seen draining from the ear and discharge is reported for less than 14 days, or ● Ear pain. 	<p>Yellow: ACUTE EAR INFECTION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give an antibiotic for 5 days ■ Give paracetamol for pain ■ Dry the ear by wicking ■ Follow-up in 5 days
<ul style="list-style-type: none"> ● Pus is seen draining from the ear and discharge is reported for 14 days or more. 	<p>Yellow: CHRONIC EAR INFECTION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dry the ear by wicking ■ Treat with topical quinolone eardrops for 14 days ■ Follow-up in 5 days
<ul style="list-style-type: none"> ● No ear pain and No pus seen draining from the ear. 	<p>Green: NO EAR INFECTION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ No treatment

THEN CHECK FOR ANAEMIA

Check for anaemia

- Look for palmar pallor. Is it:
 - ◊ Severe palmar pallor*
 - ◊ Some palmar pallor?

Classify ANAEMIA Classification arrow

<ul style="list-style-type: none"> ● Severe palmar pallor 	<p>Pink: SEVERE ANAEMIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Refer URGENTLY to hospital
<ul style="list-style-type: none"> ● Some pallor 	<p>Yellow: ANAEMIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give iron** ■ Give mebendazole if child is 1 year or older and has not had a dose in the previous 6 months ■ Advise mother when to return immediately ■ Follow-up in 14 days
<ul style="list-style-type: none"> ● No palmar pallor 	<p>Green: NO ANAEMIA</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● If child is less than 2 years old, assess the child's feeding and counsel the mother according to the feeding recommendations <ul style="list-style-type: none"> ◊ If feeding problem, follow-up in 5 days

*Assess for sickle cell anaemia if common in your area.

**If child has severe acute malnutrition and is receiving RUTF, DO NOT give iron because there is already adequate amount of iron in RUTF.

THEN CHECK FOR ACUTE MALNUTRITION

CHECK FOR ACUTE MALNUTRITION

LOOK AND FEEL:

Look for signs of acute malnutrition

- Look for oedema of both feet.
- Determine WFH/L* ___ z-score.
- Measure MUAC** ___ mm in a child 6 months or older.

If WFH/L less than -3 z-scores or MUAC less than 115 mm, then:

- **Check for any medical complication present:**
 - ◊ Any general danger signs
 - ◊ Any severe classification
 - ◊ Pneumonia with chest indrawing
- **If no medical complications present:**
 - ◊ Child is 6 months or older, offer RUTF*** to eat. Is the child:
 - Not able to finish RUTF portion?
 - Able to finish RUTF portion?
 - ◊ Child is less than 6 months, assess breastfeeding:
 - Does the child have a breastfeeding problem?

*Classify
NUTRITIONAL
STATUS*

<ul style="list-style-type: none"> ● Oedema of both feet OR ● WFH/L less than -3 z-scores OR MUAC less than 115 mm AND any one of the following: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Medical complication present or ◊ Not able to finish RUTF or ◊ Breastfeeding problem. 	<p>Pink: COMPLICATED SEVERE ACUTE MALNUTRITION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give first dose appropriate antibiotic ■ Treat the child to prevent low blood sugar ■ Keep the child warm ■ Refer URGENTLY to hospital
<ul style="list-style-type: none"> ● WFH/L less than -3 z-scores OR ● MUAC less than 115 mm AND ● Able to finish RUTF. 	<p>Yellow: UNCOMPLICATED SEVERE ACUTE MALNUTRITION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give oral antibiotics for 5 days ■ Give ready-to-use therapeutic food for a child aged 6 months or more ■ Counsel the mother on how to feed the child. ■ Assess for possible TB infection ■ Advise mother when to return immediately ■ Follow up in 7 days
<ul style="list-style-type: none"> ● WFH/L between -3 and -2 z-scores OR ● MUAC 115 up to 125 mm. 	<p>Yellow: MODERATE ACUTE MALNUTRITION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Assess the child's feeding and counsel the mother on the feeding recommendations ■ If feeding problem, follow up in 7 days ■ Assess for possible TB infection. ■ Advise mother when to return immediately ■ Follow-up in 30 days
<ul style="list-style-type: none"> ● WFH/L - 2 z-scores or more OR ● MUAC 125 mm or more. 	<p>Green: NO ACUTE MALNUTRITION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ If child is less than 2 years old, assess the child's feeding and counsel the mother on feeding according to the feeding recommendations ■ If feeding problem, follow-up in 7 days

SICK YOUNG INFANT AGE UP TO 2 MONTHS

CHECK FOR VERY SEVERE DISEASE AND LOCAL BACTERIAL INFECTION

<p>ASK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is the infant having difficulty in feeding? • Has the infant had convulsions (fits)? 	<p>LOOK, LISTEN, FEEL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Count the breaths in one minute. Repeat the count if more than 60 breaths per minute. • Look for severe chest indrawing. • Measure axillary temperature. • Look at the umbilicus. Is it red or draining pus? • Look for skin pustules. • Look at the young infant's movements. <ul style="list-style-type: none"> <i>If infant is sleeping, ask the mother to wake him/her.</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Does the infant move on his/her own? <i>If the young infant is not moving, gently stimulate him/her.</i> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Does the infant not move at all? 	<p>Classify ALL YOUNG INFANTS</p>	<p>Any one of the following signs</p> <ul style="list-style-type: none"> • Not feeding well <u>or</u> • Convulsions <u>or</u> • Fast breathing (60 breaths per minute or more) <u>or</u> • Severe chest indrawing <u>or</u> • Fever (37.5°C* or above) <u>or</u> • Low body temperature (less than 35.5°C*) <u>or</u> • Movement only when stimulated or no movement at all. 	<p>Pink: VERY SEVERE DISEASE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give first dose of Intramuscular antibiotics ■ Treat to prevent low blood sugar ■ Refer URGENTLY to hospital ** ■ Advise mother how to keep the infant warm on the way to the hospital
			<ul style="list-style-type: none"> • Umbilicus red or draining pus • Skin pustules 	<p>Yellow: LOCAL BACTERIAL INFECTION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give an appropriate oral antibiotic ■ Teach the mother to treat local infections at home ■ Advise mother to give home care for the young infant ■ Follow up in 2 days
			<ul style="list-style-type: none"> • None of the signs of very severe disease or local bacterial infection 	<p>Green: SEVERE DISEASE OR LOCAL INFECTION UNLIKELY</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Advise mother to give home care.

* These thresholds are based on axillary temperature. The thresholds for rectal temperature readings are approximately 0.5°C higher.

** If referral is not possible, management the sick young infant as described in the national referral care guidelines or WHO Pocket Book for hospital care for children.

CHECK FOR JAUNDICE

If jaundice present, ASK:

- When did the jaundice appear first?

LOOK AND FEEL:

- Look for jaundice (yellow eyes or skin)
- Look at the young infant's palms and soles. Are they yellow?

CLASSIFY JAUNDICE

<ul style="list-style-type: none"> • Any jaundice if age less than 24 hours <u>or</u> • Yellow palms and soles at any age 	<p><i>Pink:</i> SEVERE JAUNDICE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>Treat to prevent low blood sugar</i> ■ <i>Refer URGENTLY to hospital</i> ■ <i>Advise mother how to keep the infant warm on the way to the hospital</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Jaundice appearing after 24 hours of age <u>and</u> • Palms and soles not yellow 	<p><i>Yellow:</i> JAUNDICE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Advise the mother to give home care for the young infant ■ Advise mother to return immediately if palms and soles appear yellow. ■ If the young infant is older than 14 days, refer to a hospital for assessment Follow-up in 1 day
<ul style="list-style-type: none"> • No jaundice 	<p><i>Green:</i> NO JAUNDICE</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Advise the mother to give home care for the young infant

THEN ASK: Does the young infant have diarrhoea*?

IF YES, LOOK AND FEEL:

- Look at the young infant's general condition: Infant's movements
 - ◊ Does the infant move on his/her own?
 - ◊ Does the infant not move even when stimulated but then stops?
 - ◊ Does the infant not move at all?
 - ◊ Is the infant restless and irritable?
- Look for sunken eyes.
- Pinch the skin of the abdomen. Does it go back:
 - ◊ Very slowly (longer than 2 seconds)?
 - ◊ or slowly?

**Classify
DIARRHOEA for
DEHYDRATION**

<p>Two of the following signs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Movement only when stimulated or no movement at all ● Sunken eyes ● Skin pinch goes back very slowly. 	<p>Pink: SEVERE DEHYDRATION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ If infant has no other severe classification: <ul style="list-style-type: none"> ◊ Give fluid for severe dehydration (Plan C) OR ■ <i>If infant also has another severe classification:</i> <ul style="list-style-type: none"> ◊ Refer URGENTLY to hospital with mother giving frequent sips of ORS on the way ◊ Advise the mother to continue breastfeeding
<p>Two of the following signs:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Restless and irritable ● Sunken eyes ● Skin pinch goes back slowly. 	<p>Yellow: SOME DEHYDRATION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give fluid and breast milk for some dehydration (Plan B) ■ <i>If infant has any severe classification:</i> <ul style="list-style-type: none"> ◊ Refer URGENTLY to hospital with mother giving frequent sips of ORS on the way ◊ Advise the mother to continue breastfeeding ■ Advise mother when to return immediately ■ Follow-up in 2 days if not improving
<p>Not enough signs to classify as some or severe dehydration.</p>	<p>Green: NO DEHYDRATION</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ Give fluids to treat diarrhoea at home and continue breastfeeding (Plan A) ■ Advise mother when to return immediately ■ Follow-up in 2 days if not improving

*** What is diarrhoea in a young infant?**

A young infant has diarrhoea if the stools have changed from usual pattern and are many and watery (more water than faecal matter).

The normally frequent or semi-solid stools of a breastfed baby are not diarrhoea.

Annexe 4 : Checklist PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Title Page
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Abstract Page
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Introduction (paragraph 1-2)
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Introduction (paragraph 3)
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Methods (paragraph 6)
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Methods (paragraph 1)
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Methods (paragraph 2-3)
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Supplementary 1 Appendix 1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Methods (paragraphs 4)
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Methods (paragraph 4-5)
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Methods (paragraph 6)
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	NO META-ANALYSIS WAS PERFORMED
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	NO META-ANALYSIS WAS PERFORMED
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	NO META-ANALYSIS WAS PERFORMED
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #

Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	NO META-ANALYSIS WAS PERFORMED
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	NO META-ANALYSIS WAS PERFORMED
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Fig 1, Results (paragraphs 1),
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Supplementary 1 Table 2
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Results (paragraphs 1-4)
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Results (paragraphs 1-4)
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	NO META-ANALYSIS WAS PERFORMED
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	NO META-ANALYSIS WAS PERFORMED
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	NO META-ANALYSIS WAS PERFORMED
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	Discussion (paragraphs 1-2)
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	Discussion (paragraph 4)
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	Discussion (paragraphs 5)
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Methods (paragraph 7)

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Annexe 5 : équation de recherche web of sciences, scopus et cochrane

A- Pubmed search strategies

("2000"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND

("Albania"[Title/Abstract] OR "Ecuador"[Title/Abstract] OR "Montenegro"[Title/Abstract] OR "Algeria"[Title/Abstract] OR "Fiji"[Title/Abstract] OR "Namibia"[Title/Abstract] OR "American Samoa"[Title/Abstract] OR "Gabon"[Title/Abstract] OR "Palau"[Title/Abstract] OR "Angola"[Title/Abstract] OR "Georgia"[Title/Abstract] OR "Panama"[Title/Abstract] OR "Argentina"[Title/Abstract] OR "Grenada"[Title/Abstract] OR "Paraguay"[Title/Abstract] OR "Azerbaijan"[Title/Abstract] OR "Guyana"[Title/Abstract] OR "Peru"[Title/Abstract] OR "Belarus"[Title/Abstract] OR "Iran"[Title/Abstract] OR "Romania"[Title/Abstract] OR "Belize"[Title/Abstract] OR "Iraq"[Title/Abstract] OR "Russia"[Title/Abstract] OR "Bosnia Herzegovina"[Title/Abstract] OR "Jamaica"[Title/Abstract] OR "Serbia"[Title/Abstract] OR "Botswana"[Title/Abstract] OR "Jordan"[Title/Abstract] OR "South Africa"[Title/Abstract] OR "Brazil"[Title/Abstract] OR "Kazakhstan"[Title/Abstract] OR "St Lucia"[Title/Abstract] OR "Bulgaria"[Title/Abstract] OR "Lebanon"[Title/Abstract] OR "China"[Title/Abstract] OR "Libya"[Title/Abstract] OR "Suriname"[Title/Abstract] OR "Colombia"[Title/Abstract] OR "Macedonia"[Title/Abstract] OR "Thailand"[Title/Abstract] OR "Costa Rica"[Title/Abstract] OR "Malaysia"[Title/Abstract] OR "Turkey"[Title/Abstract] OR "Cuba"[Title/Abstract] OR "Maldives"[Title/Abstract] OR "Turkmenistan"[Title/Abstract] OR "Dominica"[Title/Abstract] OR "Marshall"[Title/Abstract] OR "Islands"[Title/Abstract] OR "Tuvalu"[Title/Abstract] OR "Dominican Republic"[Title/Abstract] OR "Mauritius"[Title/Abstract] OR "Venezuela"[Title/Abstract] OR "Equatorial Guinea"[Title/Abstract] OR "Mexico"[Title/Abstract] OR "Afghanistan"[Title/Abstract] OR "Guinea"[Title/Abstract] OR "Rwanda"[Title/Abstract] OR "Benin"[Title/Abstract] OR "Guinea-Bissau"[Title/Abstract] OR "Senegal"[Title/Abstract] OR "Burkina Faso"[Title/Abstract] OR "Haiti"[Title/Abstract] OR "Sierra Leone"[Title/Abstract] OR "Burundi"[Title/Abstract] OR "Somalia"[Title/Abstract] OR "Central African Republic"[Title/Abstract] OR "Liberia"[Title/Abstract] OR "South Sudan"[Title/Abstract] OR "Chad"[Title/Abstract] OR "Madagascar"[Title/Abstract] OR "Tanzania"[Title/Abstract] OR "Comoros"[Title/Abstract] OR "Malawi"[Title/Abstract] OR "Togo"[Title/Abstract] OR "Congo"[Title/Abstract] OR "Mali"[Title/Abstract] OR "Uganda"[Title/Abstract] OR "Eritrea"[Title/Abstract] OR "Mozambique"[Title/Abstract] OR "Zimbabwe"[Title/Abstract] OR "Ethiopia"[Title/Abstract] OR "Nepal"[Title/Abstract] OR "Gambia"[Title/Abstract] OR "Niger"[Title/Abstract] OR "Armenia"[Title/Abstract] OR "Kiribati"[Title/Abstract] OR "Solomon Islands"[Title/Abstract] OR "Bangladesh"[Title/Abstract] OR "Kosovo"[Title/Abstract] OR "Sri Lanka"[Title/Abstract] OR "Bhutan"[Title/Abstract] OR "Kyrgyz"[Title/Abstract] OR "Sudan"[Title/Abstract] OR "Bolivia"[Title/Abstract] OR "Lao PDR"[Title/Abstract] OR "Swaziland"[Title/Abstract] OR "Cabo Verde "[Title/Abstract] OR "Lesotho"[Title/Abstract] OR "Syrian"[Title/Abstract] OR "Cambodia"[Title/Abstract] OR "Mauritania"[Title/Abstract] OR "Tajikistan"[Title/Abstract] OR "Cameroon"[Title/Abstract] OR "Micronesia"[Title/Abstract] OR "Timor-Leste"[Title/Abstract] OR "Congo"[Title/Abstract] OR "Moldova"[Title/Abstract] OR "Tonga"[Title/Abstract] OR "Cote d Ivoire"[Title/Abstract] OR "Mongolia"[Title/Abstract] OR "Tunisia"[Title/Abstract] OR "Djibouti"[Title/Abstract] OR "Morocco"[Title/Abstract] OR "Ukraine"[Title/Abstract] OR "Egypt"[Title/Abstract] OR "Myanmar"[Title/Abstract] OR "Uzbekistan"[Title/Abstract] OR "El Salvador"[Title/Abstract] OR "Nicaragua"[Title/Abstract] OR "Vanuatu"[Title/Abstract] OR "Ghana"[Title/Abstract] OR "Nigeria"[Title/Abstract] OR "Vietnam"[Title/Abstract] OR "Guatemala"[Title/Abstract] OR "Pakistan"[Title/Abstract] OR "West Bank and Gaza"[Title/Abstract] OR "Honduras"[Title/Abstract] OR "Papua New Guinea"[Title/Abstract] OR "Yemen"[Title/Abstract] OR "India"[Title/Abstract] OR "Philippines"[Title/Abstract] OR "Zambia"[Title/Abstract] OR "Indonesia"[Title/Abstract] OR "Samoa"[Title/Abstract] OR "Kenya"[Title/Abstract] OR "Sao Tome and Principe"[Title/Abstract] OR

"Albania"[MeSH Terms] OR "Ecuador"[MeSH Terms] OR "Montenegro"[MeSH Terms] OR "Algeria"[MeSH Terms] OR "Fiji"[MeSH Terms] OR "Namibia"[MeSH Terms] OR "American Samoa"[MeSH Terms] OR "Gabon"[MeSH Terms] OR "Palau"[MeSH Terms] OR "Angola"[MeSH Terms] OR "Georgia"[MeSH Terms] OR "Panama"[MeSH Terms] OR "Argentina"[MeSH Terms] OR "Grenada"[MeSH Terms] OR "Paraguay"[MeSH Terms] OR "Azerbaijan"[MeSH Terms]

OR "Guyana"[MeSH Terms] OR "Peru"[MeSH Terms] OR "Iran"[MeSH Terms] OR "Romania"[MeSH Terms] OR "Belize"[MeSH Terms] OR "Iraq"[MeSH Terms] OR "Russia"[MeSH Terms] OR "Jamaica"[MeSH Terms] OR "Serbia"[MeSH Terms] OR "Botswana"[MeSH Terms] OR "Jordan"[MeSH Terms] OR "South Africa"[MeSH Terms] OR "Brazil"[MeSH Terms] OR "Kazakhstan"[MeSH Terms] OR "Bulgaria"[MeSH Terms] OR "Lebanon"[MeSH Terms] OR "China"[MeSH Terms] OR "Libya"[MeSH Terms] OR "Suriname"[MeSH Terms] OR "Colombia"[MeSH Terms] OR "Thailand"[MeSH Terms] OR "Costa Rica"[MeSH Terms] OR "Malaysia"[MeSH Terms] OR "Turkey"[MeSH Terms] OR "Cuba"[MeSH Terms] OR "Turkmenistan"[MeSH Terms] OR "Dominica"[MeSH Terms] OR "Islands"[MeSH Terms] OR "Dominican Republic"[MeSH Terms] OR "Mauritius"[MeSH Terms] OR "Venezuela"[MeSH Terms] OR "Equatorial Guinea"[MeSH Terms] OR "Mexico"[MeSH Terms] OR "Afghanistan"[MeSH Terms] OR "Guinea"[MeSH Terms] OR "Rwanda"[MeSH Terms] OR "Benin"[MeSH Terms] OR "Guinea-Bissau"[MeSH Terms] OR "Senegal"[MeSH Terms] OR "Burkina Faso"[MeSH Terms] OR "Haiti"[MeSH Terms] OR "Sierra Leone"[MeSH Terms] OR "Burundi"[MeSH Terms] OR "Somalia"[MeSH Terms] OR "Central African Republic"[MeSH Terms] OR "Liberia"[MeSH Terms] OR "South Sudan"[MeSH Terms] OR "Chad"[MeSH Terms] OR "Madagascar"[MeSH Terms] OR "Tanzania"[MeSH Terms] OR "Comoros"[MeSH Terms] OR "Malawi"[MeSH Terms] OR "Togo"[MeSH Terms] OR "Congo"[MeSH Terms] OR "Mali"[MeSH Terms] OR "Uganda"[MeSH Terms] OR "Eritrea"[MeSH Terms] OR "Mozambique"[MeSH Terms] OR "Zimbabwe"[MeSH Terms] OR "Ethiopia"[MeSH Terms] OR "Nepal"[MeSH Terms] OR "Gambia"[MeSH Terms] OR "Niger"[MeSH Terms] OR "Armenia"[MeSH Terms] OR "Bangladesh"[MeSH Terms] OR "Kosovo"[MeSH Terms] OR "Sri Lanka"[MeSH Terms] OR "Bhutan"[MeSH Terms] OR "Sudan"[MeSH Terms] OR "Bolivia"[MeSH Terms] OR "Cabo Verde "[MeSH Terms] OR "Lesotho"[MeSH Terms] OR "Syria"[MeSH Terms] OR "Cambodia"[MeSH Terms] OR "Mauritania"[MeSH Terms] OR "Tajikistan"[MeSH Terms] OR "Cameroon"[MeSH Terms] OR "Micronesia"[MeSH Terms] OR "Timor-Leste"[MeSH Terms] OR "Congo"[MeSH Terms] OR "Moldova"[MeSH Terms] OR "Tonga"[MeSH Terms] OR "Mongolia"[MeSH Terms] OR "Tunisia"[MeSH Terms] OR "Djibouti"[MeSH Terms] OR "Morocco"[MeSH Terms] OR "Ukraine"[MeSH Terms] OR "Egypt"[MeSH Terms] OR "Myanmar"[MeSH Terms] OR "Uzbekistan"[MeSH Terms] OR "El Salvador"[MeSH Terms] OR "Nicaragua"[MeSH Terms] OR "Vanuatu"[MeSH Terms] OR "Ghana"[MeSH Terms] OR "Nigeria"[MeSH Terms] OR "Vietnam"[MeSH Terms] OR "Guatemala"[MeSH Terms] OR "Pakistan"[MeSH Terms] OR "Honduras"[MeSH Terms] OR "Papua New Guinea"[MeSH Terms] OR "Yemen"[MeSH Terms] OR "India"[MeSH Terms] OR "Philippines"[MeSH Terms] OR "Zambia"[MeSH Terms] OR "Indonesia"[MeSH Terms] OR "Samoa"[MeSH Terms] OR "Kenya"[MeSH Terms] OR "Sao Tome and Principe"[MeSH Terms] OR

"developing countries"[MeSH Terms] OR "Africa"[Title/Abstract] OR "African"[Title/Abstract] OR "low income"[Title/Abstract] OR "middle income"[Title/Abstract] OR "LMIC"[Title/Abstract] OR "low and middle income"[Title/Abstract] OR "worldwide"[Title/Abstract] OR "resource-limited settings"[Title/Abstract] OR "low resource settings"[Title/Abstract] OR "poor countries"[Title/Abstract] OR "malaria"[MeSH Terms] OR "cholera"[MeSH Terms] OR "leptospirosis"[MeSH Terms])

AND (((("antibiotic prophylaxis"[MeSH Terms] OR "systematic antibiotic administration"[Title/Abstract] OR "antibiotic prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Mass antibiotic distribution"[Title/Abstract] OR "mass prophylaxis"[Title/Abstract] OR ("mass drug administration"[MeSH Terms] OR "mass drug administration"[Title/Abstract] OR "systematic administration"[Title/Abstract] OR "mass prophylaxis"[Title/Abstract]) AND ("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic"[Title/Abstract]))) NOT "surgical"[Title/abstract] NOT "surgery"[Title/abstract] NOT "dentist"[Title/abstract] NOT "dentists"[Title/abstract] NOT "fracture"[Title/abstract] NOT "biopsy"[Title/abstract] NOT "postoperative"[Title/abstract] NOT "preoperative"[Title/abstract] NOT "carcinoma"[Title/abstract] NOT "endoscopic"[Title/abstract] NOT "ulcer"[Title/abstract] NOT "transplantation"[Title/abstract] NOT "dialysis"[Title/abstract] NOT "congenital"[Title/abstract] NOT "Sensitivity and Specificity"[MeSH Terms] NOT "Surgical Procedures, Operative"[MeSH Terms] NOT "Trachoma"[MeSH Terms])

OR

("antibiotic prophylaxis"[MeSH Terms] OR "antibiotic prophylaxis"[Title/Abstract] OR "Mass antibiotic distribution"[Title/Abstract] OR "mass prophylaxis"[Title/Abstract] OR ("mass drug administration"[MeSH Terms] OR "mass drug administration"[Title/Abstract] OR "mass prophylaxis"[Title/Abstract]) AND ("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR "antibiotic"[Title/Abstract]))

AND ("cesarean"[Title] OR "cesarean section"[MeSH Terms]))
OR
("anti-bacterial agents"[MeSH Terms] AND "malnutrition"[MeSH Terms] NOT "vitamin d"[MeSH Terms] AND
("2000"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

B- Web of sciences search strategies

(TS=(mass drug AND antibiotic) OR TS=((prophylaxis OR prophylactic) AND antibiotic) OR TS=(malnutrition AND antibiotic) OR TS=(caserean AND antibiotic))
AND PY= (2019 OR 2010 OR 2001 OR 2018 OR 2009 OR 2000 OR 2017 OR 2008 OR 2016 OR 2007 OR 2015 OR 2006
OR 2014 OR 2005 OR 2013 OR 2004 OR 2012 OR 2003 OR 2011 OR 2002)
AND SU= (TROPICAL MEDICINE OR INFECTIOUS DISEASES OR HEALTH POLICY SERVICES OR MEDICINE RESEARCH
EXPERIMENTAL OR STATISTICS PROBABILITY OR PRIMARY HEALTH CARE OR HEALTH CARE SCIENCES SERVICES OR
PUBLIC ENVIRONMENTAL OCCUPATIONAL HEALTH OR MEDICINE RESEARCH EXPERIMENTAL)
AND TS=(Albania OR Ecuador OR Montenegro OR Algeria OR Fiji OR Namibia OR American Samoa OR Gabon OR Palau
OR Angola OR Georgia OR Panama OR Argentina OR Grenada OR Paraguay OR Azerbaijan OR Guyana OR Peru OR
Belarus OR Iran OR Romania OR Belize OR Iraq OR Russia OR Bosnia Herzegovina OR Jamaica OR Serbia OR Botswana
OR Jordan OR South Africa OR Brazil OR Kazakhstan OR St Lucia OR Bulgaria OR Lebanon OR China OR Libya OR
Suriname OR Colombia OR Macedonia OR Thailand OR Costa Rica OR Malaysia OR Turkey OR Cuba OR Maldives OR
Turkmenistan OR Dominica OR Marshall OR Islands OR Tuvalu OR Dominican Republic OR Mauritius OR Venezuela
OR Equatorial Guinea OR Mexico OR Afghanistan OR Guinea OR Rwanda OR Benin OR Guinea-Bissau OR Senegal OR
Burkina Faso OR Haiti OR Sierra Leone OR Burundi OR Somalia OR Central African Republic OR Liberia OR South Sudan
OR Chad OR Madagascar OR Tanzania OR Comoros OR Malawi OR Togo OR Congo OR Mali OR Uganda OR Eritrea OR
Mozambique OR Zimbabwe OR Ethiopia OR Nepal OR Gambia OR Niger OR Armenia OR Kiribati OR Solomon Islands
OR Bangladesh OR Kosovo OR Sri Lanka OR Bhutan OR Kyrgyz OR Sudan OR Bolivia OR Lao PDR OR Swaziland OR Cabo
Verde OR Lesotho OR Syrian OR Cambodia OR Mauritania OR Tajikistan OR Cameroon OR Micronesia OR Timor-Leste
OR Congo OR Moldova OR Tonga OR Cote d Ivoire OR Mongolia OR Tunisia OR Djibouti OR Morocco OR Ukraine OR
Egypt OR Myanmar OR Uzbekistan OR El Salvador OR Nicaragua OR Vanuatu OR Ghana OR Nigeria OR Vietnam OR
Guatemala OR Pakistan OR West Bank and Gaza OR Honduras OR Papua New Guinea OR Yemen OR India OR
Philippines OR Zambia OR Indonesia OR Samoa OR Kenya OR Sao Tome and Principe OR developing countries OR
Africa OR African OR low income OR middle income OR LMIC OR low and middle income OR worldwide OR resource-
limited settings OR low resource settings OR poor countries OR malaria OR cholera OR leptospirosis) NOT TS=surgery
NOT TS=dentist NOT TS=dentists NOT TS=fracture NOT TS=biopsy NOT TS=postoperative NOT TS=preoperative NOT
TS=carcinoma NOT TS=endoscopic NOT TS=ulcer NOT TS=transplantation NOT TS=dialysis NOT TS=congenital NOT
TS=surgical procedures NOT TS=trachoma NOT TI=surgery NOT TI=dentist NOT TI=dentists NOT TI=fracture NOT
TI=biopsy NOT TI=postoperative NOT TI=preoperative NOT TI=carcinoma NOT TI=endoscopic NOT TI=ulcer NOT
TI=transplantation NOT TI=dialysis NOT TI=congenital NOT TI=surgical procedures NOT TI=trachoma

C- Scopus search strategies

TITLE (("prophylaxis" OR "prophylactic" OR "mass administration" OR "mass drug administration") AND ("antibiotic")) OR KEY (("prophylaxis" OR "prophylactic" OR "mass administration" OR "mass drug administration") AND ("antibiotic")) AND TITLE-ABS ("Albania" OR "Ecuador" OR "Montenegro" OR "Algeria" OR "Fiji" OR "Namibia" OR "American Samoa" OR "Gabon" OR "Palau" OR "Angola" OR "Georgia" OR "Panama" OR "Argentina" OR "Grenada" OR "Paraguay" OR "Azerbaijan" OR "Guyana" OR "Peru" OR "Belarus" OR "Iran" OR "Romania" OR "Belize" OR "Iraq" OR "Russia" OR "Bosnia Herzegovina" OR "Jamaica" OR "Serbia" OR "Botswana" OR "Jordan" OR "South Africa" OR "Brazil" OR "Kazakhstan" OR "St Lucia" OR "Bulgaria" OR "Lebanon" OR "China" OR "Libya" OR "Suriname" OR "Colombia" OR "Macedonia" OR "Thailand" OR "Costa

Rica" OR "Malaysia" OR "Turkey" OR "Cuba" OR "Maldives" OR "Turkmenistan" OR "Dominica" OR "Marshall" OR "Islands" OR "Tuvalu" OR "Dominican Republic" OR "Mauritius" OR "Venezuela" OR "Equatorial Guinea" OR "Mexico" OR "Afghanistan" OR "Guinea" OR "Rwanda" OR "Benin" OR "Guinea-Bissau" OR "Senegal" OR "Burkina Faso" OR "Haiti" OR "Sierra Leone" OR "Burundi" OR "Somalia" OR "Central African Republic" OR "Liberia" OR "South Sudan" OR "Chad" OR "Madagascar" OR "Tanzania" OR "Comoros" OR "Malawi" OR "Togo" OR "Congo" OR "Mali" OR "Uganda" OR "Eritrea" OR "Mozambique" OR "Zimbabwe" OR "Ethiopia" OR "Nepal" OR "Gambia" OR "Niger" OR "Armenia" OR "Kiribati" OR "Solomon Islands" OR "Bangladesh" OR "Kosovo" OR "Sri Lanka" OR "Bhutan" OR "Kyrgyz" OR "Sudan" OR "Bolivia" OR "Lao PDR" OR "Swaziland" OR "Cabo Verde" OR "Lesotho" OR "Syrian" OR "Cambodia" OR "Mauritania" OR "Tajikistan" OR "Cameroon" OR "Micronesia" OR "Timor-Leste" OR "Congo" OR "Moldova" OR "Tonga" OR "Cote d'Ivoire" OR "Mongolia" OR "Tunisia" OR "Djibouti" OR "Morocco" OR "Ukraine" OR "Egypt" OR "Myanmar" OR "Uzbekistan" OR "El Salvador" OR "Nicaragua" OR "Vanuatu" OR "Ghana" OR "Nigeria" OR "Vietnam" OR "Guatemala" OR "Pakistan" OR "West Bank and Gaza" OR "Honduras" OR "Papua New Guinea" OR "Yemen" OR "India" OR "Philippines" OR "Zambia" OR "Indonesia" OR "Samoa" OR "Kenya" OR "Sao Tome and Principe" OR "developing countries" OR "Africa" OR "African" OR "low income" OR "middle income" OR "LMIC" OR "low and middle income" OR "worldwide" OR "resource-limited settings" OR "low resource settings" OR "poor countries" OR "malaria" OR "cholera" OR "leptospirosis") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("surgery" OR "dentist" OR "dentists" OR "fracture" OR "biopsy" OR "postoperative" OR "preoperative" OR "carcinoma" OR "endoscopic" OR "ulcer" OR "transplantation" OR "dialysis" OR "congenital" OR "surgical procedures" OR "trachoma" OR "surgery" OR "dentist" OR "dentists" OR "fracture" OR "biopsy" OR "postoperative" OR "preoperative" OR "carcinoma" OR "endoscopic" OR "ulcer" OR "transplantation" OR "dialysis" OR "congenital" OR "surgical") AND NOT TITLE ("trachoma") AND PUBYEAR > 1999 AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI") OR LIMIT-TO (SUBJAREA , "HEAL") OR EXCLUDE (SUBJAREA , "IMMU"))

D- Cochrane search strategies

((mass administration):ti,ab,kw OR (mass treatment):ti,ab,kw OR (mass drug):ti,ab,kw OR (prophylactic):ti,ab,kw OR (prophylaxis):ti,ab,kw) AND (antibiotic):ti,ab,kw OR (malnutrition):ti,ab,kw AND (antibiotic):ti,ab,kw) NOT (trachoma):ti AND ((Albania):ti,ab,kw OR (Ecuador):ti,ab,kw OR (Montenegro):ti,ab,kw OR (Algeria):ti,ab,kw OR (Fiji):ti,ab,kw OR (Namibia):ti,ab,kw OR (American Samoa):ti,ab,kw OR (Gabon):ti,ab,kw OR (Palau):ti,ab,kw OR (Angola):ti,ab,kw OR (Georgia):ti,ab,kw OR (Panama):ti,ab,kw OR (Argentina):ti,ab,kw OR (Grenada):ti,ab,kw OR (Paraguay):ti,ab,kw OR (Azerbaijan):ti,ab,kw OR (Guyana):ti,ab,kw OR (Peru):ti,ab,kw OR (Belarus):ti,ab,kw OR (Iran):ti,ab,kw OR (Romania):ti,ab,kw OR (Belize):ti,ab,kw OR (Iraq):ti,ab,kw OR (Russia):ti,ab,kw OR (Bosnia Herzegovina):ti,ab,kw OR (Jamaica):ti,ab,kw OR (Serbia):ti,ab,kw OR (Botswana):ti,ab,kw OR (Jordan):ti,ab,kw OR (South Africa):ti,ab,kw OR (Brazil):ti,ab,kw OR (Kazakhstan):ti,ab,kw OR (St Lucia):ti,ab,kw OR (Bulgaria):ti,ab,kw OR (Lebanon):ti,ab,kw OR (China):ti,ab,kw OR (Libya):ti,ab,kw OR (Suriname):ti,ab,kw OR (Colombia):ti,ab,kw OR (Macedonia):ti,ab,kw OR (Thailand):ti,ab,kw OR (Costa Rica):ti,ab,kw OR (Malaysia):ti,ab,kw OR (Turkey):ti,ab,kw OR (Cuba):ti,ab,kw OR (Maldives):ti,ab,kw OR (Turkmenistan):ti,ab,kw OR (Dominica):ti,ab,kw OR (Marshall):ti,ab,kw OR (Islands):ti,ab,kw OR (Tuvalu):ti,ab,kw OR (Dominican Republic):ti,ab,kw OR (Mauritius):ti,ab,kw OR (Venezuela):ti,ab,kw OR (Equatorial Guinea):ti,ab,kw OR (Mexico):ti,ab,kw OR (Afghanistan):ti,ab,kw OR (Guinea):ti,ab,kw OR (Rwanda):ti,ab,kw OR (Benin):ti,ab,kw OR (Guinea-Bissau):ti,ab,kw OR (Senegal):ti,ab,kw OR (Burkina Faso):ti,ab,kw OR (Haiti):ti,ab,kw OR (Sierra Leone):ti,ab,kw OR (Burundi):ti,ab,kw OR (Somalia):ti,ab,kw OR (Central African Republic):ti,ab,kw OR (Liberia):ti,ab,kw OR (South Sudan):ti,ab,kw OR (Chad):ti,ab,kw OR (Madagascar):ti,ab,kw OR (Tanzania):ti,ab,kw OR (Comoros):ti,ab,kw OR (Malawi):ti,ab,kw OR (Togo):ti,ab,kw OR (Congo):ti,ab,kw OR (Mali):ti,ab,kw OR (Uganda):ti,ab,kw OR (Eritrea):ti,ab,kw OR (Mozambique):ti,ab,kw OR (Zimbabwe):ti,ab,kw OR (Ethiopia):ti,ab,kw OR (Nepal):ti,ab,kw OR (Gambia):ti,ab,kw OR (Niger):ti,ab,kw OR (Armenia):ti,ab,kw OR (Kiribati):ti,ab,kw OR (Solomon Islands):ti,ab,kw OR (Bangladesh):ti,ab,kw OR (Kosovo):ti,ab,kw OR (Sri Lanka):ti,ab,kw OR (Bhutan):ti,ab,kw OR (Kyrgyz):ti,ab,kw OR (Sudan):ti,ab,kw OR (Bolivia):ti,ab,kw OR (Lao PDR):ti,ab,kw OR (Swaziland):ti,ab,kw OR (Cabo Verde):ti,ab,kw OR (Lesotho):ti,ab,kw OR (Syrian):ti,ab,kw OR (Cambodia):ti,ab,kw OR (Mauritania):ti,ab,kw OR (Tajikistan):ti,ab,kw OR (Cameroon):ti,ab,kw

OR (Micronesia):ti,ab,kw OR (Timor-Leste):ti,ab,kw OR (Congo):ti,ab,kw OR (Moldova):ti,ab,kw OR (Tonga):ti,ab,kw
OR (Cote d Ivoire):ti,ab,kw OR (Mongolia):ti,ab,kw OR (Tunisia):ti,ab,kw OR (Djibouti):ti,ab,kw OR (Morocco):ti,ab,kw
OR (Ukraine):ti,ab,kw OR (Egypt):ti,ab,kw OR (Myanmar):ti,ab,kw OR (Uzbekistan):ti,ab,kw OR (El Salvador):ti,ab,kw
OR (Nicaragua):ti,ab,kw OR (Vanuatu):ti,ab,kw OR (Ghana):ti,ab,kw OR (Nigeria):ti,ab,kw OR (Vietnam):ti,ab,kw OR
(Guatemala):ti,ab,kw OR (Pakistan):ti,ab,kw OR (West Bank and Gaza):ti,ab,kw OR (Honduras):ti,ab,kw OR (Papua
New Guinea):ti,ab,kw OR (Yemen):ti,ab,kw OR (India):ti,ab,kw OR (Philippines):ti,ab,kw OR (Zambia):ti,ab,kw OR
(Indonesia):ti,ab,kw OR (Samoa):ti,ab,kw OR (Kenya):ti,ab,kw OR (Sao Tome and Principe):ti,ab,kw OR (developing
countries):ti,ab,kw OR (Africa):ti,ab,kw OR (African):ti,ab,kw OR (low income):ti,ab,kw OR (middle income):ti,ab,kw
OR (LMIC):ti,ab,kw OR (low and middle income):ti,ab,kw OR (worldwide):ti,ab,kw OR (resource-limited
settings):ti,ab,kw OR (low resource settings):ti,ab,kw OR (poor countries):ti,ab,kw OR (malaria):ti,ab,kw OR
(cholera):ti,ab,kw OR (leptospirosis)

Annexe 6 : Caractéristiques des études incluses

Study number ¹	Date - Author	Country	Setting	Level of recruitment	Study design	Sample size (on antibiotics ; control)	Follow-up period
Study population	Children						
1	2018 Keenan JD	L, LM – Malawi, Niger, Tanzania	Rural	Community	RCT	323 302 p-y (164658 ; 158644)	2 years
1	2018 Porco JD	/	/	/	/	/	/
1	2019 West SK	L - Tanzania	/	/	/	738 (360 ; 378)	/
1	2020 Bloch ME	/	/	/	/	1029 (504 ; 525)	/
1	2019 Keenan JD	L - Niger	/	/	/	69317p-y (36760 ; 32557)	3 years
1	2019 Doan T	/	/	/	/	300 (150 ; 150)	2 years
1	2019 Doan T	/	/	/	/	/	/
1	2020 Arzika MA	/	/	/	/	1058	/
1	2020 Arzika MA	/	/	/	/	315 (202 ; 113)	/
2	2018 Oldenburg CE	L – Burkina Faso	Rural	Community	RCT	248 (93 ; 155)	5 days
2	2019 Oldenburg CE	/	/	/	/	124 (93 ; 31)	/
2	2018 Sié A	/	/	/	/	248 (93 ; 155)	1 month
3	2017 Powis KM	UM – Botswana	Rural/urban	Secondary	RCT	218 (105 ; 113)	18 months
4	2008 Dubray C	LM - Sudan	Semi-urban	Primary	RCT	460 (460 ; 0)	2 weeks
5	2016 Isanaka S	L – Niger	Rural	Primary	RCT	2399 (1199 ; 1200)	3 months
6	2016 Berkley J	LM – Kenya	Urban	Secondary	RCT	1781 (888 ; 1091)	1 year
7	2013 Trehan I	L - Malawi	Rural/urban	Primary	RCT	2874 (1915 ; 959)	12 weeks
8	2010 Trehan I	L - Malawi	Rural	Primary	Cohort	2453 (498 ; 1955)	12 weeks
9	2008 Gill CJ	LM – Zambia	Urban	Secondary	Cohort	260 (132;128)	1 years
10	2011 Everett DB	L – Malawi	Urban	Tertiary	Cross-sectional	99 741 (99741 ; 0)	10 years
11	2016 Ewing AC	L - Uganda, Zimbabwe	Urban	Tertiary	RCT	758 (376;382)	3.5-5 years
11	2014 Bwakura-Dangarembizi M	/	/	/	/	760 (384;360)	108 weeks
12	2019 Chandramohan D	L - Burkina Faso, Mali	Rural	Primary	RCT	19578	4 years
13	2019 Brodie D	UM - South Africa	Urban	Tertiary	RCT	1220 (611 / 608)	12 months
14	2020 D'Souza WA	UM - South Africa	Urban	Tertiary	RCT	63 (34 / 29)	12 months
Study population	Pregnant womenn						
15	2016 Unger HW	LM1- Papua New Guinea	Rural	Primary	RCT	2094 (1053 ; 1041)	6 weeks
15	2015 Unger HW	/	/	/	/	2 021 (1013 ; 1008)	/
15	2015 Unger HW	/	/	/	/	854 (418 ; 436)	/
16	2009 Broek VD	L2- Malawi	Rural/urban	Primary	RCT	2 297 (1149 ; 1148)	22 weeks

¹ Article numbers are similar when data are from the same study

■ Same study

L – Low-income countries

LM – Lower-middle income countries

UM – Upper-middle income countries

RCT – Randomized Controlled Trial

/ - Information similar to that presented above

17	2014 Grace JC	L - Bangladesh	urban	Primary	Cohort	600 (48 ; 552)	3 weeks
18	2010 Mari L	L - Malawi	Rural	Primary	RCT	1320 (443 ; 877)	22 weeks
18	2013 Mari L	/	/	/	/	/	/
18	2019 Lotta H	/	/	/	/	/	60 months
19	2016 Oluwalana C	L- Gambia	Semi-urban	Primary	RCT	829 (414 ; 415)	8 weeks
19	2016 Roca A						
19	2018 Roca A					465 (226 ; 239)	12 months
20	2012 Schrag SJ	UM3 - South Africa	Urban	Tertiary	Cohort	8011 (837 ; 7174)	30 days
21	2014 Nabhan AF	LM - Egypt	Urban	Tertiary	RCT	1640 (820 ; 820)	14 days
22	2015 Fanzhen H	UM - China	Urban	Tertiary	RCT	414 (202 ; 212)	42 days
23	2009 Aboud S	L, LM - Malawi, Zambia, Tanzania	Urban	Secondary	RCT	1829 (917 ; 912)	15 months
23	2009 Kafulafula G	/	/	/	/	2413 (1214 ; 1199)	1 week
24	2008 Sebitloane HM	UM – South Africa	Urban	Tertiary	RCT	424 (213 ; 211)	2 weeks
25	2011 Nunn AJ	LM - Zambia	Urban	Tertiary	RCT	355 (180 ; 175)	1 year
Study population	Other						
26	2011 Everett DB	L – Malawi	Urban	Tertiary	Cross-sectional	99 741 (99741 ; 0)	10 years
27	2005 Mermin J	L – Uganda	Rural	Primary	Cohort	1611 p-y (366, 1245)	22 months
27	2004 Mermin J	/	/	/	/	/	/
28	2010 Hoffmann CJ	UM – South Africa	Rural/Urban	Community	Cohort	10751 p-y (7508 ; 6589)	9 months
29	2010 Walker AS	L – Uganda	Urban	Secondary	RCT	14 214 p-y (8128 ; 6086)	5 years
30	2016 Egwuatu CC	LM – Nigeria	Urban	Primary	Cross-sectional	200 (200 ; 0)	1 year
31	2008 Morpeth SC	L – Tanzania	Urban	Primary	Cohort	181 (74 ; 107)	24 weeks
32	2016 Polvak CS	LM – Kenya	Urban	Primary	RCT	500 (250 ; 250)	1 year
33	2018 Anywaine Z	L - Uganda	Urban	Tertiary	RCT	2018 (1089, 1091)	3 years
34	2015 Mitja O	LM - Papua New Guinea	Rural	Community	Cohort	16092 (13490; 2602)	12 months
34	2018 Mitja O	/	/	/	/	/	42 months
35	2006 Noeske J	LM – Cameroon	Urban	Community	Cross-sectional	163 429 (163 429 ; 0)	8 months
36	2018 Coldiron ME	L - Niger	Rural	Community	RCT	71308 (45798 ; 25510)	3 months

¹ Article numbers are similar when data are from the same study

■ Same study

L – Low-income countries

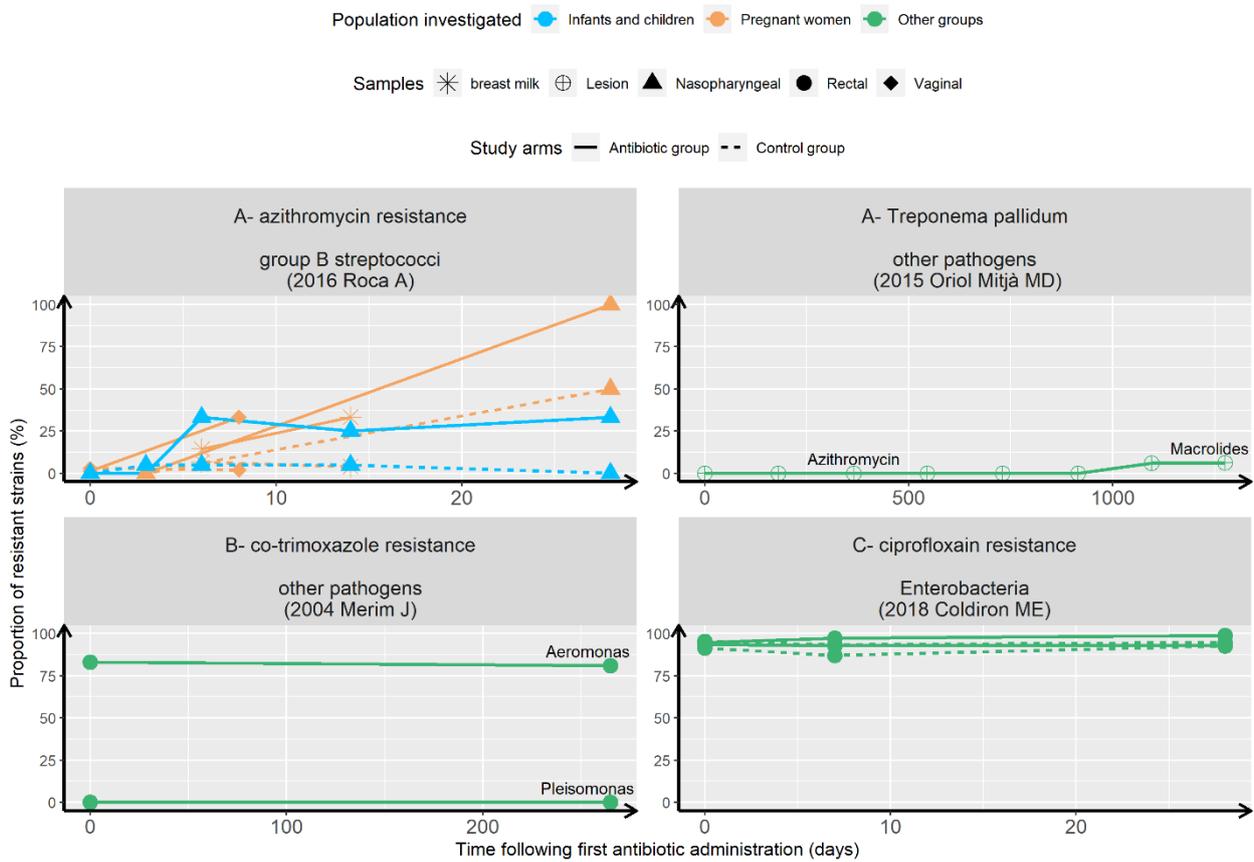
LM – Lower-middle income countries

UM – Upper-middle income countries

RCT – Randomized Controlled Trial

/ - Information similar to that presented above

Annexe 7 : Autres évaluations longitudinale de la résistance aux antibiotiques après administration massive ou systématique d'antibiotiques



Legends: 1A – Resistance over time after azitromycin administration, 1B-Resistance over time after co-trimocazole administration, 1C-Resistance over time after ciprofloxacin administration

Titre : Mortalité périnatale et morbidité post-hospitalière, données d'une cohorte pédiatrique internationale

Mots clés : enfants, pays à revenu faible et modéré, mortalité, infection, cohorte, antibiotique

Résumé: Les enfants de moins de 5 ans sont une population vulnérable en terme de mortalité et de morbidité infectieuse dans les pays à revenu faible et modéré (PRFM). Cependant, l'incidence de ces événements ainsi que leurs facteurs de risque sont encore mal connus. Les objectifs de cette thèse étaient de mieux documenter la morbi-mortalité chez les enfants dans les PRFM, ainsi que de discuter des interventions qui pourraient permettre de prévenir ces événements. Ce travail s'appuyait sur les données de la cohorte mère-enfant communautaire et internationale BIRDY mise en place au Cambodge, à Madagascar et au Sénégal. L'accouchement et la première semaine de vie ont été identifiés comme les périodes les plus à risque de décès. Les causes les plus fréquentes de mortalité néonatale étaient les complications à l'accouchement, la prématurité et les infections. De plus, 16% des enfants avec un événement sérieux de santé initial présentaient une infection ultérieure dans les trois mois, majoritairement une infection respiratoire basse. Ce résultat suggère l'importance de suivre et renforcer la surveillance de ces enfants les plus vulnérables. De plus, nous avons également montré que les enfants hospitalisés présentaient un risque deux fois plus élevé d'infection respiratoire basse ultérieure par rapport à des enfants traités en centre de santé primaire, à symptômes et gravité égaux. Ces travaux ont pour la première fois mis en évidence l'existence d'un syndrome

post-hospitalier chez les enfants en PRFM, défini comme une période de vulnérabilité physiologique due à l'hospitalisation. Une intervention pour prévenir la mortalité en communauté ou en post-hospitalier est l'administration massive ou systématique d'antibiotique chez les enfants en PRFM. Grâce à une revue systématique de la littérature, toutes les études évaluant ce type d'administration en PRFM ont été identifiées. Ces interventions toucheraient un large éventail de populations mais les conséquences en terme de résistance aux antibiotiques n'avaient été évalué que de 40% des études incluses. Nos résultats suggèrent que ces interventions pourraient favoriser l'augmentation du niveau global de résistance, notamment après administration de co-trimoxazole et d'azithromycine. Malgré l'importante diminution de la mortalité des enfants de moins de 5 ans depuis les années 2000, cette thèse souligne les défis importants à relever pour améliorer la santé des enfants dans les PRFM. Des pistes d'améliorations concerneraient notamment l'amélioration des conditions à l'accouchement, la prévention et la prise en charge des infections, l'orientation dans un parcours de soins adapté et la surveillance de la résistance aux antibiotiques.

Title : Perinatal mortality and morbidity post-discharge, data from an international pediatric cohort

Keywords : children, low- and middle-income countries, mortality, infection, cohort, antibiotic

Children under five years of age are a vulnerable population in terms of mortality and infectious morbidity in low- and middle-income countries (LMICs). However, the incidence of these events and their associated risk factors are still poorly documented. The goals of this thesis were to document the incidence and causes of mortality and infectious morbidity among children in LMICs, and to discuss interventions that could prevent these adverse events. This work was based on data from a community-based mother and child cohort from Cambodia, Madagascar, and Senegal. Delivery and the first week of life were the periods associated with the greatest risk of neonatal mortality. The most common causes of neonatal mortality were complications at delivery, prematurity, and infections. Among children with an initial severe health event, 16% had a subsequent infection within three months, mainly a lower respiratory infection, highlighting a need for close follow-up of at-risk children. We also showed that hospitalized children were twice as likely to have a subsequent lower respiratory infection as

children treated in primary health care centers, whatever the symptoms and severity at admission. For the first time, this work suggests the existence of a post-hospital syndrome in children in LMICs, defined as a period of physiological vulnerability due to hospitalization. Mass or systematic antibiotic administration can be implemented as a means to prevent community or post-hospital mortality. Through a systematic review, all studies investigating this type of administration in LMICs were identified. These interventions were found to target a wide range of vulnerable populations. While only 40% of included studies investigated antibiotic resistance, our results suggest that these interventions may increase the overall level of resistance, especially after co-trimoxazole or azithromycin administration. This thesis highlights the need for improved delivery conditions and neonatal infection prevention, appropriate care pathways, and close surveillance of antibiotic resistance. Despite advances made since the 2000s, considerable progress remains to be made to improve children health in LMICs.