



**HAL**  
open science

**Mise en place d'un programme de gestion antibiotique  
et de la résistance bactérienne dans un pays à faible  
revenu. Présentation des premières données  
clinico-biologiques du projet TSARA à Madagascar :  
une étude observationnelle longitudinale, prospective  
multicentrique**

Mathieu Raad

► **To cite this version:**

Mathieu Raad. Mise en place d'un programme de gestion antibiotique et de la résistance bactérienne dans un pays à faible revenu. Présentation des premières données clinico-biologiques du projet TSARA à Madagascar : une étude observationnelle longitudinale, prospective multicentrique. Chirurgie. 2020. dumas-03579121

**HAL Id: dumas-03579121**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03579121v1>**

Submitted on 17 Feb 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.

Mise en place d'un programme de gestion antibiotique et de la  
résistance bactérienne dans un pays à faible revenu.

Présentation des premières données clinico-biologiques du projet  
TSARA à Madagascar : une étude observationnelle longitudinale,  
prospective multicentrique.

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
des Antilles et soutenue publiquement à l'Université Claude Bernard à LYON  
Examinée par les Enseignants des deux Facultés

Le 29 mai 2020

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Mr RAAD Mathieu

Examineurs de la thèse:

Pr CHASSARD Dominique

Pr CARLES Michel

Pr SZTARK François

Pr RANDRIA Many

Dr RASKINE Laurent

Président de jury, PU-PH Université Lyon 1

PU-PH Université des Antilles

PU-PH Université de Bordeaux

Professeur en Infectiologie Université d'Antananarivo

Directeur de thèse

Docteur en biologie Fondation Mérieux

**Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
<b>Pascal BLANCHET</b>	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
<b>André-Pierre UZEL</b>	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
<b>Pierre COUPPIE</b>	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
<b>Thierry DAVID</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
<b>Suzy DUFLO</b>	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
<b>Eustase JANKY</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
<b>François ROQUES</b>	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean ROUDIE</b>	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b>	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
<b>André CABIE</b>	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
<b>Philippe CABRE</b>	<b>Neurologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
<b>Raymond CESAIRE</b>	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
<b>Maryvonne DUEYMES-BODENES</b>	<b>Immunologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
<b>Annie LANNUZEL</b>	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
<b>Louis JEHEL</b>	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44

<b>Mathieu NACHER</b>	<b>Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b>	<b>Parasitologie et Infectiologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Vincent MOLINIE</b>	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
<b>Philippe KADHEL</b>	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
<b>Michel DEBANDT</b>	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
<b>Karim FARID</b>	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
<b>Mehdi MEJDOUBI</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
<b>Rémi NEVIERE</b>	<b>Physiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christian SAINTE-ROSE</b>	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Sébastien BREUREC</b>	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
<b>Félix DJOSSOU</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
<b>Nicolas VENISSAC</b>	<b>Chirurgie thoracique et cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Moustapha DRAMÉ</b>	<b>Épidémiologie, Économie de la Santé</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christophe DELIGNY</b>	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
<b>Narcisse ELENGA</b>	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
<b>Nadège CORDEL</b>	<b>Dermatologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Harold MERLE</b>	<b>Ophthalmologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Pierre-Marie ROGER</b>	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Maturin TABUE TEGUO</b>	<b>Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

<b>CORDEL-WATTIER Nadège</b>	<b>Dermato-vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

<b>Professeur de Médecine Générale</b>	
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b>	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
<b>Franciane GANE-TROPLENT</b>	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

<b>Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers</b>	
<b>Jocelyn INAMO</b>	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM CEPHISE</b>	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b>	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
<b>Moana GELU-SIMEON</b>	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Véronique BACCINI</b>	<b>Hématologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Clarisse JOACHIM-CONTARET</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

<b>Maître de Conférence des Universités de Médecine Générale</b>	
<b>Philippe CARRERE</b>	<b>Médecine générale</b>

<b><u>Maître de Conférence Associé de Médecine Générale</u></b>	
<b>Franck MASSE</b>	<b>Médecine générale</b>
<b>KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT</b>	<b>Médecine générale</b>

## **Remerciements aux membres de mon jury:** (Mt25a14-30)

**Au Professeur Chassard :** responsable du DES, vous m'avez accueilli à Lyon puis dans votre service. Votre bienveillance et votre disponibilité pour vos internes sont des exemples pour nous, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

**Au Professeur Carles :** vos engagements dans l'université des Antilles comme au CHU pour la santé des antillais sont reconnus par tous ceux qui vous ont côtoyés. Soyez en remercié.

**Au Professeur Sztark :** à vos cotés, plusieurs générations d'Anesthésistes Réanimateurs malgaches sont venues se former et partagent désormais leurs compétences et savoirs à leur tour. Votre modèle de compagnonnage et de transmission des connaissances nous inspire.

**Au Professeur Randria Mamy :** avec votre équipe, vous avez toujours soutenu ce projet. Dans un contexte parfois difficile, soyez remercié de votre implication pour chacun de vos patients, comme pour vos collègues et vos jeunes étudiants.

**Au Docteur Raskine :** merci de m'avoir aidé à canaliser un enthousiasme parfois « détonant », merci de ta confiance qui a permis une grande autonomie supervisée. A tes cotés, j'ai beaucoup appris en savoir, savoir faire et savoir être.

## **Remerciements :**

**A Coralie :** je mesure chaque jour la chance que j'ai de t'avoir à mes cotés. Comme épouse, comme amie, comme maman de nos enfants... Je t'aime et je t'admire en tant que femme, en tant que médecin, en tant que mère. Merci pour tout ma chérie.

**A mes parents :** soutien depuis toujours, vous êtes aujourd'hui encore aux cotés des 3. Les sacrifices personnels et professionnels nous ont assurément permis de nous établir chacun, heureux dans son domaine. Pour tout cela et ce que vous continuez à faire chaque jour, merci à vous.

**A Vincent :** notre engagement ne diffère que par des modalités souvent bien complémentaires. Je suis heureux et fier de t'avoir à mes cotés.

**A Nicolas :** ta débrouillardise, ta pugnacité malgré les difficultés forcent l'admiration. Tu n'imagines pas à quel point je suis heureux et fier de ce que tu construis.

**A ma famille :** « on ne bâtit pas sa maison sur du sable ». Soyez assurés que je mesure à quel point notre environnement familial stable est le roc de ce que nous continuons de construire ensemble.

**A ma belle famille :** merci pour nos discussions toujours intéressantes et nos points de vue souvent complémentaires. En plus des petits enfants, je suis heureux de partager ces moments avec vous !

**A Yoann et Benoit :** quel plaisir depuis plus de 10 ans de nous voir nous construire ensemble, professionnellement, mais aussi en tant qu'hommes. Vous qui m'avez présenté Coralie

puis avez accepté d'être nos témoins de mariage... Vous deux qui me supportez dans tous les sens du terme... dans des différences aussi diamétrales que complémentaires mais toujours avec beaucoup d'affection.

**A Mélanie :** compagnon de délire et d'audace, d'initiatives hasardeuses parfois fructueuses, d'humour aussi décalé que spontané et partagé... Maniaques bipolaires en inversion de phase se compensant mutuellement... Tic § Tac

**A Elise, Thomas et Camille :** mes hypos, à qui je souhaite d'être aussi épanouis dans leur vie professionnelle que j'ai la chance de l'être ! Merci d'avoir pris soin de moi depuis la P1 !

**A Coralie, Sandra, Sandrine :** les plus anciennes de mes amies. Avec qui on s'est défini adolescents dans les valeurs qui allaient forger nos parcours professionnels respectifs.

**A toute l'équipe de la Fondation Mérieux d'Antananarivo et de Lyon :** je suis sincèrement très fier de travailler avec chacun de vous. Soyez remerciés à la fois pour le professionnalisme mais aussi pour le cœur avec lequel vous vous engagez dans vos actions.

**A François Xavier et Marine :** depuis notre premier coup de fil il y a 4 ans, tu m'as fait confiance pour ce projet. Votre abnégation et votre implication personnelle comme en couple force l'admiration à tout point de vue.

**A Christelle :** qui a su se mettre à mon niveau pour m'accompagner dans les interprétations biostatistiques (et on sait qu'il a fallu démarrer bas). J'admire ta patience, ton pragmatisme et ta volonté sincère d'accompagner les cliniciens. Moi le premier, je t'en remercie.

**A Alain, Rehana et leurs enfants :** plus que la découverte de la valeur de l'engagement associatif, vous êtes pour nous un exemple de modèle familial de cohésion autour d'un projet commun.

**A tous mes amis Santards :** Sonya, Solène, Sarah, Riant, Nils, Elodie, Stéphanie, Edouard: baptisés d'une même promotion et toujours Carabins Rouges dans nos cœurs, nous honorons les mêmes valeurs.

*« Mari transve mare, pro patria et humanitate, hominibus semper prodesse »*

**A tous mes assistants et chefs de clinique :** avec vous j'échange et j'apprends au quotidien mon métier d'anesthésiste réanimateur. Vous constituez le Panthéon de modèles du jeune sénior que j'aspire à devenir prochainement.

Cette thèse, c'est tout le contraire d'une fin ! C'est le début d'une vie professionnelle en feu d'artifice : explosif et de mille couleurs ! Je remercie tous ceux avec qui j'ai le plaisir de m'engager chaque jour. Chacun à sa façon selon nos talents propres, nous nous impliquons pour défendre les valeurs qui nous sont communes.





## Tables des Matières :

I.	LEXIQUE :	3
II.	ARTICLE ORIGINAL :	4
III.	AUTEURS :	5
	Auteurs :	5
	Affiliations Institutionnelles :	5
IV.	RESUME :	5
V.	CONTEXTE :	7
VI.	INTRODUCTION :	7
VII.	MATERIEL ET METHODE :	9
	Type d'étude, population, période et lieu de l'étude :	9
	Collecte des données et analyse statistique :	9
	Définitions :	10
	Financement et éthique :	11
VIII.	RESULTATS :	12
	Population étudiée :	12
	Résistance et nosocomialité :	14
	Antibiothérapies probabilistes :	14
	Données microbiologiques :	15
	Sensibilité et résistance microbiologique :	17
	Résistances croisées des Entérobactéries Résistantes aux C3G :	17
	Déterminants d'acquisition de BMR :	18
IX.	DISCUSSION :	20
	Eléments du contexte sanitaire malgache :	20
	Forces méthodologiques de l'étude TSARA :	20
	Limites de l'étude TSARA :	21
	Critères qualités de laboratoire :	21
	Principaux Résultats :	22
	Evolution des prescriptions d'antibiothérapies :	22
	Evolution temporelle des résistances bactériennes à Madagascar :	22
	Comparabilité extrinsèque avec la France :	23
	Initiation selon le processus de Mendelson :	23
	Intégration de TSARA au projet GRAM de l'université d'Oxford :	24
	Automatisation du mode de collecte :	24
	Envergure nationale de l'étude et résolution spatiale :	24
	Dernière étape du processus de Mendelson :	26

Le conseil à distance en antibiothérapie : .....	27
Aspect financier et ouverture à l'international: .....	27
X. CONCLUSION.....	28
XI. PERSPECTIVES :.....	28
XII. BIBLIOGRAPHIE :.....	29
XIII. ANNEXES :.....	33

## I. LEXIQUE :

Terme :	Définition :
ABRI	<i>Acinetobacter baumannii</i> Résistants à l'Imipénème
BLSE	Béta Lactamase à Spectre Etendu
BMR	Bactérie Multi Résistante
C3G	Céphalosporine de 3ème Génération
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHUMET	CHU Mère Enfant de Tsaralalana
CICM	Centre d'Inféctiologie Charles Mérieux
ECBC	Examen Cyto Bactériologique des Crachats
ECBU	Examen Cyto Bactériologique Urinaire
ERC	Entérobactérie Résistante aux Carbapénèmes
ERC3G	Entérobactérie Résistante aux C3G
ERG	<i>Enterococcus faecium</i> Résistants aux Glycopeptides
GBD	Global Burden Disease
GLASS	Global Antimicrobial resistance Surveillance System
GRAM	Global Research on Antimicrobial Resistance
HJRA	Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona
HJRB	Hôpital Joseph Raseta Befelatanana
MDR	Multi Drug Resistant
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PL	Ponction Lombar
RAM	Résistante aux Anti Microbiens
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistant à la Mériciline
TSARA	Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques

**II. ARTICLE ORIGINAL :**

**Mise en place d'un programme de gestion antibiotique et de la résistance bactérienne dans un pays à faible revenu.**

**Présentation des premières données clinico-biologiques du projet TSARA à Madagascar : une étude observationnelle longitudinale, prospective multicentrique.**

### III. AUTEURS :

Auteurs :M Raad<sup>1</sup>, M Raberahona<sup>2</sup>,S Rasoanandrasana <sup>3</sup>,C Elias <sup>5,6</sup>, D Totonizy <sup>3</sup>, M Solihi <sup>4</sup>, E Rakotomijoro <sup>3</sup>,L Raskine<sup>1</sup>et J Randria <sup>2</sup>

#### Affiliations Institutionnelles :

- 1) Direction du Diagnostic et des Systèmes de Santé, Fondation Mérieux, Lyon, France
- 2) Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo,USFR Maladies Infectieuses, Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, CHU d'Antananarivo, Madagascar
- 3) Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, CHU Antananarivo, Madagascar
- 4) Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, CHU Antananarivo, Madagascar
- 5) Service d'Hygiène, Épidémiologie, Infectiovigilance et Prévention, Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon, France.
- 6) Équipe Épidémiologie et Santé Internationale, Laboratoire des Pathogènes Émergents - Fondation Mérieux, Centre International de Recherche en Infectiologie, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1111, Centre National de la Recherche Scientifique Unité Mixte de Recherche 5308, École Nationale Supérieure de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

Auteur Correspondant : Mathieu Raad, Fondation Mérieux, 17 rue du Bourgelat, 69002 Lyon, [raad.mathieu@hotmail.com](mailto:raad.mathieu@hotmail.com), Tél : 00 33.6.07.48.91.39 Fax : 00 33.4 72 40 79 50

Mots clés : antimicrobial resistance, drug-resistant infection, global public health, bacterial resistance, Madagascar, antibiotic stewardship, low and middle income countries

### IV. RESUME :

Contexte : Entre 2006 et 2018 à Madagascar, le ministère de la santé malgache et la Fondation Mérieux ont accompagné la réhabilitation de 9 laboratoires de Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), la formation de praticiens infectiologues et biologistes ainsi que la création d'un centre d'infectiologie. En 2018, le projet Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques (TSARA) débute l'inclusion des données biologiques, cliniques et des prescriptions antibiotiques des patients de 3 CHU de la capitale. Dès 2019, le projet TSARA intègre le protocole GRAM (Global Research on Antimicrobial Resistance) de l'université d'Oxford.

Objectif: Mise en place d'un suivi en temps réel de l'écologie bactérienne et de la prescription antibiotique basée sur les données clinico-biologiques dans un pays faible revenu.

Méthode: Une étude multicentrique observationnelle prospective a été conduite entre le 1<sup>er</sup> Avril et le 30 Octobre 2018 dans 3 CHU de Antananarivo à Madagascar. Tous les patients ayant un prélèvement bactérien positifs ont été inclus dans l'étude. Des données socio-démographiques, cliniques et microbiologiques ont été recueillies par des interrogatoires face-à-face ainsi que par analyse des dossiers médicaux.

Résultats: L'intégralité des prélèvements positifs, soit 541 bactéries, étaient incluses sur la période d'étude. Plus de la moitié des patients (52,2%) étaient sous bi-antibiothérapie probabiliste dont 18,2% de carbapénèmes. Le taux d'infections nosocomiales était de 40,9%. Les infections étaient dues à des bactéries à Gram négatif dans 59,5% des cas dont 81% d'entérobactéries. Les résistances étaient de 87,7% pour les aminopénicillines, 59,0% pour les Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> Génération (C3G), de 3,4% pour les carbapénèmes et de 4,2% pour la colistine. 40% des *Acinetobacter Baumannii* étaient Résistants à l'Imipénème (ABRI). 11,5% des *Staphylococcus Aureus* étaient Résistants à la Méricilline (SARM) et 18,2% des *Enterococcus faecium* Résistaient aux Glycopeptides (ERG). 33,2% des Bactéries sont considérées Multi Résistantes (BMR). Le sexe masculin, l'antibiothérapie probabiliste par carbapénèmes et aminosides étaient significativement déterminants dans l'acquisition de BMR. La majorité des bactéries résistantes aux C3G présentaient une résistance croisée aux quinolones et aux aminosides, 25% étaient résistantes à la colistine. Au final, l'antibiothérapie probabiliste mise en place par le clinicien était suffisante chez 67,4% des patients, et dans 57,9% des cas, une désescalade antibiotique était possible.

Conclusion: Le pourcentage de résistances comme le recours à des antibiothérapies larges sont très répandus à Madagascar. Une action d'éducation du praticien et des soignants à l'usage raisonné des antibiotiques ainsi qu'à l'hygiène hospitalière doit être menée afin d'optimiser la prescription d'antibiotiques ainsi que la prévalence d'infections nosocomiales.

Perspectives: Grâce à son système d'acquisition de données connectées, TSARA permettra une surveillance épidémiologique continue, l'actualisation des recommandations locales et du conseil à distance spécialisé en infectiologie. Ce projet sera exportable à d'autres pays à ressources limitées car la connaissance des écologies bactériennes locales est primordiale pour guider les recommandations d'antibiothérapies probabilistes.

## V. CONTEXTE :

Au niveau international, la Résistance aux Anti Microbiens (RAM) est une priorité de l'Organisation Mondiale de la Santé(1). Elle préconise la mise en place de politiques de gestion antibiotique locale (2) (3) (4) . Ces politiques sont très complexes à initier mais particulièrement importantes dans les pays à revenus faibles et intermédiaires (4). Madagascar reflète bien la situation de ces pays étant le 4<sup>ème</sup> pays le plus pauvre au monde.

Engagée depuis 1967 dans la lutte contre les maladies infectieuses, la Fondation Mérieux possède une expertise dans la réhabilitation, la gestion et le contrôle qualité des laboratoires ainsi que dans la formation initiale et continue des praticiens qui y exercent.

En 2006 un accord de coopération est signé entre le ministère de la Santé Malgache et la Fondation Mérieux (5). Le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) est inauguré en 2006 à Antananarivo. Entre 2007 et 2016, 9 laboratoires sont également réhabilités. En 2015, le réseau de laboratoires malgache ainsi créé intègre le système mondial de surveillance aux antimicrobiens GLobal Antimicrobial resistance Surveillance System (GLASS) (5).

En 2017, des internes malgaches (2 biologistes médicaux et 1 infectiologue) ont bénéficié d'un échange et de formations en France. Cette même année, le Pr Randria, expert local de la gestion des antimicrobiens, Professeur titulaire en Infectiologie et Président de la Société de Pathologie Infectieuse de Madagascar, coordonne la rédaction du premier Guide d'Antibiothérapie spécifique à Madagascar (6). Ce guide est aujourd'hui partagé largement aux étudiants en médecine de dernière année.

Après l'établissement de ces pré-requis, en avril 2018 nous avons commencé la mise en place du projet TSARA. TSARA est un outil complet de monitoring et de surveillance biologique, clinique et de prescription antibiotique sous la forme d'une étude observationnelle prospective multicentrique.

## VI. INTRODUCTION :

Le traitement classique d'une infection bactérienne comprend :

- 1) La réalisation des prélèvements biologiques nécessaires avant tout traitement antibiotique. Une antibiothérapie probabiliste est ensuite initiée selon des

recommandations adaptées à la nature de l'infection mais aussi à l'écologie bactérienne locale.

- 2) Environ 24 heures après le prélèvement initial, une première adaptation de l'antibiothérapie peut être envisagée selon l'identification du germe à la culture.
- 3) 48 heures après le prélèvement initial, la délivrance de l'antibiogramme par le laboratoire permet l'adaptation définitive de l'antibiothérapie aux résistances identifiées de la bactérie.

Dans les pays à faible revenu comme Madagascar, les limitations techniques ou financières ne permettent pas de réaliser une confirmation de la sensibilité bactérienne en cas d'infection (7) (8). Dans ces conditions, il n'est pas possible d'effectuer une antibiothérapie ciblée et le traitement reste uniquement probabiliste dans 90% des cas (6,9).

Or, Madagascar présente une forte incidence de BMR en portage en communauté dans la population générale (7) (10) comme dans les infections hospitalières : 23,3% de Béta Lactamase à Spectre Étendu (BLSE) (9). A Antananarivo la capitale, la prévalence de BLSE est parmi les plus fortes au monde avec 18,5% de population porteuse (10) (11) (8). Cette résistance est croisée avec d'autres familles d'antibiotiques comme les aminosides, les quinolones ou les sulfamides (12).

Pour traiter une infection, les antibiothérapies probabilistes doivent prendre en compte cette écologie. Dans le but de couvrir une éventuelle BMR, les praticiens emploient des thérapies larges spectres, comme les carbapénèmes (10) (12). L'emploi de ces molécules de derniers recours augmente les coûts de traitement et crée de nouvelles résistances (13) (14) (15). Cela complique encore la prescription d'une antibiothérapie adaptée et l'utilisation excessive et inappropriée de ces antibiothérapies à large spectre est associée à des facteurs de mauvais pronostic, tel le décès, pour les patients hospitalisés (16) (17) (18).

Evaluer fréquemment l'écologie bactérienne locale est donc indispensable (8) pour mettre à jour régulièrement des recommandations nationales (19), former les prescripteurs et éditer des recommandations d'antibiothérapies probabilistes adaptées comme celles de la Société de Pathologie Infectieuse de Madagascar (16).

La dernière étude épidémiologique a été réalisée en 2009 (9). Nous avons donc mis en place à Madagascar en 2018 le projet Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques (TSARA).

L'objectif était la mise en place d'un suivi en temps réel de l'écologie bactérienne et de la prescription antibiotique au service de la mise à jour des recommandations nationales d'antibiothérapies probabilistes malgaches (13) (6). Nous présentons ici l'instauration puis les premiers résultats disponibles de TSARA (période 1er avril au 30 octobre 2018).

## VII. MATERIEL ET METHODE

### Type d'étude, population, période et lieu de l'étude :

a) Type d'étude : TSARA est une étude observationnelle prospective, longitudinale et multicentrique.

b) Lieu de l'étude : l'étude se déroulait à Madagascar, dans les 3 CHU de la capitale Antananarivo : l'Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (HJRA), l'Hôpital Joseph Raseta Befelatanana (HJRB) et le CHU Mère Enfant de Tsaralalana (CHUMET).

c) Population : Patient admis dans l'un des 3 CHU d'Antananarivo

Critère inclusion : étaient inclus tous les patients ayant un prélèvement bactérien positif au laboratoire de l'un des 3 CHU participant.

Critère exclusion : étaient exclus les patients ne souhaitant pas participer à l'étude TSARA ou décidant de retirer leur consentement.

d) Période: avril à octobre 2018.

### Collecte des données et analyse statistique :

a) Mode de collecte des données : les données étaient collectées à partir de 2 questionnaires: le premier microbiologique au laboratoire et le deuxième clinique au lit du patient (documents 1 et 2 en annexe).

1) Quotidiennement, les médecins enquêteurs collectaient au laboratoire de leur CHU, les données bactériologiques des prélèvements rendus positifs.



2) Les médecins se rendaient ensuite dans les services afin de collecter les données cliniques et les prescriptions antibiotiques probabilistes réalisées. Le recueil de donnée se faisait par des interrogatoires cliniques en face à face ainsi que par consultation du dossier médical.

Les résultats des examens bactériologiques prescrits étaient apportés et présentés directement au médecin responsable du traitement du patient. L'antibiogramme était ainsi délivré directement au médecin prescripteur le jour même de sa publication par le laboratoire. Cela permettait d'adapter au mieux la prescription d'antimicrobiens.

b) Enquêteurs : les enquêteurs étaient des internes malgaches volontaires après accord de leur chef de service et directeur d'établissement.

c) Analyse statistique : Une analyse descriptive des données a été effectuée, complétée par une analyse univariée. La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par le test de  $\chi^2$  ou le test exact de Fischer, et des variables continues par un test de Student ou Mann-Whitney. Une analyse univariée a été réalisée pour identifier les déterminants d'acquisition de BMR dans notre cohorte. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme statistiquement significative. L'analyse a été conduite via le logiciel STATA 14.0®.

#### Définitions :

a) Résistance aux céphalosporines : Les laboratoires malgaches ne pouvaient pas distinguer par biologie moléculaire une BLSE d'une céphalosporinase déreprimée. Cela n'ayant pas d'implication pour le clinicien, nous avons décidé de les regrouper sous le terme d'Entérobactérie Résistante aux Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> Génération (ER C3G).

b) Résistance aux carbapénèmes : de la même façon, ne pouvant caractériser par biologie moléculaire une Entérobactérie Productrice de Carbapénémase, le terme Entérobactérie Résistante aux Carbapénèmes (ERC) était employé.

c) *Pseudomonas aeruginosa* : selon Magiorakos (20), *Pseudomonas aeruginosa* était qualifié de Multi Drug Resistant (MDR) en cas non sensibilité à au moins un agent de trois classes d'antibiotiques différentes.

d) Définitions selon Magiorakos (20) : une BMR était définie comme résistante à 3 classes d'antibiotiques ou plus. Les BMR incluait donc les ER C3G, les ERC, les ABRI, les *Pseudomonas aeruginosa* MDR ou résistants aux carbapénèmes, les *Staphylococcus aureus* Résistant à la Métiline (SARM) ainsi que les *Enterococcus faecium* Résistants aux Glycopeptides (ERG).

e) Nosocomial: une infection était considérée comme nosocomiale si le délai entre l'admission hospitalière et le prélèvement microbiologique était supérieur à 48 heures.

f) Comorbidité : toute pathologie chronique nécessitant un traitement médical était considéré comme comorbidité (e.g le diabète, l'hypertension artérielle ou l'épilepsie).

g) Référentiels : les antibiogrammes étaient réalisés sur gélose, interprétés selon les références EUCAST.

#### Financement et éthique :

a) Financement : l'établissement de laboratoires hospitaliers fonctionnels et financièrement autonomes a été soutenue par la Fondation Mérieux, tout comme l'instigation de l'étude TSARA. Comme dans les autres pays à faibles revenus, les patients payaient l'intégralité des frais inhérents à leur prélèvement biologique. Strictement observationnelle, l'étude TSARA n'entraînait aucun surcoût.

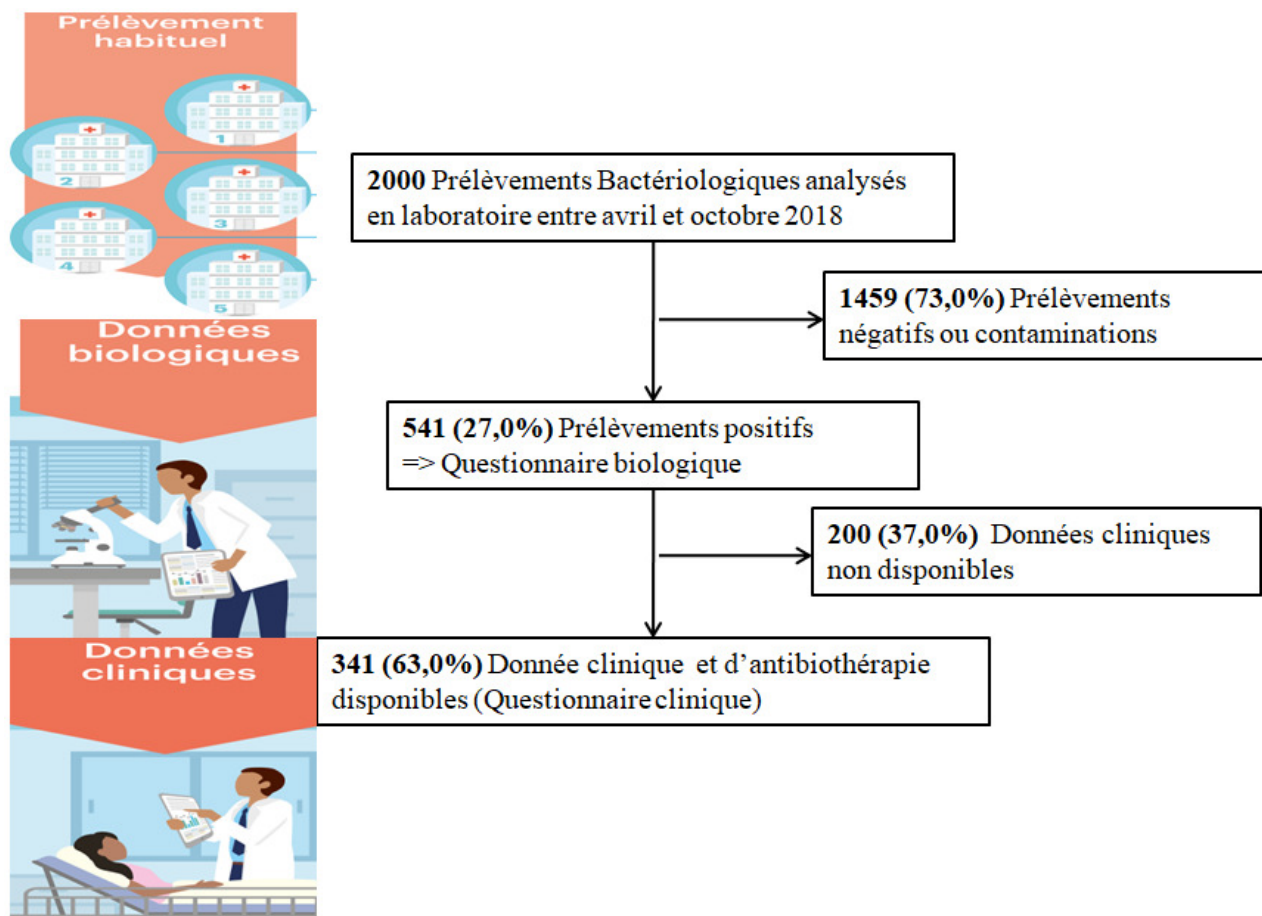
b) Comité d'éthique : Le protocole de TSARA a été validé par le comité national d'éthique Malgache (autorisation n° 122MSANP/SG/AGMED/CERBM). Chaque patient était anonymisé par un code d'identification unique propre à l'étude, une fois le consentement des patients acquis.

## VIII. RESULTATS

### Population étudiée :

Entre avril et octobre 2018, 2000 prélèvements ont été réalisés dans les 3 CHU participant à l'étude TSARA (HJRA, HJRB et CHUMET). Le CHUMET, CHU pédiatrique de la ville, incluait uniquement des enfants. Parmi ces prélèvements, 541 (27,0%) ont été positifs et ont été inclus. Pour 341 patients (63,0%), les données cliniques et de prescriptions antibiotiques ont pu être recueillies (figure 1).

La figure 2 présente la description de la population étudiée ainsi que les caractéristiques d'hospitalisations et d'antibiothérapies probabilistes initiales instaurées. Ces données cliniques étaient disponibles pour 341 patients. Parmi l'ensemble des patients, 221 (61,9%) étaient des hommes, avec un âge médian de 16 ans. Dans leurs antécédents, 265 (81,9%) ne présentaient aucune comorbidité, 73 (22,8%) avaient été hospitalisés dans les 6 derniers mois et 138 (43,1%) avaient pris des antibiotiques. Le niveau social était reflété par le ratio moyen de personnes / pièce au domicile de 2,4. En moyenne, les patients étaient 5 par chambres d'hôpital (figure 2).



**Figure 1.** Flow chart de l'étude

<b>Age médian, IQR (années)</b>	<b>n=330 patients</b>
	16[0.54-45]
≤ 25 ans	187(56.7%)
26-45 ans	61(18.5%)
46-65 ans	66(20.0%)
>65 ans	16(4.9%)
<b>Sexe</b>	<b>n=341 patients</b>
Homme	221 (61,9%)
Femme	113 (33,1%)
Sex Ratio H/F	1,96
<b>Niveau social habitat</b>	<b>n=215 patients</b>
Ratio moyen personne/pièce	2,4 ± 1,1
<b>Comorbidité:</b>	<b>n=324 patients</b>
Non	265(81,8%)
Oui	59 (18,2%)
<b>Lieu de Vie:</b>	<b>n=313 patients</b>
Urbain	269 (85,9%)
Rural	44 (14,1%)
<b>Antécédent d'hospitalisation dans les 6 derniers mois (si âge&gt;6mois)</b>	<b>n=320 patients</b>
Oui	73 (22,8%)
Non	247 (77,2%)
<b>Antécédent d'antibiotiques dans les 6 derniers mois (si âge&gt;6mois)</b>	<b>n=320 patients</b>
Oui	138 (43,1%)
Non	182 (56,9%)
<b>Provenance du patient:</b>	<b>n=320 patients</b>
domicile	174 (54,4%)
unité de soins	146 (45,6%)
<b>Nombre moyen de lits dans la chambre d'hôpital</b>	<b>n=304 patients</b>
	5,0 ± 3,0
<b>Infection</b>	<b>n=291 patients</b>
Communautaire	172 (59,1%)
Nosocomiale	119 (40,9%)
<b>Nombre d'Antibiotiques prescrits :</b>	<b>n=320 patients</b>
0	22 (6,9%)
1	105 (32,8%)
2	167 (52,2%)
3 ou plus	26 (8,1%)
<b>Type d'antibiothérapie probabiliste initiale</b>	<b>n=341 patients</b>
Carbapénème	62 (18,2%)
Blactamine (dont pénicilline et céphalosporine)	252 (73,9%)
Quinolone	23 (6,7%)
Imidazolé	92 (27,0%)
Macrolide	16 (4,7%)
Aminoside	81 (23,8%)
<b>Antibiothérapie</b>	<b>n=326 patients</b>
Suffisante	220 (67,4%)
Désescalade possible	189(57,9%)

**Figure 2.** Tableau de la population étudiée (n=341 patients), des caractéristiques d'hospitalisation et des antibiothérapies probabilistes. IQR : intervalle interquartile.

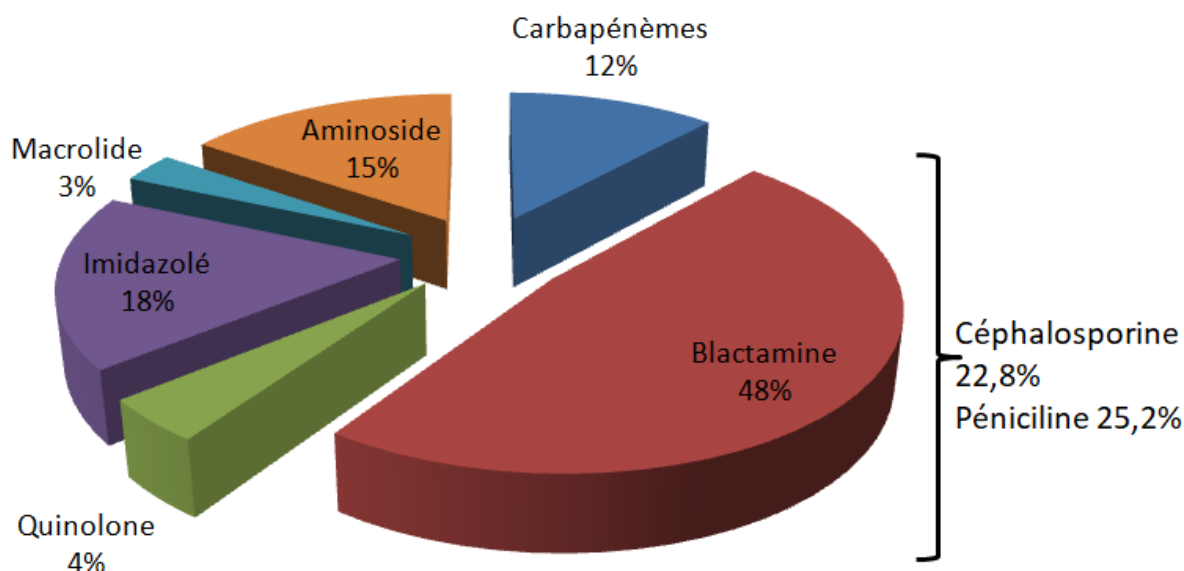
### Résistance et nosocomialité :

Le caractère nosocomial ou communautaire était disponible pour 291 sur 341 patients (85%): 172 (59,1%) communautaires et 119 (40,9%) nosocomiaux (figure 2). Sans association significative, il ressortait certaines tendances : 67 (53,8%) entérobactéries résistantes aux aminopénicillines étaient communautaires, tout comme 33 (41,6%) entérobactéries résistantes aux C3G et 6 (75%) des entérobactéries résistantes aux carbapénèmes. Parmi les BMR, 40 (43,0%) étaient de nature communautaire.

### Antibiothérapies probabilistes :

Plus de la moitié des patients, 167 (52,2%) étaient mis sous bi-antibiothérapie probabiliste. L'antibiothérapie initiée en probabiliste couvrait le germe finalement identifié au prélèvement biologique dans 220 (67,4%) des cas et la désescalade antibiotique était possible chez 189 (57,9%) patients (figure 2).

La figure 3 présente sous forme de diagramme en secteur les différentes familles et sous familles d'antibiotiques prescrits en probabiliste. Les  $\beta$ lactamines représentaient près de la moitié des antibiotiques prescrits en probabiliste (48%) repartis entre les pénicillines 25,2% et les céphalosporines 22,8%. Les carbapénèmes représentaient 12% des antibiotiques prescrits en probabiliste (figure 3).



**Figure 3.** Diagramme en secteur des familles et sous familles d'antibiotiques utilisés en probabiliste.

Bactérie	Hémoculture (n=120)	ECBC (n=105)	ECBU (n=110)	PL (n=20)	Liquide pleural (n=28)	Pus (n=146)	Autre (n=12)	Total (n=541)
<b>Gram négatif</b>	<b>66 (55,0%)</b>	<b>73 (69,5%)</b>	<b>83 (75,4%)</b>	<b>12 (60,0%)</b>	<b>14 (50,0%)</b>	<b>70 (47,9%)</b>	<b>4 (33,3%)</b>	<b>322 (59,5%)</b>
<b>Enterobacteriaceae</b>	63 (95,5%)	39 (53,4%)	79 (95,2%)	10 (83,3%)	7 (50,0%)	59 (84,3%)	4 (100,0%)	261 (81,0%)
<i>Citrobacter spp</i>	0	3 (4,1%)	0	0	2 (14,3%)	2 (2,9%)	0	7 (2,2%)
<i>Escherichia coli</i>	8 (12,1%)	8 (11,0%)	59 (71,1%)	1 (8,3%)	2 (14,3%)	16 (22,9%)	4 (100,0%)	98 (30,4%)
<i>Enterobacter spp</i>	20 (30,3%)	8 (11,0%)	5 (6,0%)	4 (33,3%)	0	9 (12,9%)	0	46 (14,3%)
<i>Hafnia alvei</i>	0	2 (2,7%)	1 (1,2%)	0	0	2 (2,9%)	0	5 (1,6%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (7,6%)	2 (2,7%)	0	0	0	0	0	7 (2,2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (13,6%)	12 (16,4%)	6 (7,2%)	1 (8,3%)	2 (14,3%)	14 (20,0%)	0	44 (13,7%)
<i>Protéus mirabilis</i>	2 (3,0%)	1 (1,4%)	2 (2,4%)	1 (8,3%)	1 (7,1%)	8 (11,4%)	0	15 (4,7%)
<i>Providencia alcalifaciens</i>	1 (1,5%)	0	0	2 (16,7%)	0	1 (1,4%)	0	4 (1,2%)
<i>Serratia Spp</i>	5 (7,6%)	3 (4,1%)	1 (1,2%)	0	0	7 (10,0%)	0	16 (5,0%)
<b>Pseudomonas spp</b>	2 (3,0%)	13 (17,8%)	2 (2,4%)	0	6 (42,9%)	4 (5,7%)	0	27 (8,4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1,5%)	10 (13,7%)	2 (2,4%)	0	4 (28,6%)	3 (4,3%)	0	20 (6,2%)
<b>Acinetobacter spp</b>	1 (1,5%)	15 (20,5%)	2 (2,4%)	0	1 (7,1%)	6 (8,6%)	0	28 (8,7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	6 (8,2%)	1 (1,2%)	0	1 (7,1%)	2 (2,9%)	0	10 (3,1%)
<b>Stenotrophomonas spp</b>	0	4 (5,4%)	0	0	0	1 (1,4%)	0	5 (1,6%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	3 (4,1%)	0	0	0	1 (1,4%)	0	4 (1,2%)
<b>Autre Gram Négatif</b>	0	2 (2,7%)	0	2 (16,7%)	0	0	0	4 (1,2%)
<b>Gram positif</b>	<b>54 (45,0%)</b>	<b>32 (30,5%)</b>	<b>27 (24,6%)</b>	<b>8 (40,0%)</b>	<b>14 (50,0%)</b>	<b>76 (52,1%)</b>	<b>8 (66,7%)</b>	<b>219 (40,5%)</b>
<b>Staphylococcus spp</b>	40 (74,0%)	16 (50,0%)	7 (25,9%)	3 (37,5%)	7 (50,0%)	62 (81,6%)	3 (37,5%)	138 (63,0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (20,4%)	10 (31,3%)	4 (14,8%)	2 (25,0%)	3 (21,4%)	55 (72,4%)	2 (25,0%)	87 (39,7%)
<i>Staphylococcus CN</i>	26 (48,1%)	5 (15,6%)	1 (3,7%)	1 (12,5%)	4 (28,5%)	7 (9,2%)	1 (12,5%)	45 (20,5%)
<b>Streptococcus spp</b>	8 (14,8%)	13 (40,6%)	3 (11,1%)	4 (50,0%)	6 (42,9%)	3 (3,9%)	5 (62,5%)	42 (19,2%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1,9%)	0	2 (7,4%)	2 (25,0%)	0	0	0	5 (2,3%)
<b>Enterococcus Spp</b>	5 (9,3%)	3 (9,4%)	17 (63,0%)	0	1 (7,1%)	11 (14,5%)	0	37 (16,9%)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (1,9%)	0	6 (22,2%)	0	0	4 (5,3%)	0	11 (5,0%)
<b>Autre Gram Positif</b>	1 (1,9%)	0	0	1 (12,5%)	0	0	0	2 (0,9%)

**Figure 4.** Tableau de distribution des micro-organismes par type de prélèvement (n=541). Examen Cyto-Bactériologique des Crachats (ECBC); Examen Cyto-Bactériologique Urinaire (ECBU); Ponction Lombaire (PL)

#### Données microbiologiques :

La figure 4 présente la distribution des bactéries identifiées en fonction du type de prélèvement. Les données microbiologiques étaient disponibles pour 541 prélèvements. La majorité était des bactéries gram

négatif 322 (59,5%). Parmi elles, 261 (82,0%) étaient des entérobactéries. Près d'un tiers des entérobactéries étaient des *Escherichia coli* 98 (30,4%). Parmi les Gram positif, la bactérie la plus fréquente était le *Staphylococcus aureus* 87 (39,7%).

Les 4 types de prélèvements positifs les plus fréquents étaient par ordre décroissant 146 (26,9%) prélèvements de pus, 120 (22,2%) hémocultures, 110 (20,3%) Examens Cyto-Bactériologiques Urinaires (ECBU) et 105 (19,4%) Examens Cyto-Bactériologiques des Crachats (figure 4).

<b>Gram négatif</b>	<b>322 (59,5%)</b>
<b>Entérobactéries</b>	261 (81%)
Entérobactérie résistante aux aminopénicillines	229 (87,7%)
Entérobactérie résistante aux C3G	154 (59,0%)
Entérobactérie résistante aux Carbapénèmes	9 (3,4%)
Entérobactérie résistante à la Colistine	11 (4,2%)
Proportion d' <i>Escherichia coli</i> résistante aux C3G	39 (39,8%)
Proportion d' <i>Enterobacter spp</i> résistant aux C3G	44 (95,6%)
Proportion de <i>Klebsiella pneumoniae</i> résistante aux C3G	38 (86,4%)
<b>Acinetobacter spp</b>	28(8,7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i> résistant à l'imipènème (ABRI)	4 (40,0%)
<b>Pseudomonas spp</b>	27 (8,4%)
<i>Pseudomonas</i> résistant à l'imipènème	0
<i>Pseudomonas</i> Multi Drug Resistant	1/20 (5,0%)
<b>Gram positif</b>	<b>219 (40,5%)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)	10 (11,5%)
<i>Enterococcus faecium</i> résistant aux glycopeptides (ERG)	2 (18,2%)
<b>Total Bactérie Multi Résistante</b>	<b>180/541 (33,3%)</b>

**Figure 5.** Tableau des sensibilités microbiologiques des prélèvements effectués. Céphalosporine de 3<sup>ème</sup> Génération (C3G).

Sensibilité et résistance microbiologique :

La figure 5 présente la sensibilité microbiologique des prélèvements effectués. La majorité des entérobactéries, 229 (87,7%) étaient résistantes aux aminopénicillines et 154 (59%) résistantes aux Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> Génération. Seules 9 entérobactéries (3,4%) étaient résistantes aux carbapénèmes mais 11 (4,2%) résistaient à la colistine. Par ailleurs, 40% des *Acinetobacter baumannii* étaient des ABRI. Le taux de SARM restait relativement faible à 11,5% et les ERG à 18,2%. Au total, 180 (33,2%) bactéries étaient considérées BMR. (figure 5).

Antibiotique	ERC3G	ERC3G	ERC3G	ERC3G
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<b>Amoxicilline</b>	23 (100%)	23 (100%)	16 (100 %)	1 (100%)
<b>Ticarcilline</b>	0	0	0	0
<b>Ceftazidime</b>	30 (83,3%)	27 (96,4%)	12 (80,0%)	1 (100%)
<b>Gentamicine</b>	24 (80,0%)	29 (93,6%)	9 (75,0%)	0
<b>Tobramycine</b>	19 (67,9%)	24 (82,8%)	14 (77,8%)	0
<b>Imipeneme</b>	0	0	1 (4,8%)	0
<b>Amikacine</b>	3 (7,7%)	0	1 (4,6%)	0
<b>Acide Nalidixique</b>	16 (76,2%)	15 (62,5%)	8 (66,0%)	0
<b>Ciprofloxacine</b>	30 (76,9%)	25 (71,4%)	15 (75,0%)	0
<b>Ofloxacine</b>	6 (75,0%)	3 (50,0%)	2 (40,0%)	0
<b>Cotrimoxazole</b>	21 (100%)	18 (94,7%)	10 (90,9%)	0
<b>Colistine</b>	5 (25,0%)	5 (22,7%)	0	0

**Figure 6 :** Tableau des résistances croisées des principales Entérobactéries Résistantes aux C3G (ERC3G)

Résistances croisées des Entérobactéries Résistantes aux C3G :

La figure 6 présente les résistances croisées des principales entérobactéries résistantes aux C3G avec les autres classes antibiotiques. L'intégralité des principales ERC3G étaient résistantes aux aminopénicillines. Les taux de résistance à la gentamicine variaient entre 75,0% pour les *Enterobacter spp* et 93,6% pour les *Klebsiella pneumoniae*. Entre 50 et 76,9% des principales résistaient aux fluoroguinolones. Par ailleurs, 22,7% des *Klebsiella*



*pneumoniae* et 25,0% des *Escherichia coli* résistants aux C3G étaient également insensibles à la colistine (figure 6).

#### Déterminants d'acquisition de BMR :

Une analyse univariée a été effectuée afin de déterminer les facteurs d'acquisition de BMR chez les patients de l'HJRA. Les résultats en sont présentés figure 7. L'acquisition de BMR était significativement plus importante chez les hommes ( $p=0,042$ ) que chez les femmes. De même, les patients ayant reçu en probabiliste une antibiothérapie par carbapénèmes ( $p=0,003$ ) ou par aminosides ( $p=0,009$ ) apparaissaient comme déterminants de la sélection de BMR (figure 7).

Il existait une tendance non statistiquement significative, liée à la présence de BMR pour la présence de comorbidités ( $p=0,103$ ), le lieu de vie urbain ( $p=0,168$ ), le statut de réanimation du service ( $p=0,105$ ) ou l'utilisation en probabiliste de quinolones ( $p=0,130$ ) (figure 7).

<b>Caractéristique testée</b>	<b>BMR - (n=79)</b>	<b>BMR + (n=65)</b>	<b>p</b>
<b>Age</b>			0,593
≤ 25 ans	27 (34.2%)	16 (24.6%)	
26-45 ans	23 (29.1%)	22 (33.9%)	
46-65 ans	23 (29.1%)	23 (35.4%)	
> 65 ans	6 (7.6%)	4 (6.2%)	
<b>Sexe</b>			0,042*
Homme	54 (68.5%)	54 (83.1%)	
Femme	25 (31.5%)	11 (16.9%)	
<b>Présence de comorbidités:</b>	13 (16.5%)	18 (27.7%)	0,103
<b>Lieu de Vie</b>			0,168
Antananarivo	56 (70.9%)	54 (83.1%)	
Rural	14 (17.7%)	5 (7.7%)	
Inconnu	9 (11.4%)	6 (9.2%)	
<b>Antécédent d'hospitalisation dans les 6 derniers mois</b>	16 (20.3%)	18 (27.7%)	0,296
<b>Antécédent d'antibiotiques dans les 6 derniers mois</b>	33 (41.8%)	30 (46.2%)	0,598
<b>Perfusion</b>	78 (98.7%)	63 (96.9%)	0,589
<b>Sondage urinaire</b>	41 (51.9%)	36 (55.4%)	0,676
<b>Cathéter veineux central (CVC)</b>	7 (8.9%)	7 (10.8%)	0,7
<b>Intubation</b>	33 (41.8%)	34 (52.3%)	0,207
<b>Service de réanimation</b>			0,105
<b>Nombre de lits dans la chambre d'hôpital</b>	4,71	4,34	0,518
<b>Antibiothérapie au moment du questionnaire</b>			0,616
0	4 (5.1%)	2 (3.2%)	
1	14 (17.9%)	14 (22.2%)	
2	55 (70.5%)	40 (63.5%)	
3	5 (6.4%)	7 (11.1%)	
<b>Type d'antibiothérapie probabiliste</b>			
Carbapénème	17 (21.5%)	29 (44.6%)	0,003*
Blactamine (dont pénicilline et C3G)	65 (82.3%)	51 (78.5%)	0,565
Quinolone	5 (6.3%)	9 (13.9%)	0,13
Macrolide	3 (3.8%)	1 (1.5%)	0,627
Aminoside	15 (18.9%)	25 (38.5%)	0,009*

**Figure 7.** Analyse univariée des facteurs d'acquisition de BMR n=144. \* correspond au seuil de significativité p<0,05

## **IX. DISCUSSION**

### Éléments du contexte sanitaire malgache :

Dans les pays à faibles revenus, les patients payent l'intégralité du coût de leurs soins. A Madagascar plus particulièrement, aucune avance de frais n'est effectuée par l'hôpital. Les patients se fournissent eux même en médicaments à la pharmacie centrale hospitalière ou en officine, et financent leurs analyses biologiques au laboratoire avant leurs réalisations. Le salaire des praticiens médicaux et paramédicaux est néanmoins pris en charge par l'hôpital.

La dispensation médicamenteuse, et plus particulièrement d'antibiotiques, est un acte réservé aux pharmacies et exclusivement sur ordonnance médicale. La consommation d'antibiotiques reste cependant encore largement non régulée, en dehors de tout circuit de prescription. Le marché parallèle y est très développé, et il est courant de voir des médicaments en vente libre sur les marchés par des commerçants non formés (annexe 3). En centre de santé de base (dispensaires non médicalisés), les infirmières sont autonomisées dans la prescription et la délivrance de médicaments. Elles disposent d'armoires à pharmacie classées par syndromes cliniques (e.g « fièvre », « diarrhée », « toux » en annexe 4). Cela entraîne une surconsommation et un mésusage des antibiotiques.

En cas de prescription médicale, le patient adapte sa durée de traitement à l'évolution subjective de son état de santé et à la capacité de ses moyens financiers. Les antibiothérapies sont fréquemment interrompues avant leur terme et sélectionnent donc les bactéries résistantes.

Dans notre étude, les patients sont en moyenne 5 par chambre d'hôpital. En cas d'identification de BMR sur un prélèvement clinique, il n'est pas possible de réaliser un isolement de ces patients en chambre individuelle. De plus, les précautions complémentaires de type contact (gants non stériles, gel hydro-alcoolique) sont fréquemment indisponibles pour les soignants dans les services.

### Forces méthodologiques de l'étude TSARA :

L'inclusion était exhaustive à tous les patients ayant un prélèvement bactériologique positif indépendamment de leur âge, sexe, comorbidités éventuelles ou diagnostic d'admission. TSARA est la première étude épidémiologique large depuis 10 ans et permet donc la mise à jour des connaissances sur l'écologie et les résistances bactériennes à

Madagascar. Elle contribue à l'adaptation des recommandations nationales, particulièrement importantes dans les pays où les antibiothérapies restent le plus souvent probabilistes.

#### Limites de l'étude TSARA :

Peu de patients se font dépister à Madagascar pour les pathologies chroniques dont la prise en charge, même sous traitement, n'est de toute façon pas curative. Alors que la symptomatologie est frustrante, les traitements sont à prendre à vie et leurs coûts dissuasifs. Cela entraîne un biais de sous-déclaration par défaut de dépistage (e.g hypertension, diabète, VIH). La prévalence de certaines données cliniques telles que les comorbidités peut ainsi être sous-évaluée.

L'étude inclut systématiquement les patients ayant un prélèvement positif au laboratoire de biologie médicale des CHU participant. Elle exclut donc les patients n'ayant pas les moyens financiers de se payer des analyses médicales. La représentativité de la population entière présente donc un biais de sélection selon les moyens financiers. Du fait du coût que cela représente pour les patients, notre population bactérienne étudiée ne peut être exhaustive à l'ensemble des germes responsables des infections dans les hôpitaux participant à l'étude.

Les internes enquêteurs travaillent sur volontariat, sans rémunération spécifique ni temps de travail alloué hors de leur service. Remplir le questionnaire bactériologique est rapide et centralisé pour tous les patients au laboratoire de chaque CHU. Il faut ensuite pour chaque patient se rendre dans le service spécifique pour recueillir les données cliniques. Par défaut de temps, les enquêteurs n'ont pu remplir que 341 questionnaires cliniques sur les 541 bactéries identifiées (63%).

Ces données manquantes et la variabilité de population expliquent la puissance statistique de l'étude et l'impossibilité de mener une analyse multivariée.

#### Critères de qualité de laboratoire :

En partenariat avec la Fondation Mérieux, les biologistes ont bénéficié de formations continues en France, critère de qualité des résultats rendus aux laboratoires. Organisés en réseaux, les laboratoires malgaches bénéficient de contrôles de qualité internes et externes par comparaison croisée d'échantillons standardisés.

### Principaux Résultats

La population étudiée reflète bien la démographie malgache avec dans l'étude TSARA un âge médian très jeune à 16 ans, et 56,7% de la population ayant moins de 25 ans. La forte prévalence d'hommes peut s'expliquer par la fréquence des causes traumatologiques d'hospitalisation, par accident de transport ou par travaux manuels. Prêt de la moitié des infections sont de nature hospitalière (40,9%) ce qui peut s'expliquer par les difficultés d'approvisionnement en matériel d'hygiène et d'asepsie.

Par crainte de l'échec thérapeutique, les cliniciens ont tendance à instaurer des bi voir des tri-antibiothérapies probabilistes (respectivement 52,2 et 8,1% des patients). Ces antibiothérapies larges restent cependant insuffisantes dans 32,6% des cas. Parallèlement, il serait possible de rétrocéder à l'antibiothérapie initiale chez 57,9% des cas. Cela illustre bien la nécessité à Madagascar de formations complémentaires spécifiques à l'infectiologie des praticiens. Il serait idéalement mis en place un service mobile d'infectiologie consultable à distance et centralisé dans le centre de référence des maladies infectieuses à Antananarivo (HJRB).

La surconsommation d'antibiotiques est un levier de la résistance aux antibiotiques : dans notre étude 33,3% des bactéries sont des BMR.

### Evolution des prescriptions d'antibiothérapies :

Les pratiques de prescription d'antibiothérapies probabilistes restent tout à fait stables à un niveau élevé comparées à la précédente évaluation publiée en 2015 (13). A l'HJRB en 2015, 55,3% des patients étaient traités par  $\beta$ lactamines (24,6% par céphalosporines) contre 60% (22,8% par céphalosporines) dans notre étude. Alors que 49,6% de leurs patients étaient sous bi-antibiothérapie ou plus en 2015, ce taux était de 60,3% en 2018.

### Evolution temporelle des résistances bactériennes à Madagascar:

Le pourcentage d'ABRI reste stable à Madagascar avec un taux en 2006 de 44,0% (16), en 2009 de 44,7% (9) et de 40,0% dans notre étude. De même, le taux de SARM était de 13,6% en 2009 versus 11,5% dans TSARA.

Le taux de résistance aux aminopénicillines est de 90,5% en 2009 (9), ce qui est comparable avec notre étude à 87,7%. A l'inverse, alors que seules 23,3% des entérobactéries étaient résistantes aux C3G en 2009, ce taux monte à 59,0% en 2018. La résistance à la

ceftazidim était de 18,9% pour *Escherichia coli* en 2009 versus 40,7% en 2018, 39,1% pour *Klebsiella pneumoniae* en 2009 versus 80,0% en 2018 et 47,5% pour *Enterobacter spp* versus 75,0% en 2018 (9). Il y a probablement eu une majoration d'utilisation des céphalosporines ayant conduit à la sélection massive de BLSE (7,10,12).

Alors qu'aucune entérobactérie n'était résistante aux carbapénèmes en 2009 (9), elles présentaient un taux inquiétant de résistances de 3,4% aux carbapénèmes et de 4,2% pour la colistine en 2018.

#### Comparabilité extrinsèque avec la France :

En établissement hospitalier en France en 2018, 3,7% des antibiotiques prescrits étaient des aminosides et 8,2% des carbapénèmes (21). Sur la même période à Madagascar, ce taux est quatre fois supérieur pour les aminosides (15,4%) et une fois et demie supérieur pour les carbapénèmes (11,8%).

Le taux d'ABRI était de 19,6% en France (21) versus de 40,0% dans notre étude à la même période. Le taux d'ERG était de 5,0% en France (21) versus 18,2% à Madagascar. Inversement, le taux de SARM était plus élevé 26,53% en France (21) qu'à Madagascar (11,5%).

Toutes entérobactéries confondues, les résistances étaient de 22,5% pour les C3G et de 0,65% pour les carbapénèmes (21) en France en 2018. Considérablement plus élevées, les taux de résistance étaient de 59,0% pour les C3G et de 3,4% pour les carbapénèmes dans notre étude. Dans le détail, en France en 2018 18,3% des *Escherichia coli* ; 35,5% des *Klebsiella pneumoniae* et 37,3% des *Enterobacter spp* résistaient aux C3G (21). Par comparaison, dans notre étude Malgache en 2018, 39,8% des *Escherichia coli* ; 86,4% des *Klebsiella pneumoniae* et 95,6% des *Enterobacter spp* résistaient aux C3G.

#### Initiation selon le processus de Mendelson :

Mendelson et Al décrit comment débiter un programme de gestion des antibiotiques dans un hôpital (4). Les pré requis indispensables étaient l'identification d'une « Anti Microbial Stewardship team » menée par des leaders locaux, l'implémentation de moyens techniques et humains de diagnostic(4) permettant l'établissement de recommandations nationales (6). Ce travail complet a été mené de 2006 à 2018 à Madagascar par le ministère de la Santé malgache en partenariat avec la Fondation Mérieux. Sur ces fondements

indispensables, TSARA inaugure en 2018 un réseau national de surveillance prospectif en temps réel de la résistance bactérienne et de prescription antibiotique. La dernière étape du processus de Mendelson consiste au monitoring et à la réévaluation régulière des recommandations et des pratiques. TSARA a donc été poursuivie au-delà de la période initiale de l'étude pour devenir un outil pérenne complet de surveillance et de gestion biologique, clinique et de prescription antibiotique.

#### Intégration de TSARA au projet GRAM de l'université d'Oxford :

Dès 2019, TSARA rejoint le projet international GRAM (22) (23) de l'Université d'Oxford. Le projet GRAM, soutenu par le Fleming Fund, est le projet phare du Groupe Oxford GBD (Global Burden Disease). Il vise à fournir des données complètes et fiables sur la Résistance aux Anti Microbiens dans le monde.

Au niveau international, TSARA permet, via le projet GRAM, de partager les connaissances et d'intégrer les réseaux de surveillances mondiaux des problématiques de résistances et de consommation antibiotique.

Plus de 85% des items recueillis étaient identiques entre les 2 études. L'entrée de TSARA dans le protocole GRAM a permis d'ajouter un questionnaire de suivi du patient jusqu'à sa sortie de l'hôpital ou son décès.

#### Automatisation du mode de collecte :

Depuis 2019, les questionnaires papiers sont remplacés par des tablettes connectées, via le logiciel public et gratuit Epicollect 5 du Big Data Institute de l'Université d'Oxford. Cela a permis une uniformisation complète avec le Protocole GRAM (22) (23), un suivi prospectif en temps réel et une meilleure géolocalisation. Le logiciel convertit ensuite automatiquement les données dans un tableur Excel, en facilitant ainsi l'analyse statistique.

#### Envergure nationale de l'étude et résolution spatiale :

Incluant initialement les 3 CHU de la capitale, le réseau TSARA est aujourd'hui étendu en plus à 2 CHU provinciaux (CHU de Tamatave au nord et de Fianarantsoa au sud). Cette extension nationale augmente donc la validité interne de l'étude et permet une meilleure extrapolation nationale des données. La répartition des CHU est indiquée sur la carte figure 8.

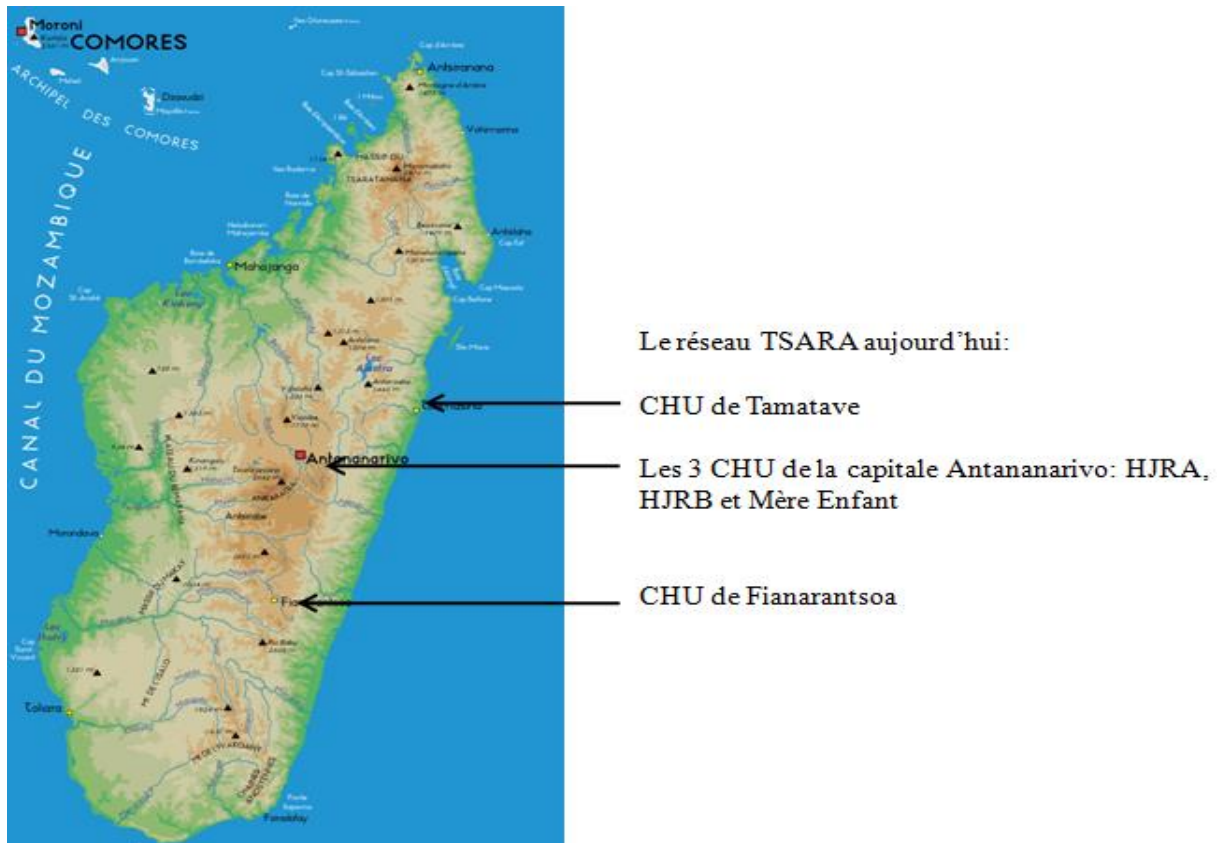


Figure 8. Cartographie de Madagascar et de la répartition des CHU du réseau TSARA

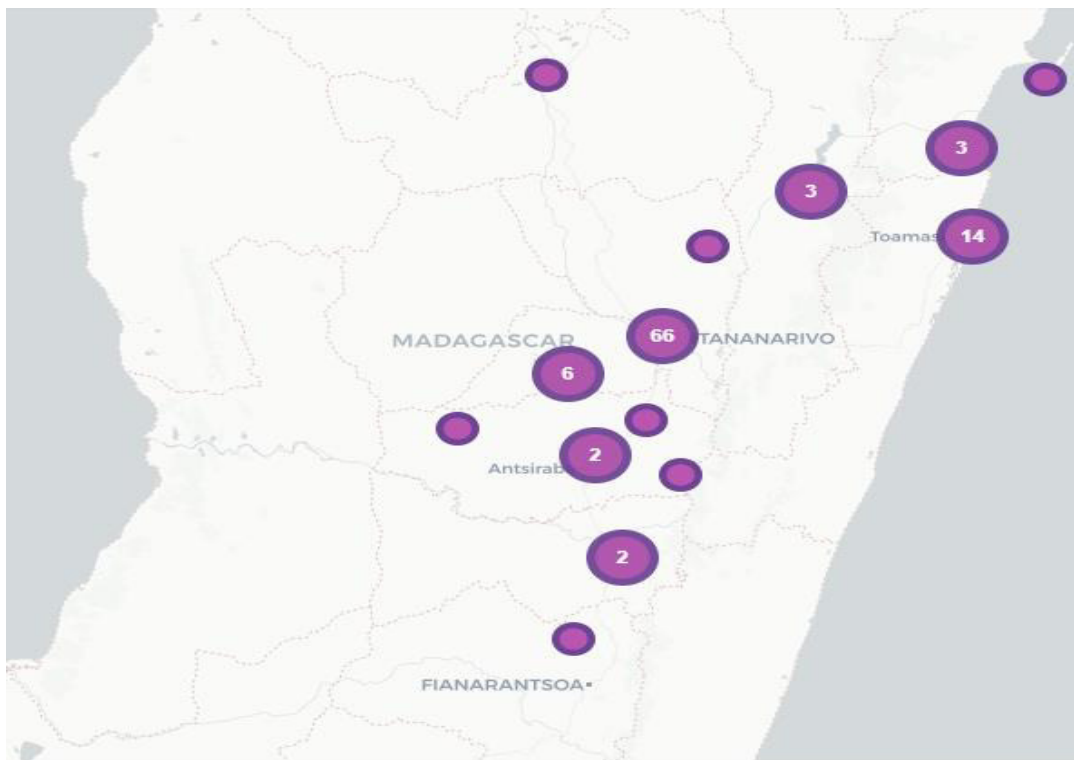


Figure 9. Cartographie connectée de l'étude TSARA sur Epicollect5 permettant une vue nationale des patients inclus dans TSARA.



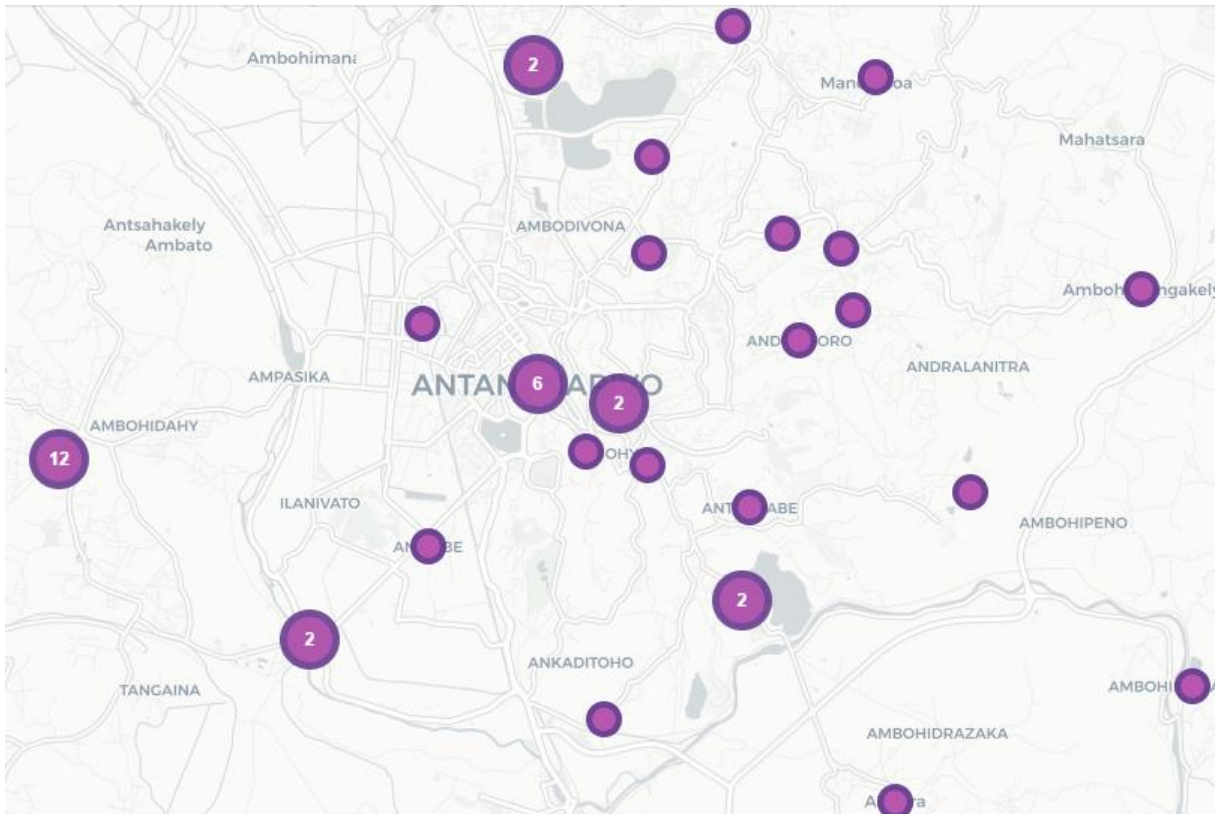


Figure 10. Cartographie connectée de l'étude TSARA sur Epicollect5 permettant une vue focalisée sur Antananarivo des patients inclus dans TSARA.

L'utilisation du logiciel Epicollect5 permet une géolocalisation précise des cas et un suivi en temps réel des foyers infectieux. L'intérêt en suivi épidémiologique est majeur et est illustré figure 9 et 10.

#### Dernière étape du processus de Mendelson :

A partir de juillet 2020, un interne de santé publique malgache analysera les données à mesure de leur collecte. Cela permettra aux sociétés savantes locales d'actualiser régulièrement leurs recommandations d'antibiothérapies mais aussi de suivre l'évolution d'une résistance ou d'une épidémie en temps réel sur le territoire national. L'établissement d'indicateurs de suivi de la résistance comme de la consommation d'antibiotiques permettront la rédaction de rapports impactant les décisions de santé publique nationale et de faire un retour aux prescripteurs et aux équipes cliniciennes (4).

### Le conseil à distance en antibiothérapie :

« La documentation des infections des patients de l'hôpital n'est pas un but en soi. La finalité est l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies infectieuses. Afin que le laboratoire participe activement à l'amélioration du service médical rendu, une collaboration avec les cliniciens, les services d'infectiologie... est nécessaire. » (5).

Madagascar manque actuellement de spécialistes en infectiologie. Le système de collecte par tablettes numériques connectées permet au service de référence de la capitale de prodiguer un conseil adapté en antibiothérapie à distance. Le schéma final et actuel de fonctionnement du réseau TSARA est détaillé dans la figure 11. Grâce à la télémédecine, il s'agit d'un réel saut technologique permettant d'introduire les concepts médicaux les plus novateurs (unités mobiles d'infectiologie) dans un des pays aux plus faibles revenus.

Le réseau TSARA permet ainsi la coordination du trépied de la lutte contre les maladies infectieuses : biologistes, cliniciens et épidémiologistes.

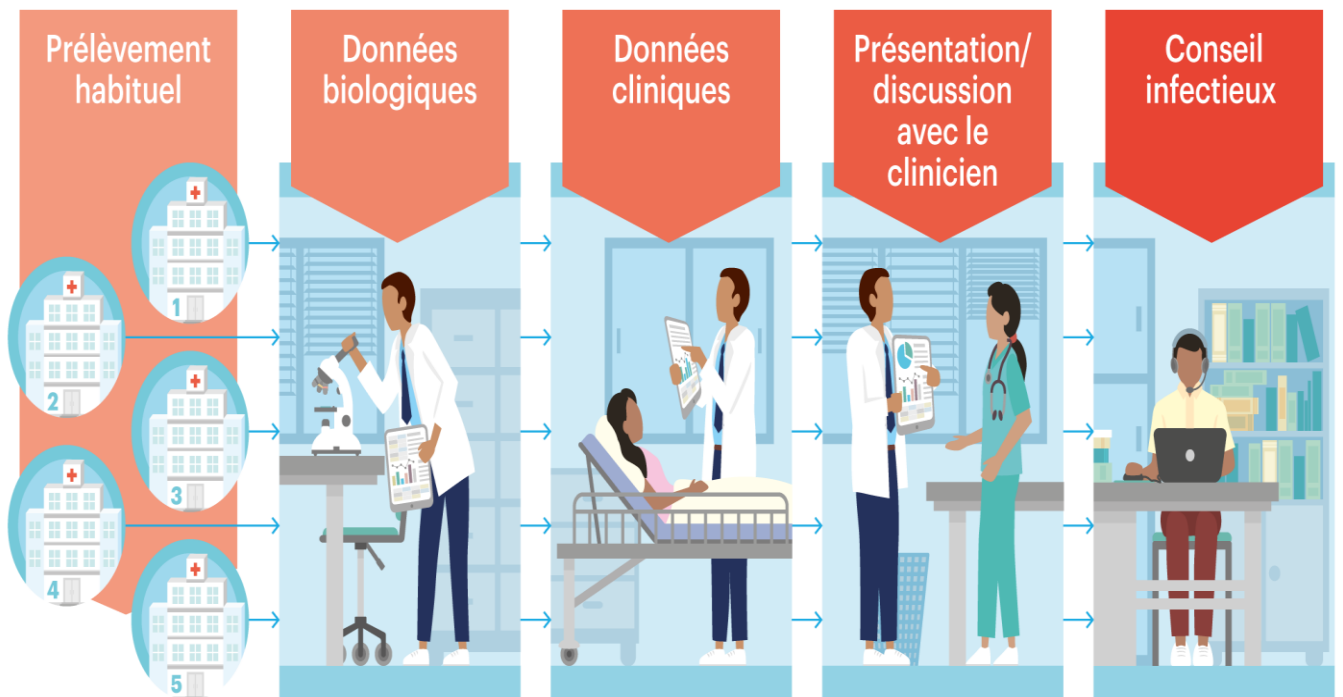


Figure 11. Schéma du fonctionnement actuel de l'étude TSARA

### Aspect financier et ouverture à l'international:

Du fait des salaires pratiqués à Madagascar, le coût de fonctionnement additionnel d'un programme de surveillance comme TSARA revient environ à 550€/mois (595 USD). Cela inclut l'achat de tablettes numériques (200€/tablette), la connexion internet pour chacune

(10€/tablette/mois) ainsi que les salaires des enquêteurs (100€/enquêteur/mois). Ce coût est actuellement supporté conjointement par le projet GRAM et la Fondation Mérieux.

La rémunération des enquêteurs permet une meilleure observance du protocole, une amélioration qualitative et plus exhaustive des données recueillies. Ces informations permettront des analyses plus approfondies et une meilleure puissance statistique des analyses menées. Le coût modéré d'entretien du projet le rend compatible avec les contraintes financières des pays aux plus faibles revenus.

## **X. CONCLUSION**

A Madagascar en 2018, les antibiothérapies probabilistes sont larges et nombreuses. Elles répondent à une épidémiologie bactérienne locale où la prévalence de résistances est parmi les plus élevées au monde.

Le projet TSARA a illustré par son exemple malgache comment démarrer un programme de surveillance antibiotique et de résistance (4) dans un pays à faible ressource.

En plus de permettre une étude épidémiologique, TSARA est un outil pérenne complet national de surveillance et de gestion biologique, clinique et de prescription antibiotique.

Grâce à son système d'acquisition de données connectées, il permettra en continu une surveillance épidémiologique, l'actualisation des recommandations locales et du conseil spécialisé en infectiologie à distance depuis le centre de référence de la capitale.

Incluant actuellement environ 200 bactéries/mois, TSARA permet l'articulation nécessaire entre laboratoire, clinicien et épidémiologiste, tout en favorisant la coopération et en valorisant les compétences locales.

Une action d'éducation du praticien et des soignants à l'usage raisonné des antibiotiques (16) (12) ainsi qu'à l'hygiène hospitalière (9) doit parallèlement être menée afin de diminuer la prévalence d'infections nosocomiales (7).

## **XI. PERSPECTIVES :**

Dans les pays où l'accès au laboratoire est limité, la connaissance de l'écologie locale est primordiale pour guider les recommandations d'antibiothérapies probabilistes. De coût modéré, ce projet sera exportable à d'autres pays à ressources limitées.

**Conflict d'intérêt** : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

**Financement de l'étude** : Fondation Mérieux, Université d'Oxford Projet GRAM

**Comité d'Ethique** : Autorisation N° 122MSANP/SG/AGMED/CERBM

**Remerciements** : Dr François Xavier Babin, Dr Marine Jourdain, Mme Luciana Rakotoarisoa et toute l'équipe de la Fondation Mérieux à Madagascar.

**Accès aux Données** : l'investigateur principal et les responsables scientifiques Pr Mamy et Dr Raskine ont un accès total aux données. Chaque co-investigateur ou investigateur peut soumettre une proposition d'exploitation des données aux responsables scientifiques ou à l'investigateur principal.

## **XII. BIBLIOGRAPHIE :**

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization; 2015.
2. Tebano G, Li G, Beovic B, Bielicki J, Brink A, Enani MA, et al. Essential and forgotten antibiotics: An inventory in low- and middle-income countries. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2019;54(3):273- 82.
3. Budd E, Cramp E, Sharland M, Hand K, Howard P, Wilson P, et al. Adaptation of the WHO Essential Medicines List for national antibiotic stewardship policy in England: being AWaRe. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2019;74(11):3384- 9.
4. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, Pulcini C. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. août 2019 [cité 1 avr 2020]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X19304483>
5. Dudev M. Mise en place et autonomisation d'un laboratoire de bactériologie médicale au sein d'un centre hospitalo-universitaire à Madagascar. Creative commons; 2017.

6. Randria JDD, Raberahona M, Rakotovoao L, Robinson AL. Antibio-guide de la Fondation Mérieux à Madagascar. Société Pathologie Infectieuse de Madagascar.Fondation Mérieux; 2017.
7. Naas T, Cuzon G, Robinson AL, Andrianirina Z, Imbert P, Ratsima E, et al. Neonatal infections with multidrug-resistant ESBL-producing *E. cloacae* and *K. pneumoniae* in Neonatal Units of two different Hospitals in Antananarivo, Madagascar. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2016 [cité 1 avr 2020];16(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1580-5>
8. Randrianirina F, Ratsima EH, Ramparany L, Randremanana R, Rakotonirina HC, Andriamanantena T, et al. Antimicrobial resistance of bacterial enteropathogens isolated from stools in Madagascar. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2014 [cité 1 avr 2020];14(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-104>
9. Randrianirina F, Vaillant L, Ramarokoto CE, Rakotoarijaona A, Andriamanarivo ML, Razafimahandry HC, et al. Antimicrobial resistance in pathogens causing nosocomial infections in surgery and intensive care units of two hospitals in Antananarivo, Madagascar. *J Infect Dev Ctries*. 21 nov 2009;4(02):074- 82.
10. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, Buisson Y, Genel N, et al. Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PloS One*. 2011;6(7):e22738.
11. Micheel V, Hogan B, Rakotoarivelo R, Rakotozandrindrainy R, Razafimanatsoa F, Razafindrabe T, et al. Identification of nasal colonization with  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae in patients, health care workers and students in Madagascar. *Eur J Microbiol Immunol*. mars 2015;5(1):116- 25.
12. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniana ER, Talarmin A, Raobijaona H, Buisson Y, et al. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2010 [cité 1 avr 2020];10(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-204>

13. Randriatsarafara FM, Ralamboson J, Rakotoarivelo R, Raherinandrasana A, Andrianasolo R. Consommation d'antibiotiques au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo : prévalence et défis stratégiques. *Santé Publique*. 2015;27(2):249.
14. McCormick JB. Epidemiology of emerging/re-emerging antimicrobial-resistant bacterial pathogens. *Curr Opin Microbiol*. févr 1998;1(1):125- 9.
15. Borg MA, Camilleri L. Broad-spectrum antibiotic use in Europe: more evidence of cultural influences on prescribing behaviour. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 17 juill 2019 [cité 1 avr 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkz312/5533310>
16. Andriamanantena TS, Ratsima E, Rakotonirina HC, Randrianirina F, Ramparany L, Carod J-F, et al. Dissemination of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in various hospitals of Antananarivo Madagascar. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2010;9(1):17.
17. Chereau F, Herindrainy P, Garin B, Huynh B-T, Randrianirina F, Padget M, et al. Colonization of Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase- and NDM-1-Producing Enterobacteriaceae among Pregnant Women in the Community in a Low-Income Country: a Potential Reservoir for Transmission of Multiresistant Enterobacteriaceae to Neonates. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 2015;59(6):3652- 5.
18. Ranosiarisoa ZN, El Harrif S, Andrianirina AZ, Duron S, Simon-Ghediri M-J, Ramparany L, et al. Epidemiology of Early-onset Bacterial Neonatal Infections in Madagascar: *Pediatr Infect Dis J*. janv 2019;38(1):76- 81.
19. Elias C, Moja L, Mertz D, Loeb M, Forte G, Magrini N. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open*. juill 2017;7(7):e016264.
20. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. mars 2012;18(3):268- 81.
21. Daniau C. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé. *Santé Publique France*; 2018.

22. Schnall J, Rajkhowa A, Ikuta K, Rao P, Moore CE. Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance: limitations and lessons from the GRAM project. *BMC Med* [Internet]. déc 2019 [cité 1 avr 2020];17(1). Disponible sur: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1412-8>
23. Hay SI, Rao PC, Dolecek C, Day NPJ, Stergachis A, Lopez AD, et al. Measuring and mapping the global burden of antimicrobial resistance. *BMC Med* [Internet]. déc 2018 [cité 1 avr 2020];16(1). Disponible sur: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1073-z>
24. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. *JAC-Antimicrob Resist* [Internet]. 1 déc 2019 [cité 1 avr 2020];1(3). Disponible sur: <https://academic.oup.com/jacamr/article/doi/10.1093/jacamr/dlz072/5623027>

**XIII. ANNEXES :**Annexe 1: questionnaire microbiologique:**Infection bactérienne identifiée au laboratoire de l'HJRA d'un patient hospitalisé****1) AU LABORATOIRE :**

Nom : ..... Prénom : ..... Service : .....

Statut : Médecine Chirurgie Réanimation

Date du prélèvement positif : .... / .... / ....

Germe Identifié : .....

Nature du prélèvement : ECBU ECBC hémoculture Ponction Lombarde Pus Coproculture

Autre:

Résistant S/I/R: Amox Pénicilline Pipéracilline Tazobactam

Oxacilline Ampicilline Amox + Ac Clav Imipénem

Cefotaxime Ceftriaxone Cefoxitine Ertapénèm

Cefixime Cefadroxil Ac Nalidixique Colistine

Cefepime Ceftazidime Ciprofloxacine Kanamycine

Vancomycine Ac Fusidique Norfloxacine Vancomycine

Fosfomycine Chloramphénicol Lévofloxacine Rifampicine

Tétracycline Nitrofurantoïne Erythromycine Pristinamycine

Cotrimoxazole Pristinamycine Clindamycine Tobramycine

Bactrim (sulfaméthoxazole) Gentamicine Amikacine



Annexe 2: Questionnaire clinique:**Infection bactérienne identifiée au laboratoire de l'HJRA d'un patient hospitalisé****2) DANS LE SERVICE :**

Patient Sorti du Service avant Recueil : Oui Non

Date De Naissance : .... / .... / .... Sexe : M F Lieu de Vie : Antananarivo Rural

Diabète : oui non Autres Comorbidités : .....

Hospitalisation dans les 6 mois : oui non Et si oui, en : Médecine Chirurgie Réa

Antibiothérapie dans les 6 mois : oui non

Date d'admission dans le service : .... / .... / .....

Provenance du patient : Domicile Urgence Médecine Chirurgie Réanimation

Motif d'entrée : ..... Traumatisme : Oui Non

Catégorie du motif d'entrée : Médical Chirurgie Urgente Chirurgie Programmée

Antibiothérapie à l'admission : .....

Antibiothérapie en cours au moment du questionnaire : .....

Perfusion : Oui Non Date : .... / .... / ....

Sondage urinaire : Oui Non Date : .... / .... / ....

Patient ayant été intubé : Oui Non Date : .... / .... / ....

Voie Veineuse Centrale : Oui Non Date : .... / .... / .... Localisation : .....

Consentement du patient de répondre au questionnaire : Oui Non

Nombre de lit patients dans la chambre d'hôpital : .....

Emploi du chef de famille : .....

Niveau d'études du patient: aucun primaire collège lycée supérieure

Nombre d'habitants dans la maison : ..... Nombre de pièces dans la maison : .....

Annexe 3 : Vente libre de médicaments sur les marchés



Annexe 4 : Prescription protocolisée paramédicale syndromique (« toux », « diarrhée », « fièvre »).





## Table of Contents:

I.	GLOSSARY: .....	3
II.	ORIGINAL ARTICLE: .....	4
III.	AUTHORS: .....	5
	Authors :.....	5
	Institutional affiliations :.....	5
IV.	ABSTRACT:.....	5
V.	BACKGROUND:.....	7
VI.	INTRODUCTION:.....	7
VII.	MATERIALS AND METHODS .....	9
	Type of study, population, time period, and location: .....	9
	Data collection and statistical analysis: .....	9
	Definitions:.....	10
	Funding and ethics: .....	11
VIII.	RESULTS .....	12
	Study Population:.....	12
	Resistance and nosocomiality:.....	14
	Probabilistic antibiotic therapies:.....	14
	Microbiological data:.....	15
	Microbiological sensitivity and resistance:.....	17
	Cross-resistance of C3G-Resistant Enterobacteriaceae:.....	17
	Determinants of MDRB acquisition:.....	18
IX.	DISCUSSION:.....	20
	Elements of the Madagascan health context: .....	20
	Methodological strengths of the TSARA study:.....	20
	Limitations of the TSARA study: .....	21
	Laboratory quality criteria:.....	21
	Key Results:.....	21
	Evolution of antibiotic therapy prescriptions: .....	22
	Temporal evolution of bacterial resistance in Madagascar:.....	22
	Extrinsic comparability with France: .....	23
	Initiation according to the Mendelson process: .....	23
	Integration of TSARA into the University of Oxford's GRAM project:.....	24
	Automation of the collection mode: .....	24
	National scope of the study and spatial resolution:.....	24
	The final step in Mendelson's process:.....	26
	Remote antibiotic therapy advice:.....	26

Financial aspect and international openness:.....	27
X. CONCLUSION.....	28
XI. PERSPECTIVES :.....	28
XII. BIBLIOGRAPHY.....	29
XIII. APPENDICES:.....	33

## I. GLOSSARY:

Term:	Definition:
3GC	Third Generation Cephalosporin
AMR	Antimicrobial Resistance
CBES	Cytobacteriological Examination of Sputum
CHU	Centre Hospitalier Universitaire (University Hospital)
CHUMET	CHU Mère Enfant de Tsaralana (Pediatric University Hospital)
CICM	Centre d'Infectiologie Charles Mérieux
CRE	Carbapenem-resistant enterobacteria
EB C3G-R	C3G-resistant enterobacteria
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase
GBD	Global Burden of Disease
GLASS	Global Antimicrobial Resistance Surveillance System
GRAM	Global Research on Antimicrobial Resistance
GREfm	Glycopeptide-resistant <i>Enterococcus faecium</i>
HJRA	Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona
HJRB	Hôpital Joseph Raseta Befelatanana
IRAB	Imipenem-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>
LP	Lumbar Puncture
MDR	MultiDrug Resistant
MDRB	Multidrug Resistant Bacteria
MRSA	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
TSARA	Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques (Updated Monitoring Technique for Antibiotic Resistance)
UCBE	Urine Cytobacteriological Examination
WHO	World Health Organization

**II. ORIGINAL ARTICLE:**

**Establishing an antibiotic management program and bacterial resistance in a low-income country.**

**Presentation of the first clinical-biological data from the TSARA project in Madagascar: a prospective multicenter longitudinal observational study.**

### III. AUTHORS:

Authors : M Raad<sup>1</sup>, M Raberahona<sup>2</sup>, S Rasoanandrasana<sup>3</sup>, C Elias<sup>5,6</sup>, D Totonizy<sup>3</sup>, M Solihi<sup>4</sup>, E Rakotomijoro<sup>3</sup>, L Raskine<sup>1</sup> et J Randria<sup>2</sup>

#### Institutional affiliations :

- 1) Direction du Diagnostic et des Systèmes de Santé, Fondation Mérieux, Lyon, France
- 2) Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo, USFR Maladies Infectieuses, Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, CHU d'Antananarivo, Madagascar
- 3) Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, CHU Antananarivo, Madagascar
- 4) Hôpital Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianaivalona, CHU Antananarivo, Madagascar
- 5) Service d'Hygiène, Épidémiologie, Infectiovigilance et Prévention, Hospices Civils de Lyon (HCL), Lyon, France.
- 6) Équipe Épidémiologie et Santé Internationale, Laboratoire des Pathogènes Émergents - Fondation Mérieux, Centre International de Recherche en Infectiologie, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U1111, Centre National de la Recherche Scientifique Unité Mixte de Recherche 5308, École Nationale Supérieure de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

Corresponding Author: Mathieu Raad, Mérieux Foundation, 17 rue du Bourgelat, 69002 Lyon, [raad.mathieu@hotmail.com](mailto:raad.mathieu@hotmail.com), Tel: 00 33.6.07.48.91.39 Fax: 00 33.4 72 40 79 50

Keywords: antimicrobial resistance, drug-resistant infection, global public health, bacterial resistance, Madagascar, antibiotic stewardship, low- and middle-income countries

### IV. ABSTRACT:

Context: In Madagascar, between 2006 and 2018, the Malagasy Ministry of Health and the Mérieux Foundation supported the restoration of 9 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) (University Hospital Centers) laboratories, the training of infectious disease practitioners and biologists, and the creation of an Infectious Disease Center. In 2018, the Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques (TSARA) (Updated Antibiotic Resistance Monitoring Technique) project began the inclusion of biological, clinical, and antibiotic prescriptions for patients at 3 CHUs in the Capital. Starting in 2019, the TSARA project will incorporate the Global Research on Antimicrobial Resistance (GRAM) protocol from the University of Oxford.

Objective: The implementation of real-time monitoring of bacterial ecology and antibiotic prescriptions based on clinical-biological data in a low-income country.

Method: A prospective observational multicenter study was conducted between April 1 and October 30, 2018 in 3 CHUs in Antananarivo, Madagascar. All patients with a positive bacterial sample were included in the study. Socio-demographic, clinical, and microbiological data was collected through face-to-face examinations as well as from the analysis of medical records.

Results: 541 positive bacterial samples that were collected during the period of the study were included. More than half of the patients (52.2%) were on probabilistic dual antibiotic therapies, 18.2% of which were carbapenems. The rate of nosocomial infections was 40.9%. Infections were caused by gram-negative bacteria in 59.5% of cases, 81% of which were enterobacteria. The rate of resistance was 87.7% for aminopenicillins, 59.0% for 3<sup>rd</sup> Generation Cephalosporins (3GC), 3.4% for carbapenems, and 4.2% for colistin. 40% of *Acinetobacter Baumannii* were Resistant to Imipenem (IRAB), 11.5% of *Staphylococcus Aureus* were Resistant to Methicillin (MRSA), and 18.2% of *Enterococcus faecium* were Resistant to Glycopeptides (GREfm). 33.2% of bacteria were considered to be Multidrug-Resistant Bacteria (MDRB). Being of the male sex, and having been treated with carbapenem and aminoglycoside, probabilistic antibiotic therapies were significantly instrumental in the acquisition of MDRB. The majority of C3G-resistant bacteria were also cross-resistant to quinolones and aminoglycosides, and 25% were resistant to colistin. In the end, the probabilistic antibiotic therapy implemented by the clinician was sufficient in 67.4% of patients, and in 57.9% of cases, antibiotic de-escalation was possible.

Conclusion: Both the percentage of resistance and the use of broad-spectrum antibiotics are widespread in Madagascar. The education of practitioners and healthcare workers on the rational use of antibiotics as well as hospital hygiene and the prevalence of nosocomial infections must occur in order to optimize the prescription of antibiotics.

Outlook: Thanks to its interlinked data acquisition system, TSARA will enable ongoing epidemiological surveillance, the updating of local recommendations, and remote advice, specializing in infectious diseases. This project will be exportable to other resource-limited countries as knowledge of local bacterial ecologies is essential for the guidance of recommendations for probabilistic antibiotic therapies.



## V. BACKGROUND:

At the international level, Antimicrobial Resistance (AMR) is a priority for the World Health Organization. It advocates the establishment of local antibiotic management policies (2) (3) (4). These policies are very complex to initiate, but are particularly important in low- and middle-income countries (4). Madagascar reflects these countries' situations well, as it is the 4<sup>th</sup> poorest country in the world.

Since 1967, the Mérieux Foundation has been committed to the fight against infectious diseases, and has expertise in the rehabilitation, management, and quality control of laboratories, as well as in the initial and continued training of the practitioners who work there.

In 2006, a cooperation agreement was signed between the Madagascan Ministry of Health and the Mérieux Foundation (5). The Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM) was opened in 2006, in Antananarivo, and between 2007 and 2016, 9 laboratories were rehabilitated. In 2015, the Madagascan laboratory network thus created the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS) (5).

In 2017, Madagascan interns (2 medical biologists and 1 infectiologist) benefited from an exchange and training in France. That same year, Prof. Randria, a local expert in antimicrobial management, Full Professor in Infectious Diseases and Président de la Société de Pathologie Infectieuse de Madagascar, coordinated the formulation of the first Guide d'Antibiothérapie Spécifique à Madagascar (Guide to Antibiotic Therapy Specific to Madagascar) (6). This guide is now widely shared with final year medical students.

In April 2018, after establishing these prerequisites, we started implementing the TSARA project. TSARA is a comprehensive biological, clinical, and antibiotic monitoring and surveillance tool in the form of a prospective multicenter observational study.

## VI. INTRODUCTION:

The classic treatment for a bacterial infection comprises of:

- 1) Taking the necessary biological samples before any antibiotic treatment. A probabilistic antibiotic therapy is then initiated according to recommendations adapted to the nature of the infection and also to the local bacterial ecology.

- 2) Approximately 24 hours after the initial sample, the initial antibiotic therapy may be adapted depending on the identification of the cultured bacteria.
- 3) 48 hours after the initial sample, the laboratory delivers the antibiogram which allows for the definitive adaptation of the antibiotic therapy to the identified resistance of the bacteria.

In low-income countries like Madagascar, technical and financial limitations do not allow for the confirmation of bacterial sensitivity in the event of infection (7) (8). Under these conditions, it is not possible to carry out targeted antibiotic therapy, and the treatment remains probabilistic in 90% of cases (6) (9).

However, Madagascar has a high incidence of MDRB community spread among the general population (7) (10), as well as in hospital infections: 23.3% of cases have Extended Spectrum Beta Lactamases (ESBLs) present (9). In the capital Antananarivo, the prevalence of ESBL is among the highest in the world, with carriers making up 18.5% of the population (8) (10) (11). This resistance crosses over to other families of antibiotics such as aminoglycosides, quinolones, or sulfonamides (12).

When treating an infection, probabilistic antibiotic therapies must take this ecology into account. In order to treat for a possible MDRB, practitioners use broad spectrum therapies such as carbapenems (10) (12). The use of these last-resort molecules increases the cost of treatment and creates new resistance (13) (14) (15). This further complicates the prescription of appropriate antibiotic therapies, and the excessive and inappropriate use of these broad-spectrum antibiotic therapies is associated with poor prognosis factors, such as death, for hospitalized patients (16) (17) (18).

Frequently evaluating the local bacterial ecology is therefore essential (8) in order to regularly update national recommendations (19), to train those that prescribe these therapies, and to edit guidelines for adapted probabilistic antibiotic therapies such as those recommended by the Société de Pathologie Infectieuse de Madagascar (16).

The last epidemiological study in Madagascar was carried out in 2009 (9). Therefore, in 2018, we set up the Technique de Surveillance Actualisée de la Résistance aux Antibiotiques (TSARA).

The objective was to set up real-time monitoring of the bacterial ecology and antibiotic prescriptions in order to update the national Madagascan recommendations for probabilistic antibiotic therapies(6) (13). In this study, we present the introduction of TSARA and its first available results (for the period April 1 to October 30, 2018).

## VII. MATERIALS AND METHODS

### Type of study, population, time period, and location:

a) Study type: TSARA is a prospective multicenter observational study.

b) Study location: The study was conducted in Madagascar, in the 3 CHUs of the Capital City, Antananarivo: Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (HJRA), Hôpital Joseph Raseta Befelatanana (HJRB) and CHU Mère Enfant de Tsaralalana (CHUMET).

c) Study population: Patients admitted to one of the 3 Antananarivo CHUs.

Inclusion criteria: All patients with a positive laboratory bacterial sample from one of the 3 participating CHUs were included.

Exclusion criteria: Patients who did not wish to participate in the TSARA study or who decided to withdraw their consent were excluded.

d) Study period: April to October 2018.

### Data collection and statistical analysis:

(a) Mode of data collection: Data was collected from two questionnaires: the first, a microbiological questionnaire completed in the laboratory and the second, a clinical questionnaire, completed at the patient's bed (Documents 1 and 2 in the appendix).

1) On a daily basis, the investigating doctors collected bacteriological data from the positive samples in the hospital laboratory.

2) Doctors then went to the hospital departments to collect clinical data, and probabilistic antibiotic prescriptions were prescribed. Data collection was done through face-to-face clinical examinations, as well as by consulting medical records.

The results of the prescribed bacteriological examinations were provided and presented directly to the physician responsible for the patient's treatment. The antibiotic susceptibility

test was thus delivered directly to the prescribing physician on the day it was published by the laboratory. This allowed the antimicrobial prescription to be optimally adapted to the patient.

b) Investigators: The investigators were Madagascan interns who volunteered after agreement from their Head of Department and Establishment Director.

c) Statistical analysis: A descriptive analysis of the data was carried out, supplemented by a univariate analysis. The comparison of qualitative variables was carried out by doing a Chi<sup>2</sup>Test or Fischer's Exact Test, and continuous variables were compared by doing a Student T-Test or the Mann-Whitney Test. A univariate analysis was performed to identify the determinants of MDRB acquisition in our cohort. A value of  $p < 0.05$  is considered to be statistically significant. The analysis was conducted via STATA 14.0® software.

#### Definitions:

a) Resistance to cephalosporins: Madagascan laboratories were unable to distinguish an ESBL from a depressed cephalosporinase by molecular biology. As this has no implication on the clinician, we decided to group them under the term Third Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae (EB C3G-R).

b) Resistance to carbapenems: In the same way, the laboratories were not able to characterize a Carbapenemase-producing enterobacteria by molecular biology, so the term Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) was used.

c) *Pseudomonas aeruginosa*: According to Magiorakos (20), *Pseudomonas aeruginosa* was classified as Multi Drug Resistant (MDR) in cases of non-sensitivity to at least one agent from three different classes of antibiotics.

(d) Definitions according to Magiorakos (20): MDRB was defined as resistant to 3 or more classes of antibiotics. MDRBs therefore included EB C3G-R-, CRE-, IRAB-, *Pseudomonas aeruginosa* MDR- or carbapenem-resistant, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and Glycopeptide Resistant *Enterococcus faecium* (GREfm).

(e) Nosocomial: An infection was considered to be nosocomial if the time between hospital admission and microbiological sampling was greater than 48 hours.

(f) Comorbidity: Any chronic condition requiring medical treatment was considered a comorbidity (e.g. diabetes, high blood pressure, or epilepsy).

(g) Baseline: The antibiotic susceptibility tests were performed on agar, and interpreted according to EUCAST references.

#### Funding and ethics:

a) Funding: The establishment of functional and financially autonomous hospital laboratories was supported by the Mérieux Foundation, as was the instigation of the TSARA study. As in other low-income countries, patients paid for the full cost of their biological sampling. The TSARA study was strictly observational and did not involve any additional costs.

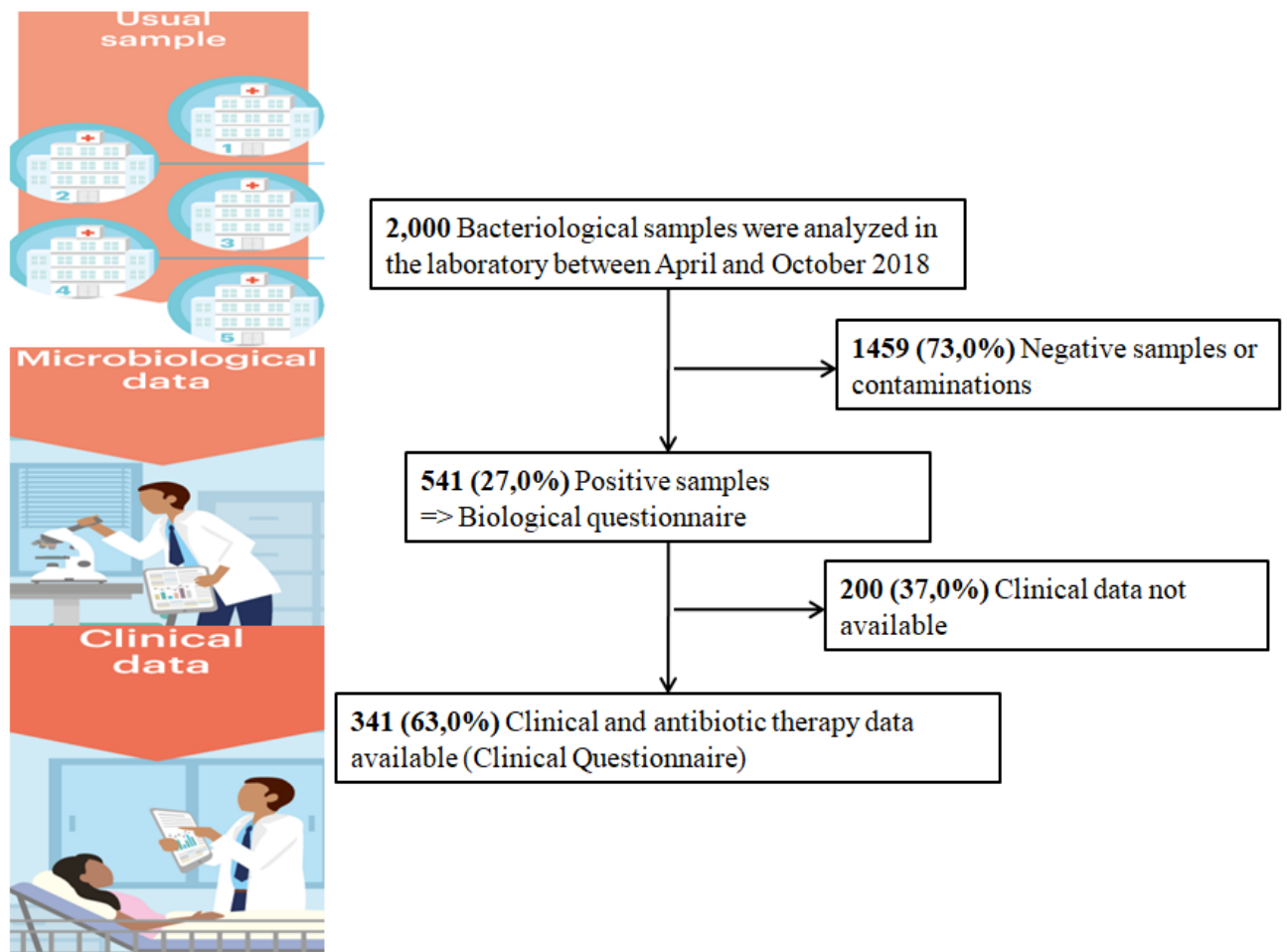
b) Ethics Committee: The TSARA protocol has been validated by the Comité Malgache d'Éthique (Authorization No. 122MSANP/SG/AGMED/CERBM). Each patient was anonymized by being assigned a unique identification code specific to the study, once patient consent was obtained.

## VIII. RESULTS

### Study Population:

Between April and October 2018, 2,000 samples were taken from the 3 CHUs participating in the TSARA study (HJRA, HJRB and CHUMET). The samples from CHUMET, the city's pediatric CHU, only included children. Of these samples, 541 (27.0%) were positive and have been included. Clinical and antibiotic prescription data was collected for 341 patients (63.0%) (Figure 1).

Figure 2 presents a description of the study population and the characteristics of hospitalizations and the initial probabilistic antibiotic therapies that were initiated. This clinical data was available for 341 patients. 221 (61.9%) of patients were male, with a median age of 16, 265 (81.9%) had no comorbidities in their medical histories, 73 (22.8%) had been hospitalized in the last 6 months, and 138 (43.1%) had taken antibiotics. The social level was reflected by an average ratio of 2.4 persons per room at home. On average, there were 5 patients per hospital room (Figure 2).



**Figure 1.** Flow chart of the study.

<b>Median age, IQR (years)</b>	<b>n=330 patients</b>
	16[0.54-45]
≤ 25 years	187(56.7%)
26-45 years	61(18.5%)
46-65 years	66(20.0%)
>65 years	16(4.9%)
<b>Sex</b>	<b>n=341 patients</b>
Male	221 (61,9%)
Female	113 (33,1%)
Sex Ratio H/F	1,96
<b>Social level of housing</b>	<b>n=215 patients</b>
Average person/room ratio	2,4 ± 1,1
<b>Comorbidities:</b>	<b>n=324 patients</b>
No	265(81,8%)
Yes	59 (18,2%)
<b>Place of life:</b>	<b>n=313 patients</b>
Urban	269 (85,9%)
Rural	44 (14,1%)
<b>Previous hospitalization in the last 6 months (if age &gt; 6 months)</b>	<b>n=320 patients</b>
Yes	73 (22,8%)
No	247 (77,2%)
<b>History of antibiotics in the last 6 months (if age &gt; 6 months)</b>	<b>n=320 patients</b>
Yes	138 (43,1%)
No	182 (56,9%)
<b>Patient origin:</b>	<b>n=320 patients</b>
home	174 (54,4%)
care unit	146 (45,6%)
<b>Average number of beds in the hospital room</b>	<b>n=304 patients</b>
	5,0 ± 3,0
<b>Infection</b>	<b>n=291 patients</b>
Community	172 (59,1%)
Nosocomial	119 (40,9%)
<b>Number of antibiotics prescribed :</b>	<b>n=320 patients</b>
0	22 (6,9%)
1	105 (32,8%)
2	167 (52,2%)
3 or more	26 (8,1%)
<b>Type of initial probabilistic antibiotic therapy</b>	<b>n=341 patients</b>
Carbapenem	62 (18,2%)
Bactamine (including penicillin and céphalosporin)	252 (73,9%)
Quinolone	23 (6,7%)
Imidazole	92 (27,0%)
Macrolide	16 (4,7%)
Aminoglycoside	81 (23,8%)
<b>Antibiotic treatment</b>	<b>n=326 patients</b>
Sufficient	220 (67,4%)
De-escalation possible	189(57,9%)

**Figure 2.** Study population table (n=341 patients), hospitalization characteristics, and probabilistic antibiotic therapies. IQR: Interquartile interval.

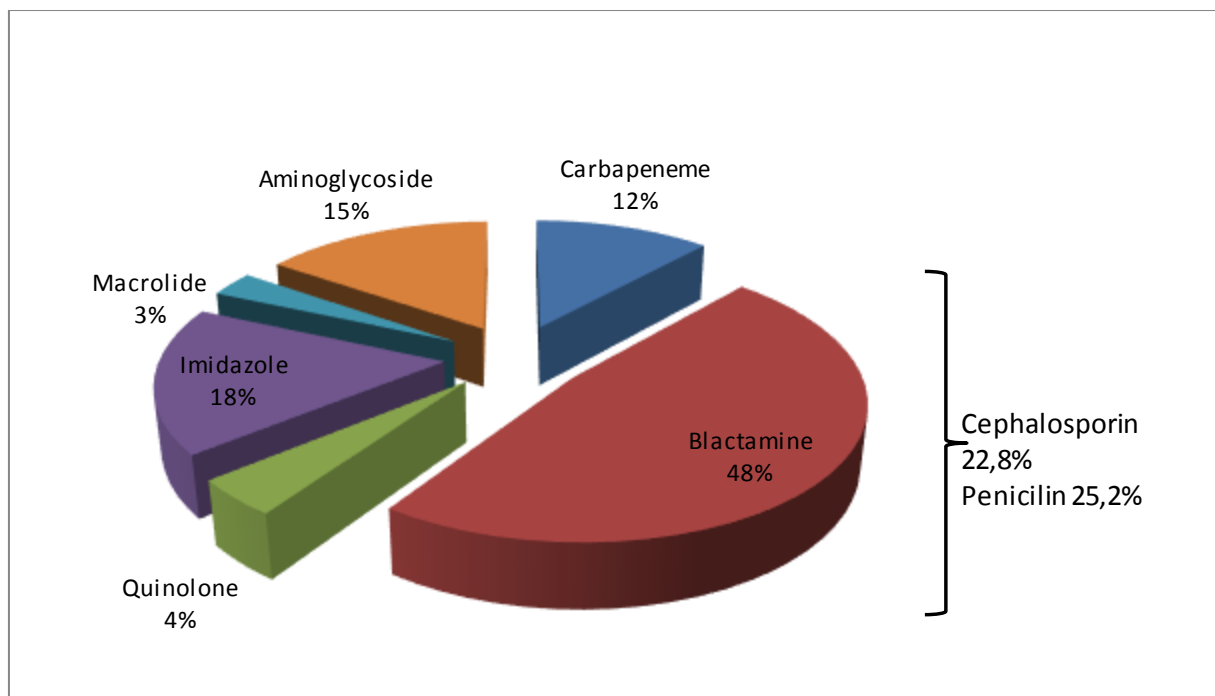
### Resistance and nosocomiality:

Nosocomial or communal transfer information was available for 291 out of 341 patients (85%): 172 (59.1%) and 119 (40.9%) (Figure 2). With no significant association, some trends emerged: 67 (53.8%) aminopenilin-resistant enterobacteria were community-acquired, as were 33 (41.6%) C3G-resistant enterobacteria, and 6 (75%) carbapenem-resistant enterobacteria. Of the MDRBs, 40 (43.0%) were community-acquired.

### Probabilistic antibiotic therapies:

More than half of the patients, 167 (52.2%), were put on dual probabilistic antibiotic therapies. Probabilistically-initiated antibiotic therapies that treated the bacteria was identified by biological sampling in 220 (67.4%) of cases, and antibiotic de-escalation was identified using these same therapies in 189 (57.9%) patients (Figure 2).

Figure 3 shows the different families and sub-families of antibiotics prescribed probabilistically in the form of a sector diagram.  $\beta$ -lactams accounted for almost half (48%) of the antibiotics that were prescribed probabilistically, divided between penicillins (25.2%), and cephalosporins (22.8%). Carbapenems accounted for 12% of antibiotics prescribed probabilistically (Figure 3).



**Figure 3.** Sector diagram of the range of probabilistically-used families and sub-families of antibiotics.



<b>Bacteria</b>	<b>Blood culture (n=120)</b>	<b>CBES (n=105)</b>	<b>UCBE (n=110)</b>	<b>LP (n=20)</b>	<b>Pleural Fluid (n=28)</b>	<b>Pus (n=146)</b>	<b>Other (n=12)</b>	<b>Total (n=541)</b>
<b>Gram-negative</b>	<b>66 (55.0%)</b>	<b>73 (69.5%)</b>	<b>83 (75.4%)</b>	<b>12 (60.0%)</b>	<b>14 (50.0%)</b>	<b>70 (47.9%)</b>	<b>4 (33.3%)</b>	<b>322 (59.5%)</b>
<b>Enterobacteriaceae</b>	63 (95.5%)	39 (53.4%)	79 (95.2%)	10 (83.3%)	7 (50.0%)	59 (84.3%)	4 (100.0%)	261 (81.0%)
<i>Citrobacter spp</i>	0	3 (4.1%)	0	0	2 (14.3%)	2 (2.9%)	0	7 (2.2%)
<i>Escherichia coli</i>	8 (12.1%)	8 (11.0%)	59 (71.1%)	1 (8.3%)	2 (14.3%)	16 (22.9%)	4 (100.0%)	98 (30.4%)
<i>Enterobacter spp</i>	20 (30.3%)	8 (11.0%)	5 (6.0%)	4 (33.3%)	0	9 (12.9%)	0	46 (14.3%)
<i>Hafnia alvei</i>	0	2 (2.7%)	1 (1.2%)	0	0	2 (2.9%)	0	5 (1.6%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (7.6%)	2 (2.7%)	0	0	0	0	0	7 (2.2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9 (13.6%)	12 (16.4%)	6 (7.2%)	1 (8.3%)	2 (14.3%)	14 (20.0%)	0	44 (13.7%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (3.0%)	1 (1.4%)	2 (2.4%)	1 (8.3%)	1 (7.1%)	8 (11.4%)	0	15 (4.7%)
<i>Providencia alcalifaciens</i>	1 (1.5%)	0	0	2 (16.7%)	0	1 (1.4%)	0	4 (1.2%)
<i>Serratia Spp</i>	5 (7.6%)	3 (4.1%)	1 (1.2%)	0	0	7 (10.0%)	0	16 (5.0%)
<b>Pseudomonas spp</b>	2 (3.0%)	13 (17.8%)	2 (2.4%)	0	6 (42.9%)	4 (5.7%)	0	27 (8.4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1.5%)	10 (13.7%)	2 (2.4%)	0	4 (28.6%)	3 (4.3%)	0	20 (6.2%)
<b>Acinetobacter spp</b>	1 (1.5%)	15 (20.5%)	2 (2.4%)	0	1 (7.1%)	6 (8.6%)	0	28 (8.7%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	6 (8.2%)	1 (1.2%)	0	1 (7.1%)	2 (2.9%)	0	10 (3.1%)
<b>Stenotrophomonas spp</b>	0	4 (5.4%)	0	0	0	1 (1.4%)	0	5 (1.6%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	3 (4.1%)	0	0	0	1 (1.4%)	0	4 (1.2%)
<b>Other Gram-negative</b>	0	2 (2.7%)	0	2 (16.7%)	0	0	0	4 (1.2%)
<b>Gram-positive</b>	<b>54 (45.0%)</b>	<b>32 (30.5%)</b>	<b>27 (24.6%)</b>	<b>8 (40.0%)</b>	<b>14 (50.0%)</b>	<b>76 (52.1%)</b>	<b>8 (66.7%)</b>	<b>219 (40.5%)</b>
<b>Staphylococcus spp</b>	40 (74.0%)	16 (50.0%)	7 (25.9%)	3 (37.5%)	7 (50.0%)	62 (81.6%)	3 (37.5%)	138 (63.0%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (20.4%)	10 (31.3%)	4 (14.8%)	2 (25.0%)	3 (21.4%)	55 (72.4%)	2 (25.0%)	87 (39.7%)
<i>Staphylococcus CN</i>	26 (48.1%)	5 (15.6%)	1 (3.7%)	1 (12.5%)	4 (28.5%)	7 (9.2%)	1 (12.5%)	45 (20.5%)
<b>Streptococcus spp</b>	8 (14.8%)	13 (40.6%)	3 (11.1%)	4 (50.0%)	6 (42.9%)	3 (3.9%)	5 (62.5%)	42 (19.2%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1.9%)	0	2 (7.4%)	2 (25.0%)	0	0	0	5 (2.3%)
<b>Enterococcus Spp</b>	5 (9.3%)	3 (9.4%)	17 (63.0%)	0	1 (7.1%)	11 (14.5%)	0	37 (16.9%)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (1.9%)	0	6 (22.2%)	0	0	4 (5.3%)	0	11 (5.0%)
<b>Other Gram-Positive</b>	1 (1.9%)	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	2 (0.9%)

**Figure 4.** Microorganism distribution by type of sample (n-541). Cytobacteriological Examination of Sputum (CBES); Urine Cytobacteriological Examination (UCBE); Lumbar Puncture (LP).

#### Microbiological data:

Figure 4 shows the distribution of identified bacteria according to the type of sample. Microbiological data was available for 541 samples. The majority, 322 (59.5%), were gram-

negative bacteria. Of these, 261 (82.0%) were enterobacteria. Almost a third of the enterobacteria, 98 (30.4%), were *Escherichia coli*. Among the gram-positive bacteria, the most common bacteria were *Staphylococcus aureus*, 87 (39.7%).

The 4 most frequent types of positive samples were, in descending order, 146 (26.9%) pus samples, 120 (22.2%) blood cultures, 110 (20.3%) Urine Cytobacteriological Examinations (UCBEs) and 105 (19.4%) Sputum Cytobacteriological Examinations of Sputum (CBES) (Figure 4).

<b>Gram-negative</b>	<b>322 (59.5%)</b>
<b>Enterobacteria</b>	261 (81%)
Aminopenicillin-resistant enterobacteriaceae	229 (87.7%)
C3G-resistant enterobacteriaceae	154 (59.0%)
Carbapenem-resistant enterobacteriaceae	9 (3.4%)
Colistin-resistant enterobacteriaceae	11 (4.2%)
Proportion of <i>Escherichia coli</i> resistant to C3G	39 (39.8%)
Proportion of <i>Enterobacter spp</i> resistant to C3G	44 (95.6%)
Proportion of <i>Klebsiella pneumoniae</i> resistant to C3G	38 (86.4%)
<b><i>Acinetobacter spp</i></b>	28 (8.7%)
Imipenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> (IRAB)	4 (40.0%)
<b><i>Pseudomonas spp</i></b>	27 (8.4%)
Imipenem-resistant <i>pseudomonas</i>	0
Multi Drug Resistant <i>pseudomonas</i>	1/20 (5.0%)
<b>Gram-positive</b>	<b>219 (40.5%)</b>
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	10 (11.5%)
Glycopeptide-resistant <i>Enterococcus faecium</i> (GREfm)	2 (18.2%)
<b>Total Multidrug Resistant Bacteria</b>	<b>180/541 (33.3%)</b>

**Figure 5.** Table of the microbiological sensitivities of the samples taken. Third-Generation Cephalosporin (3GC).

Microbiological sensitivity and resistance:

Figure 5 shows the microbiological sensitivities of the samples taken. The majority of enterobacteria, 229 (87.7%), were resistant to aminopenicillins, and 154 (59%) were resistant to third-generation cephalosporins. Only 9 enterobacteria (3.4%) were carbapenem-resistant, but 11 (4.2%) were colistin-resistant. In addition, 40% of *Acinetobacter baumannii* were IRAB. The MRSA rate remained relatively low at 11.5%, and MDRBs were present in 18.2% of samples. A total of 180 (33.2%) bacteria were considered to be MDRB (Figure 5).

Antibiotic	EB C3G-R	EB C3G-R	EB C3G-R	EB C3G-R
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter spp</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
Amoxicillin	23 (100%)	23 (100%)	16 (100 %)	1 (100%)
Ticarcillin	0	0	0	0
Ceftazidime	30 (83.3%)	27 (96.4%)	12 (80.0%)	1 (100%)
Gentamicin	24 (80.0%)	29 (93.6%)	9 (75.0%)	0
Tobramycin	19 (67.9%)	24 (82.8%)	14 (77.8%)	0
Imipenem	0	0	1 (4.8%)	0
Amikacin	3 (7.7%)	0	1 (4.6%)	0
Nalidixic Acid	16 (76.2%)	15 (62.5%)	8 (66.%)	0
Ciprofloxacin	30 (76.9%)	25 (71.4%)	15 (75.0%)	0
Ofloxacin	6 (75.0%)	3 (50.0%)	2 (40.0%)	0
Cotrimoxazol	21 (100%)	18 (94.7%)	10 (90.9%)	0
Colistin	5 (25.0%)	5 (22.7%)	0	0

**Figure 6:** Cross-resistance table of the main C3G-resistant enterobacteriaceae (EB C3G-R)

Cross-resistance of C3G-Resistant Enterobacteriaceae:

Figure 6 shows the cross-resistance of the main C3G-resistant enterobacteria with other antibiotic classes. All major EB C3G-R were aminopenicillin-resistant. Gentamicin resistance rates ranged from 75.0% for *Enterobacter spp* to 93.6% for *Klebsiella pneumoniae*. Between 50 and 76.9% of the main types of bacteria sampled were fluoroguinolone-resistant. In addition, 22.7% of *Klebsiella pneumoniae* and 25.0% of *Escherichia coli* resistant to C3G were also not sensitive to colistin (Figure 6).

Determinants of MDRB acquisition:

A univariate analysis was performed to determine the factors of MDRB acquisition in HJRA patients. The results are presented in Figure 7. MDRB acquisition was significantly higher in males ( $p=0.042$ ) than in females. Likewise, patients who received probabilistic antibiotic therapy with carbapenems ( $p=0.003$ ) or aminoglycosides ( $p=0.009$ ) appeared to be determining factors in the selection of MDRB (Figure 7).

There was a non-statistically significant trend, linked to the presence of MDRBs and the presence of co-morbidities ( $p=0.103$ ), the urban living environment ( $p=0.168$ ), the status of the intensive care department ( $p=0.105$ ), or the probabilistic use of quinolones ( $p=0.130$ ) (Figure 7).

Characteristic tested	MDRB - (n=79)	MDRB + (n=65)	p
<b>Age</b>			0.593
≤ 25 years	27 (34.2%)	16 (24.6%)	
26-45 years	23 (29.1%)	22 (33.9%)	
46-65 years	23 (29.1%)	23 (35.4%)	
> 65 years	6 (7.6%)	4 (6.2%)	
<b>Sex</b>			0.042*
Male	54 (68.5%)	54 (83.1%)	
Female	25 (31.5%)	11 (16.9%)	
<b>Presence of comorbidities:</b>	13 (16.5%)	18 (27.7%)	0.103
<b>Living space</b>			0.168
Antananarivo	56 (70.9%)	54 (83.1%)	
Rural	14 (17.7%)	5 (7.7%)	
Unknown	9 (11.4%)	6 (9.2%)	
<b>History of hospitalization in the last 6 months</b>	16 (20.3%)	18 (27.7%)	0.296
<b>History of antibiotics in the last 6 months</b>	33 (41.8%)	30 (46.2%)	0.598
<b>Perfusion</b>	78 (98.7%)	63 (96.9%)	0.589
<b>Urinary catheter</b>	41 (51.9%)	36 (55.4%)	0.676
<b>Central venous catheter (CVC)</b>	7 (8.9%)	7 (10.8%)	0.7
<b>Intubation</b>	33 (41.8%)	34 (52.3%)	0.207
<b>Intensive Care Department</b>			0.105
<b>Number of beds in the hospital room</b>	4.71	4.34	0.518
<b>Antibiotic therapy at the time of the questionnaire</b>			0.616
0	4 (5.1%)	2 (3.2%)	
1	14 (17.9%)	14 (22.2%)	
2	55 (70.5%)	40 (63.5%)	
3	5 (6.4%)	7 (11.1%)	
<b>Type of probablitic therapy</b>			
Carbapenem	17 (21.5%)	29 (44.6%)	0.003*
Beta-lactam (including penicillin and C3G)	65 (82.3%)	51 (78.5%)	0.565
Quinolone	5 (6.3%)	9 (13.9%)	0.13
Macrolide	3 (3.8%)	1 (1.5%)	0.627
Aminoglycoside	15 (18.9%)	25 (38.5%)	0.009*

Figure 7.A univariate analysis of MDRB acquisition factors n=144. \*corresponds to the significance threshold  $p < 0.05$

## IX. DISCUSSION:

### Elements of the Madagascan health context:

In low-income countries, patients pay the full cost of their care. In Madagascar in particular, no advance payment is made by the hospital. The patients themselves obtain medicines from the central hospital pharmacy or from external pharmacies, and pay for their biological analyses in the laboratory before they are processed. Nevertheless, the salaries of medical and paramedic practitioners are covered by the hospital.

Drug dispensing, particularly antibiotics, is reserved for pharmacies and must exclusively be done with a medical prescription. However, the consumption of antibiotics remains largely unregulated outside of any prescription system. The black market is highly developed there, and it is common to see over-the-counter drugs in the businesses of untrained vendors (Appendix 3). In basic health centers (non-medical dispensaries), nurses are able to prescribe and dispense medicines. They have medicine cabinets classified by clinical syndromes (e.g. "fever", "diarrhea", "cough", see Appendix 4). This leads to the overconsumption and misuse of antibiotics.

In the event of a medical prescription, the patient adapts their treatment duration to the subjective evolution of their state of health and their financial capacity. Antibiotic therapies are frequently discontinued early, which therefore promotes the resistance of bacteria.

In our study, on average, there were 5 patients per hospital room. If MDRB is identified in a clinical sample, it is not possible to isolate these patients in a single room. Added to this, additional contact precautions (non-sterile gloves, hydroalcoholic gel) are frequently unavailable for healthcare workers and doctors in these units.

### Methodological strengths of the TSARA study:

Inclusion in the study was exhaustive for all patients with a positive bacteriological sample regardless of their age, sex, possible comorbidities, or admission diagnosis. TSARA is the first large epidemiological study in 10 years in Madagascar, which therefore allows for the updating of knowledge on ecology and bacterial resistance. It contributes to the adaptation of national recommendations, which are particularly important in countries where antibiotic therapies remain probabilistic most often.

### Limitations of the TSARA study:

In Madagascar, few patients are screened for chronic pathologies whose management, even whilst under treatment, is not curative anyway. While the symptomatology is frustrating, the treatments must be taken for life, and their costs are a deterrent. This leads to an underreporting bias in screening by default (e.g. hypertension, diabetes, HIV). The prevalence of certain pieces of clinical data, such as comorbidities, may therefore be underestimated.

The study systematically includes patients with a positive sample from the medical laboratory of the participating CHUs. It therefore excludes patients who do not have the financial means to pay for these medical analyses. The representativeness of the entire population therefore presents a selection bias according to financial means. Due to the cost that this represents for patients, our studied bacterial population cannot be deemed exhaustive of all the bacteria responsible for infections in the hospitals participating in the study.

Intern investigators work on a voluntary basis, with no specific remuneration or work time allocated outside their department. The filling out of the bacteriological questionnaire is quick and centralized for all patients in the laboratory of each CHU. Each patient must then go to the specific department to collect the clinical data. Due to a lack of time, the investigators were only able to complete 341 clinical questionnaires out of the 541 patients that were identified as being positive for bacteria (63%) in their samples.

This missing data and the population variability explain the statistical power of the study and the impossibility of conducting a multivariate analysis.

### Laboratory quality criteria:

In partnership with the Mérieux Foundation, biologists have benefited from continuing education in France, which was a criterion for the quality of the results returned by the laboratories. Madagascan laboratories are organized in networks, and benefit from internal and external quality controls with the cross-comparison of standardized samples.

### Key Results:

Within the TSARA study, the studied population reflects the Madagascan demography well, with a very young median age of 16 years, and 56.7% of this population being under 25 years. The high prevalence of males may be explained by the frequency of hospitalization cases being traumatic in nature, or because of transport accidents or manual labor. Nearly half

of the infections are hospital-acquired infections (40.9%), which can be explained by the difficulties in obtaining hygiene and aseptic equipment.

For fear of treatment failure, clinicians tend to implement dual or triple probabilistic antibiotic therapies (which accounts for 52.2 patients or 8.1% of patients in our study). These broad antibiotic therapies are still insufficient in 32.6% of cases. At the same time, it would be possible to revert to the initial course of antibiotic therapy in 57.9% of cases. This illustrates the need for additional training specific to the infectious diseases in Madagascar for practitioners. Ideally, a mobile infectious disease service could be set up remotely and centralized at the reference center for infectious diseases in Antananarivo (HJRB).

The overconsumption of antibiotics is a cause of antibiotic resistance: in our study 33.3% of bacteria were MDRB.

#### Evolution of antibiotic therapy prescriptions:

Prescribing practices for probabilistic antibiotic therapies remain quite stable at a high level, compared to the previous evaluation published in 2015 (13). At HJRB in 2015, 55.3% of patients were treated with  $\beta$ -lactams (24.6% with cephalosporins), compared to 60% (22.8% with cephalosporins) in our study. While 49.6% of their patients were on dual or more antibiotic therapies in 2015, this rate was 60.3% in 2018.

#### Temporal evolution of bacterial resistance in Madagascar:

The percentage of IRAB remains stable in Madagascar, with a rate of 44.0% in 2006 (16), 44.7% in 2009 (9), and 40.0% in our study. Similarly, the MRSA rate was 13.6% in 2009 versus 11.5% in the TSARA study.

The rate of resistance to aminopenicillins was 90.5% in 2009 (9), which is comparable with our study rate of 87.7%. Conversely, while only 23.3% of enterobacteria were resistant to C3G in 2009, this rate rose to 59.0% in 2018. Resistance to ceftazidim for *Escherichia coli* was 18.9% in 2009 versus 40.7% in 2018, 39.1% for *Klebsiella pneumoniae* in 2009 versus 80.0% in 2018, and 47.5% for *Enterobacter spp* versus 75.0% in 2018 (9). There has likely been an increase in the use of cephalosporins leading to the massive variety of ESBLs (7) (10) (12).



While no enterobacteria were resistant to carbapenems in 2009 (9), there was a worrying 3.4% resistance rate to carbapenems and a 4.2% resistance rate to colistin in 2018.

#### Extrinsic comparability with France:

In hospitals in France in 2018, 3.7% of prescribed antibiotics were aminoglycosides and 8.2% were carbapenems (21). Over the same period in Madagascar, this rate was four times higher for aminoglycosides (15.4%) and 1.5 times higher for carbapenems (11.8%).

The IRAB rate was 19.6% in France (21) versus 40.0% in our study for the same period. The GREfm rate was 5.0% in France (21) versus 18.2% in Madagascar. Conversely, the MRSA rate was 26.53% higher in France (21) than in Madagascar (11.5%).

With all enterobacteria combined, resistance was 22.5% for C3G and 0.65% for carbapenems (21) in France in 2018. In our study, the resistance rates were significantly higher with 59.0% for C3G and 3.4% for carbapenems. In more detail, in France in 2018, 18.3% of *Escherichia coli*, 35.5% of *Klebsiella pneumoniae*, and 37.3% of *Enterobacter spp* were resistant to C3G (21). By comparison, in our 2018 Madagascan study, 39.8% of *Escherichia coli*, 86.4% of *Klebsiella pneumoniae* and 95.6% of *Enterobacter spp* were resistant to C3G.

#### Initiation according to the Mendelson process:

Mendelson et al describes how to start a hospital antibiotic management program (4). The essential prerequisites were the identification of an “Anti-Microbial Stewardship team” which was led by local leaders, as well as the implementation of technical and human diagnostic means (4) allowing for the establishment of national recommendations (6). This comprehensive task was carried out from 2006 to 2018 in Madagascar by the Madagascan Ministry of Health in partnership with the Mérieux Foundation. Through this essential foundation, in 2018, TSARA opened a national network for the prospective real-time surveillance of bacterial resistance and antibiotic prescriptions. The last step in the Mendelson process is to monitor and regularly re-evaluate recommendations and practices. Therefore, TSARA continued beyond the initial period of the study to become a complete long-term tool for biological, clinical, and antibiotic monitoring and management.

### Integration of TSARA into the University of Oxford's GRAM project:

In 2019, TSARA joined the University of Oxford's international GRAM project (22) (23). The GRAM project, supported by the Fleming Fund, is the flagship project of the Oxford GBD Group (Global Burden Disease). It aims to provide comprehensive and reliable data on Anti-Microbial Resistance worldwide.

At an international level, TSARA makes it possible, via the GRAM project, to share knowledge and to integrate global surveillance networks on issues of resistance and antibiotic consumption.

More than 85% of the samples collected were identical between the 2 studies. The inclusion of TSARA into the GRAM protocol allowed for the addition of a patient follow-up questionnaire until discharge from hospital or death.

### Automation of the collection mode:

Since 2019, paper questionnaires have been replaced by tablets connected to the free public software Epicollect 5 from the Big Data Institute at the University of Oxford. This allowed for complete standardization with the GRAM Protocol (22) (23), real-time prospective monitoring, and better geolocation. The software then automatically converts the data into an Excel spreadsheet, thereby facilitating statistical analysis.

### National scope of the study and spatial resolution:

Initially it included the 3 CHUs in the Capital, but today, the TSARA network has been extended to include 2 provincial CHUs (Tamatave University Hospital in the North, and Fianarantsoa University in the South). This national extension therefore increases the internal validity of the study and allows for better national extrapolation of the data. The distribution of CHUs is shown on the map in Figure 8.



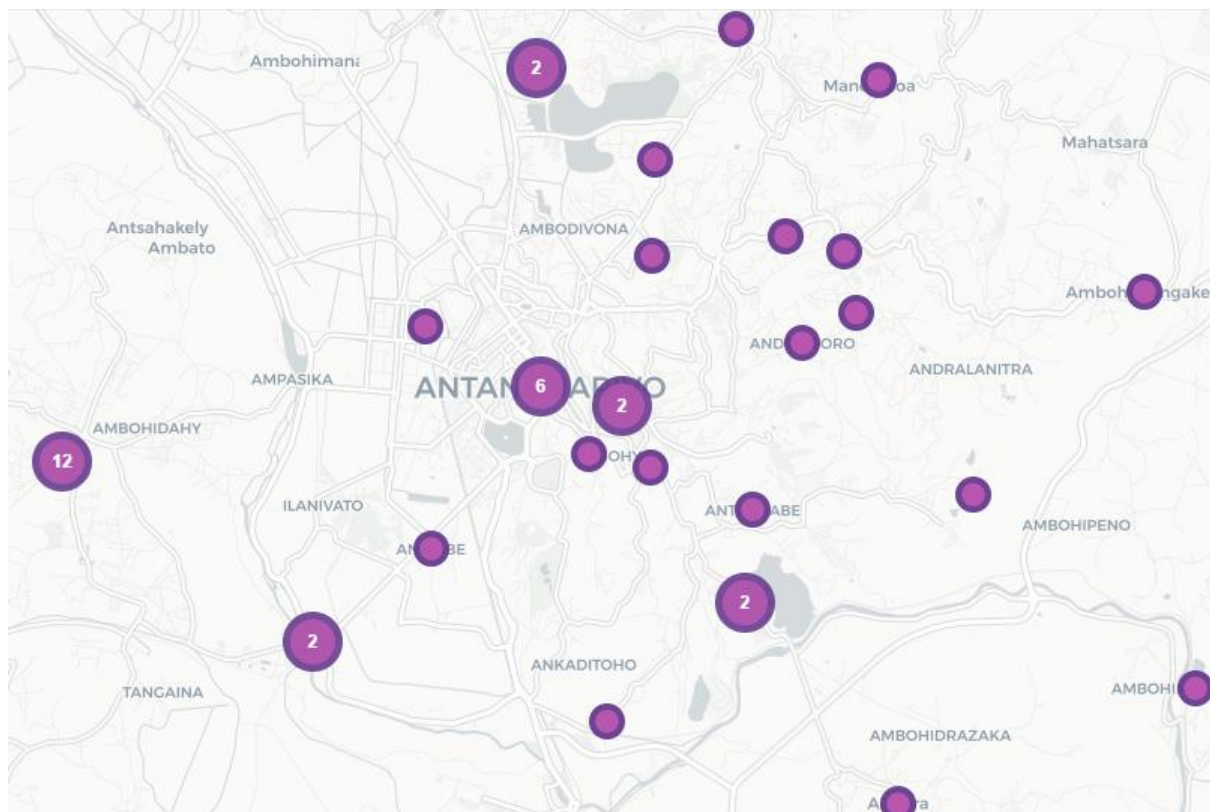


Figure 10. Interlinked mapping of the TSARA study on Epicollect5 allowing for a focused view of patients from Antananarivo included in TSARA.

The use of Epicollect5 software allows for the accurate geolocation of cases and real-time monitoring of infectious outbreaks. There is significant interest in epidemiological follow-up, as illustrated in Figures 9 and 10.

The final step in Mendelson's process:

From July 2020, a Madagascan public health intern will analyze the data as it is collected. This will allow local scientific societies to regularly update their antibiotic recommendations, and will also allow for the monitoring of the evolution of resistance of an epidemic in real time throughout the national territory. The establishment of indicators to monitor resistance and antibiotic use will enable reports to be compiled that will impact national public health decisions and provide feedback for prescribers and clinical teams (4).

Remote antibiotic therapy advice:

"The documentation of hospital patient infections is not a goal in itself. The goal is to improve the management of patients with infectious diseases. In order for the laboratory to

actively participate in the improvement of the provided medical services, collaboration with clinicians, infectious disease departments, etc. is necessary." (5)

Currently, Madagascar lacks infectious diseases specialists. The collection system that uses interlinked digital tablets enables the Capital's reference service to provide appropriate advice on antibiotic therapy from a distance. The current and final TSARA network operating diagram is detailed in Figure 11. Thanks to telemedicine, this is a real technological leap that introduces the most innovative medical concepts (mobile infection units) into one of the lowest-income countries in the world.

The TSARA network thus allows for the coordination of a three-pronged attack against infectious diseases: biologists, clinicians, and epidemiologists.

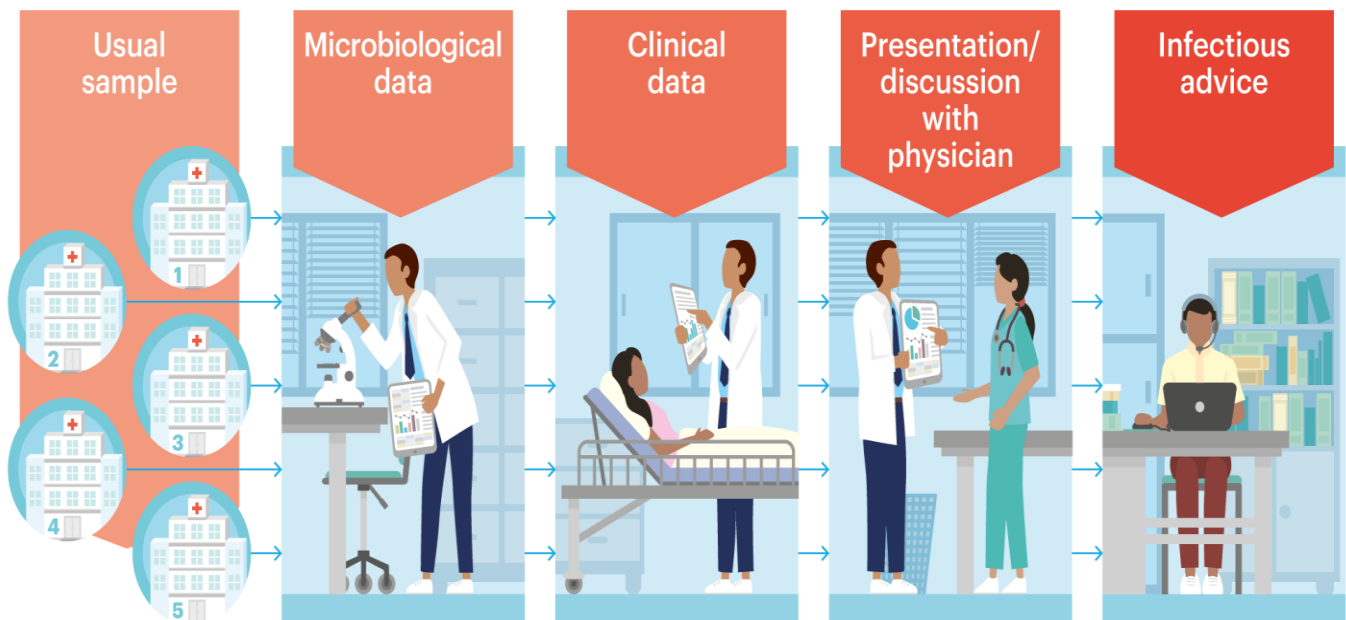


Figure 11. Diagram of the current TSARA study's operation.

#### Financial aspect and international openness:

As a result of salaries in Madagascar, the additional operating cost of a monitoring programme such as TSARA is approximately €550/month (US\$595). This includes the purchase of digital tablets (€200/tablet), an internet connection for each (€10/tablet/month) as well as the investigators' salaries (€100/investigator/month). This cost is currently jointly borne by the GRAM project and the Mériex Foundation.

The remuneration of the investigators allows for better protocol compliance, qualitative improvement, and more comprehensive data to be collected. This information will allow for more in-depth analyses and a greater statistical power of the analyses carried out.

The moderate cost of maintaining the project makes it compatible with the financial constraints of lower income countries.

## X. CONCLUSION

In 2018 in Madagascar, probabilistic antibiotic thereapies are widely used. They are used in response to a local bacterial epidemiology where the prevalence of resistance is among the highest in the world.

With its Madagascan example, the TSARA project has illustrated how an antibiotic surveillance and resistance programme (4) in a low-resource country can be initiated.

In addition to enabling an epidemiological study, TSARA is a sustainable, comprehensive national tool for biological, clinical, and antibiotic surveillance and management.

Thanks to its intergrated data acquisition system, it will enable continuous epidemiological surveillance, as well as the updating of local recommendations and specialist advice on infectious diseases from a distance from the Capital's reference center.

Currently, TSARA integrates around 200 bacteria samples/month, which allows for the necessary articulation between laboratory, clinician, and epidemiologist, while promoting cooperation and developing local skills.

The education of practitioners and healthcare workers on the rational use of antibiotics (12) (16), as well as on hospital hygiene (9) must be carried out in parallel, in order to reduce the prevalence of nosocomial infections (7).

## XI. PERSPECTIVES :

In countries where access to a laboratory is limited, knowledge of local ecology is essential in guiding recommendations for probabilistic antibiotic therapy. As this project is of moderate cost, it will be exportable to other countries with limited resources.

**Conflicts of interest:** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Study funding:** Mérieux Foundation, University of Oxford GRAM Project

**Ethics Committee:** Authorization N° 122MSANP/SG/AGMED/CERBM

**Acknowledgments:** Dr François Xavier Babin, Dr Marine Jourdain, Ms Luciana Rakotoarisoa, and the entire Fondation Mérieux team in Madagascar.

**Access to Data:** The principal investigator and the scientific managers Prof. Mamy and Dr. Raskine have full access to the data. Each co-investigator or investigator is able to submit a data exploitation proposal to the scientific managers or to the principal investigator.

## **XII. BIBLIOGRAPHY**

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization; 2015.
2. Tebano G, Li G, Beovic B, Bielicki J, Brink A, Enani MA, et al. Essential and forgotten antibiotics: An inventory in low- and middle-income countries. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2019;54(3):273- 82.
3. Budd E, Cramp E, Sharland M, Hand K, Howard P, Wilson P, et al. Adaptation of the WHO Essential Medicines List for national antibiotic stewardship policy in England: being AWaRe. *J Antimicrob Chemother*. 1 nov 2019;74(11):3384- 9.
4. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, Pulcini C. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. août 2019 [cité 1 avr 2020]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X19304483>
5. Dudez M. Mise en place et autonomisation d'un laboratoire de bactériologie médicale au sein d'un centre hospitalo-universitaire à Madagascar. Creative commons; 2017.
6. Randria JDD, Raberahona M, Rakotovo L, Robinson AL. Antibio-guide de la Fondation Mérieux à Madagascar. Société Pathologie Infectieuse de Madagascar.Fondation Mérieux; 2017.
7. Naas T, Cuzon G, Robinson AL, Andrianirina Z, Imbert P, Ratsima E, et al. Neonatal infections with multidrug-resistant ESBL-producing *E. cloacae* and *K. pneumoniae* in Neonatal Units of two different Hospitals in Antananarivo, Madagascar. *BMC Infect Dis*

- [Internet]. déc 2016 [cité 1 avr 2020];16(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1580-5>
8. Randrianirina F, Ratsima EH, Ramparany L, Randremanana R, Rakotonirina HC, Andriamanantena T, et al. Antimicrobial resistance of bacterial enteropathogens isolated from stools in Madagascar. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2014 [cité 1 avr 2020];14(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-104>
  9. Randrianirina F, Vaillant L, Ramarokoto CE, Rakotoarijaona A, Andriamanarivo ML, Razafimahandry HC, et al. Antimicrobial resistance in pathogens causing nosocomial infections in surgery and intensive care units of two hospitals in Antananarivo, Madagascar. *J Infect Dev Ctries*. 21 nov 2009;4(02):074- 82.
  10. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, Buisson Y, Genel N, et al. Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PloS One*. 2011;6(7):e22738.
  11. Micheel V, Hogan B, Rakotoarivelo R, Rakotozandrindrainy R, Razafimanatsoa F, Razafindrabe T, et al. Identification of nasal colonization with  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae in patients, health care workers and students in Madagascar. *Eur J Microbiol Immunol*. mars 2015;5(1):116- 25.
  12. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniana ER, Talarmin A, Raobijaona H, Buisson Y, et al. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC Infect Dis* [Internet]. déc 2010 [cité 1 avr 2020];10(1). Disponible sur: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-10-204>
  13. Randriatsarafara FM, Ralamboson J, Rakotoarivelo R, Rahehinandrasana A, Andrianasolo R. Consommation d'antibiotiques au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo : prévalence et défis stratégiques. *Santé Publique*. 2015;27(2):249.
  14. McCormick JB. Epidemiology of emerging/re-emerging antimicrobial-resistant bacterial pathogens. *Curr Opin Microbiol*. févr 1998;1(1):125- 9.



15. Borg MA, Camilleri L. Broad-spectrum antibiotic use in Europe: more evidence of cultural influences on prescribing behaviour. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 17 juill 2019 [cité 1 avr 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkz312/5533310>
16. Andriamanantena TS, Ratsima E, Rakotonirina HC, Randrianirina F, Ramparany L, Carod J-F, et al. Dissemination of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* in various hospitals of Antananarivo Madagascar. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2010;9(1):17.
17. Chereau F, Herindrainy P, Garin B, Huynh B-T, Randrianirina F, Padget M, et al. Colonization of Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase- and NDM-1-Producing Enterobacteriaceae among Pregnant Women in the Community in a Low-Income Country: a Potential Reservoir for Transmission of Multiresistant Enterobacteriaceae to Neonates. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 2015;59(6):3652- 5.
18. Ranosiarisoa ZN, El Harrif S, Andrianirina AZ, Duron S, Simon-Ghediri M-J, Ramparany L, et al. Epidemiology of Early-onset Bacterial Neonatal Infections in Madagascar: *Pediatr Infect Dis J*. janv 2019;38(1):76- 81.
19. Elias C, Moja L, Mertz D, Loeb M, Forte G, Magrini N. Guideline recommendations and antimicrobial resistance: the need for a change. *BMJ Open*. juill 2017;7(7):e016264.
20. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. mars 2012;18(3):268- 81.
21. Daniau C. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé. *Santé Publique France*; 2018.
22. Schnall J, Rajkhowa A, Ikuta K, Rao P, Moore CE. Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance: limitations and lessons from the GRAM project. *BMC Med* [Internet]. déc 2019 [cité 1 avr 2020];17(1). Disponible sur: <https://bmcmecicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-019-1412-8>
23. Hay SI, Rao PC, Dolecek C, Day NPJ, Stergachis A, Lopez AD, et al. Measuring and mapping the global burden of antimicrobial resistance. *BMC Med* [Internet]. déc 2018

[cité 1 avr 2020];16(1). Disponible sur:  
<https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1073-z>

24. Antimicrobial stewardship programmes in health-care facilities in low- and middle-income countries: a WHO practical toolkit. *JAC-Antimicrob Resist* [Internet]. 1 déc 2019 [cité 1 avr 2020];1(3). Disponible sur:  
<https://academic.oup.com/jacamr/article/doi/10.1093/jacamr/dlz072/5623027>



Appendix 2: Clinical questionnaire:**Bacterial infection identified in the HJRA laboratory of a hospitalized patient****2) IN THE HOSPITAL DEPARTMENT:**

Is the Patient Leaving the Department before Collection: Yes No

Date of Birth: .... /.... /... Sex: M F Accomodation: Antananarivo Rural

Diabetes: YesNo Other comorbidities: .....

Hospitalization within the last 6 months: Yes No And if yes, by: Medical Surgical ICU

Antibiotic therapy within the last 6 months: Yes No

Date of admission to the department: .... /.... /....

Origin of the patient: A residence Emergency Medical Surgical Intensive Care

Reason for entry: ..... Trauma: Yes No

Entry reason category: Medical Urgent Surgery Elective Surgery

Antibiotic therapy upon admission: .....

Antibiotic therapy in progress at the time of the questionnaire: .....

Perfusion: Yes No Date : .... /.... /....

Urinary catheter: Yes No Date : .... /.... /....

Has the patient been intubated: Yes No Date : .... /.... /....

Central Venous Catheter: Yes No Date : .... /.... /.... Localization: .....

Patients' consent to answer the questionnaire: Yes No

Number of patient beds in the hospital room: .....

Employment of the head of the family: .....

Education level of the patient: None PrimaryMiddle Secondary Upper

Number of inhabitants in the house: ..... Number of rooms in the house: .....

Appendix 3: Over-the-counter (OTC) sale of medications



Appendix 4: Protocolled paramedic syndrome prescription ("cough", "diarrhea", "fever").



## **Serment d'Hippocrate :**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Sujet de la thèse: Mise en place d'un programme de gestion antibiotique et de la résistance bactérienne dans un pays à faible revenu.

Présentation des premières données clinico-biologiques du projet TSARA à Madagascar : une étude observationnelle longitudinale, prospective multicentrique.

Thèse : Médecine - Université des Antilles - Année 2020 - 2020ANTI0728

Mots Clés : antimicrobial resistance, drug-resistant infection, global public health, bacterial resistance, Madagascar, antibiotic stewardship, low and middle income countries

Objectif: Mise en place d'un suivi en temps réel de l'écologie bactérienne et de la prescription antibiotique basée sur les données clinico-biologiques dans un pays faible revenu.

Méthode: Une étude multicentrique observationnelle prospective a été conduite entre le 1<sup>er</sup> Avril et le 30 Octobre 2018 dans 3 CHU de Antananarivo à Madagascar. Des données socio-démographiques, cliniques et microbiologiques ont été recueillies par des interrogatoires face-à-face ainsi que par analyse des dossiers médicaux.

Résultats: L'intégralité des prélèvements positifs, soit 541 bactéries, étaient incluses sur la période d'étude. Plus de la moitié des patients (52,2%) étaient sous bi-antibiothérapie probabiliste dont 18,2% de carbapénèmes. Le taux d'infections nosocomiales était de 40,9%. Les infections étaient dues à des bactéries à Gram négatif dans 59,5% des cas dont 81% d'entérobactéries. Les résistances étaient de 87,7% pour les aminopénicillines, 59,0% pour les Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> Génération (C3G), de 3,4% pour les carbapénèmes et de 4,2% pour la colistine. 40% des *Acinetobacter Baumannii* étaient Résistants à l'Imipénème (ABRI). 11,5% des *Staphylococcus Aureus* étaient Résistants à la Mécilline (SARM) et 18,2% des *Enterococcus faecium* Résistaient aux Glycopeptides (ERG). 33,2% des Bactéries sont considérées Multi Résistantes (BMR). Le sexe masculin, l'antibiothérapie probabiliste par carbapénèmes et aminosides étaient significativement déterminants dans l'acquisition de BMR. 25% des bactéries résistantes aux C3G résistaient aussi à la colistine. Au final, l'antibiothérapie probabiliste mise en place par le clinicien était suffisante chez 67,4% des patients, et dans 57,9% des cas, une désescalade antibiotique était possible.

Conclusion: Le pourcentage de résistances comme le recours à des antibiothérapies larges sont très répandus à Madagascar. Une action d'éducation du praticien et des soignants à l'usage raisonné des antibiotiques ainsi qu'à l'hygiène hospitalière doit être menée afin d'optimiser la prescription d'antibiotiques ainsi que la prévalence d'infections nosocomiales.

Jury : - Président : Pr CHASSARD Dominique (PU-PH Faculté de Médecine de Lyon)

- Juges : Pr CARLES Michel (PU-PH Faculté de Médecine des Antilles)

Pr SZTARK François (PU-PH Faculté de Médecine de Bordeaux)

Pr RANDRIA Mamy (Professeur d'Infectiologie Faculté de Médecine Antananarivo)

- Directeur de Thèse : Dr RASKINE Laurent (Médecin Biologiste)