

UTILISATION COMMUNAUTAIRE IRRATIONNELLE DES ANTIBIOTIQUES AVANT L'ADMISSION À L'HÔPITAL PÉDIATRIQUE AMBOHIMIANDRA ANTANANARIVO

RAVELOMANANA L⁽¹⁾, TIAM NJIMAFO A⁽²⁾, RAKOTOJOELIMARIA E⁽³⁾,
RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO N⁽¹⁾.

1) Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Ambohimandra.

2) Université Antananarivo.

3) Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Tsaralalana.

Auteur correspondant : Rakotojoelimaria Elsa: elsah.rjm@gmail.com

Autres auteurs : Ravelomanana Lovaniaina : ravelomananal@yahoo.fr

Armand TiamNjimafo : njimafoa@gmail.com

Noëline Ravelomanana Razafiarivao: Ambohimindraravenoe@moov.mg

RÉSUMÉ :

L'utilisation inappropriée des antibiotiques favorise l'émergence de bactéries multi-résistantes. Elle constitue un problème mondial urgent et grave de santé publique surtout chez les enfants où les antibiotiques sont fréquemment prescrits. Des études à Antananarivo révélant une prévalence élevée de portage rectal d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase suggéraient une acquisition importante en milieu communautaire. Ce travail avait alors pour objectif de décrire les pratiques d'antibiothérapie en milieu communautaire et leur conformité aux recommandations récentes. Cette étude transversale rétrospective a duré 9 mois, de Janvier à Septembre 2017. Tous les enfants âgés de plus de 28 jours, admis dans le service de pédiatrie du CHU Mère-Enfant Ambohimandra, qui avaient reçu un antibiotique avant l'hospitalisation ont été inclus. Les patients sortis sans avis médical ont été exclus. Sur les 766 patients âgés de plus de 28 jours admis, 209 (27,28%) avaient reçu une antibiothérapie. Ils provenaient des 6 arrondissements et des zones suburbaines de la ville d'Antananarivo. Les nourrissons représentaient 76,56 % de notre échantillon dont 38,75% âgés de moins de 6 mois. La toux, la fièvre et la diarrhée ont été les principaux symptômes de prescription d'antibiotiques. Le délai moyen entre le début des symptômes et la première prise d'antibiotique a été de $2,32 \pm 5,21$ jours avec 36,84% moins de 1 jour. Les patients ont été hospitalisés après en moyenne $2,53 \pm 2,35$ jours. L'amoxicilline, l'ampicilline, le sulfaméthoxazole-triméthoprime, l'amoxicilline-acide-clavulanique et le métronidazole étaient les plus utilisés. La prescription a été irrationnelle dans 75,12% des cas dont 73,21% réalisés par des médecins généralistes libéraux. En conclusion, les nourrissons sont les plus exposés aux prescriptions irrationnelles d'antibiotiques en milieu communautaire à Antananarivo. Les risques sur leur santé future s'ajoutent à ceux de l'augmentation de l'antibiorésistance. La formation continue des médecins doit inclure les généralistes libéraux.

Mots-clés : Antibiotiques, Irrationnel, Enfants, Communautaire, Antananarivo.

ABSTRACT: IRRATIONAL USE OF ANTIBIOTICS IN COMMUNITY SETTING BEFORE ADMISSION AT THE PEDIATRIC HOSPITAL AMBOHIMIANDRA ANTANANARIVO.

The inappropriate use of antibiotics promotes the emergence of multi-resistant bacteria. It is an urgent and serious global public health problem, especially in children for which antibiotics are frequently prescribed. Studies in Antananarivo revealing a high prevalence of rectal carriage of beta-lactamase-producing enterobacteria suggested significant acquisition in community settings. The purpose of this work was to describe community-based antibiotic practices and their compliance with recent recommendations. This retrospective cross-sectional study lasted 9 months, from January to September 2017. All children older than 28 days, admitted to the pediatric ward of University Hospital Mother and Child of Ambohimandra, who had received an antibiotic before hospitalization were included. Patients discharged without medical advice were excluded. Of the 766 patients over 28 days admitted, 209 (27.28%) had received antibiotic therapy. They came from 6 districts and suburban areas of the city of Antananarivo. Infants accounted for 76.56% of our sample, 38.75% of whom were under 6 months of age. Cough, fever and diarrhea were the main symptoms of antibiotic prescription. The average time between the onset of symptoms and the first antibiotic intake was 2.32 ± 5.21 days with 36.84% less than 1 day. Patients were hospitalized after an average of 2.53 ± 2.35 days. Amoxicillin, ampicillin, sulfamethoxazole-trimethoprim, amoxicillin-clavulanic acid and metronidazole were the most commonly used. The prescription was irrational in 75.12% of the cases, 73.21% of which were performed by liberal general practitioners. In conclusion, infants are most exposed to irrational antibiotic prescriptions in community settings in Antananarivo. The risks for their future health are added to those of antimicrobial resistance increasing. Continuing education of physicians should include liberal general practitioners.

Key words: Antibiotics, Irrational, Children, Community, Antananarivo.

INTRODUCTION

L'émergence de souches bactériennes multi résistantes s'observe actuellement avec une prévalence mondiale variable d'un continent à un autre [1]. La résistance des bactéries aux antibiotiques a été déjà décrite dès l'avènement de ces derniers, mais récemment, elle s'avère favorisée par les prescriptions excessives et inadaptées [2]. Elle est devenue un problème majeur à l'échelle mondiale, parce qu'elle contribue à l'inefficacité croissante des prises en charge des pathologies infectieuses face à la mise sur le marché ralentie de nouvelles molécules [3]. La lutte contre l'utilisation irrationnelle des antibiotiques figure ainsi au cœur de la stratégie mondiale de lutte contre la prolifération de résistances bactériennes [4,5]. Une étude réalisée chez des patients admis dans un service de pédiatrie du CHU Antananarivo a révélé une prévalence élevée de portage rectal d'entérobactéries productrices de bêta-lactamase suggérant une acquisition importante en milieu communautaire [6].

Cette étude a été réalisée avec comme objectif de décrire la pratique de l'antibiothérapie en milieu communautaire et d'évaluer sa conformité par rapport aux recommandations récentes pour le traitement des maladies infantiles. Les résultats indiquent que les nourrissons sont les plus exposés aux prescriptions irrationnelles des antibiotiques

MÉTHODES

Cette étude s'est déroulée au sein du service de Pédiatrie du CHU Mère-Enfant Ambohimandra Antananarivo. Il s'agissait d'une étude transversale rétrospective réalisée sur une période de 9 mois allant de Janvier à Septembre 2017. Nous avons inclus tous les patients hospitalisés, âgés de plus de 28 jours, dont l'histoire de la maladie mentionnait au moins une administration d'antibiotique avant l'admission. Le critère de non inclusion était les patients sortis contre avis médical. Les variables recueillies pour chaque patient inclus ont été: l'âge, le genre, les caractéristiques des symptômes, ceux de l'antibiothérapie avant l'hospitalisation, le diagnostic principal et la catégorie des prescripteurs. Le diagnostic principal a été utilisé comme critère de jugement pour déterminer la conformité ou non aux recommandations. Nous avons choisi comme référence pour les recommandations les ouvrages : «Pédiatrie, 6^{ème} édition» publié en 2014 aux éditions Elsevier Masson par le Collège National des pédiatres universitaires [7], et le «Guide thérapeutique, 8^{ème} édition» publié aux éditions Elsevier Masson en 2015 [8]. L'antibiothérapie a été considérée irrationnelle pour toute administration pour laquelle elle n'était pas nécessaire ou lorsque son choix n'était pas conforme aux recommandations. Les données, saisies sur le logiciel Excel, ont été analysées avec Epi Info 7. Le test de Chi carré a été utilisé pour la comparaison des proportions.

RÉSULTATS

Sur les 912 patients hospitalisés, 766 étaient âgés de plus de 28 jours et 209 (27,28%) avaient reçu au moins un antibiotique avant leur admission. Le sex-ratio a été de 1,13. L'âge moyen était de $20 \pm 27,75$ mois avec 94,26% âgés de moins de 6 ans dont 80,71% des nourrissons parmi lesquels 38,75% inférieurs à 6 mois. Les symptômes ayant motivé la prescription d'antibiotiques sont présentés sur la figure 1. Le délai moyen entre le début des symptômes et la première prise d'antibiotique a été de $2,32 \pm 5,21$ jours avec une médiane à 1 jour et de moins de 24 heures pour 36,84%. La durée médiane de l'antibiothérapie pré-hospitalière a été de 2 jours avec 62,72% des enfants hospitalisés après au moins 48h. Le tableau I montre les symptômes les

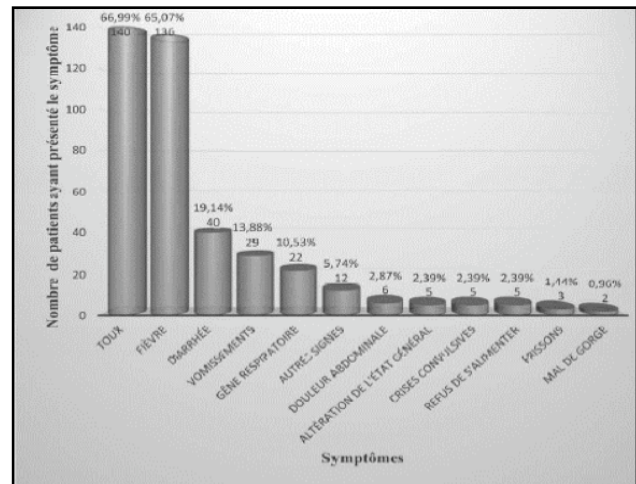


Figure 1. Fréquence des symptômes objets de prescriptions d'antibiotiques pré-hospitalières.

Tableau I. Etiologies des symptômes les plus fréquents ayant fait l'objet de prescription d'antibiotiques.

Symptômes (n)	Causes bactériennes (n)	Causes non bactériennes (n)
Toux (140)	Bronchiolite surinfectée (50) Pneumonie, broncho ou pleuro pneumopathie (24) Méningite (2) Infection urinaire (1) Total : (79=55%)	Bronchiolite (32) Bronchite, virose respiratoire (4) Asthme (4) Palu, psychose, gastro entérite par virose respiratoire, corps étranger...(21) Total : (61=43,6%)
Fièvre (136)	Bronchiolite surinfectée (32) Asthme surinfecté (5) angine, autres infections respiratoires (24) Dysenterie, shigellose.. (5) Autres : méningite, arthrite, infection urinaire, septicémie ... (14) Total : (80=58,8%)	Bronchiolite (20) Asthme (5) Virose respiratoire (2) Maladies digestives (21) Autres pathologies (adénolymphite, palu.. (8) Total : (56=41,2%)
Diarrhée (40)	Dysenterie, shigellose .. (7) Méningite (1) Infection urinaire (1) Total (9=22,5%)	Gastro entérite (28) Bronchite (2) Adénolymphite (1) Total : (31=77,5%)

plus fréquents ayant fait l'objet de prescription d'antibiotiques. La fréquence des maladies selon le diagnostic principal retenu est présentée sur le tableau II. La prescription d'antibiotiques a été irrationnelle dans 75,21% des cas : non requise dans 45,93% et non conforme aux recommandations dans 29,18%. Le tableau III résume cette pratique irrationnelle de l'antibiothérapie en milieu communautaire. A l'hôpital, 113 patients (54,07%) ont effectivement nécessité une antibiothérapie. Quatre enfants sur les 209 (1,91%) sont décédés.

DISCUSSION

Nos résultats confirment que les enfants de moins de 6 ans

Tableau II. Pathologies ayant fait l'objet d'une antibiothérapie pré-hospitalière classées par appareil.

Appareils	Pourcentage des patients atteints	Pathologies	Pourcentages (%)
Respiratoire	62,20%	Bronchiolite surinfectée	25,84
		Bronchiolite simple	15,79
		Pneumonie	9,57
		Asthme	4,31
		Asthme surinfecté	1,91
		Coqueluche	1,91
		Bronchite virale	0,96
		Virose respiratoire	0,96
		CCHS sur virose	0,48
		Pleuro-pneumopathie	0,48
Digestif	20,56%	GEA parentérale sur virose	9,09
		GEA entérale	7,18
		GEA parentérale sur pneumonie	1,44
		Syndrome dysentérique bactérienne	1,44
		Gastrite	0,48
		GEA parentérale sur otite	0,48
		TIAC	0,48
Neuro	3,35%	Méningite	2,39
		Crise épileptique en cours d'exploration	0,48
		Toxicoclonie	0,48
ORL	1,44%	Angine érythémato-pultacée	0,48
		Otite Moyenne Aigüe	0,48
		Rhinite obstructive dyspnéisante	0,48
Inflammatoire	1,44%	Adénolymphite mésentérique	0,96
		Purpura rhumatoïde	0,48
Rénal et urinaire	4,31%	PNA	2,87
		Syndrome néphrotique	0,96
		CCHS sur PNA	0,48
Autre	6,70%	Paludisme	0,96
		Abcès cutané	0,48
		Arthrite septique	0,48
		Brûlure	0,48
		Candidose buccale	0,48
		CCHS sur dermatite infectieuse	0,48
		Cellulite dentaire	0,48
		Corps étranger	0,48
		Dermatose allergique	0,48
		Malformation artério-veineuse	0,48
		Myocardite virale	0,48
		Ostéomyélite	0,48
		Psychose	0,48

sont les plus exposés aux prescriptions d'antibiotique en milieu communautaire. Ils montrent en outre que plus des trois quarts de ces enfants étaient des nourrissons dont plus du tiers âgés de moins de 6 mois. Rossignolli et al [9] dans une revue de la littérature portant sur les prescriptions ambulatoires d'antibiotique en Amérique du Nord et en Europe ont conclu cette forte exposition (42,6%) des enfants âgés de moins de 6 ans. Une des études de cette revue a trouvé également que les nourrissons constituaient la tranche d'âge la plus représentée avec une prévalence de 71,8% [9]. L'exposition des nourrissons aux antibiotiques peut avoir un impact négatif sur leur santé future. Pitter G et al dans une étude de cohorte sur 143.163 enfants en Italie a rapporté une association entre l'exposition aux antibiotiques pendant la première année de vie et l'augmentation du risque d'asthme à l'adolescence [10]. D'autres études ont également conclu à la corrélation entre l'exposition aux antibiotiques pendant la première année de vie et la survenue ultérieure de maladie allergique tels que l'asthme, la rhino conjonctivite, la dermatite atopique. [11, 12,13]. L'impact des prises d'antibiotiques avant l'âge de 6 mois sur la croissance pondérale a été

aussi étudié. Les résultats ont été discordants : Gerber J.S. et al n'ont pas trouvé de liaison statistiquement significative [14] ;

par contre, Saari A. et al ont rapporté que l'antibiothérapie avant l'âge de 6 mois ou des prises répétées chez le nourrisson ont été associées à un risque de surpoids à 2 ans [15].

La toux et/ou la fièvre et/ou la diarrhée représentaient plus de 80% des symptômes qui ont fait l'objet d'antibiothérapie avant l'hospitalisation (Figure 1), ce qui rejoint les observations d'autres auteurs: Risk R. et al. en Gambie pour la toux et la diarrhée [16], Zolaly M. et al dans une étude en Arabie Saoudite pour la fièvre [17]. Cette prescription d'antibiotiques par ailleurs, a été trop hâtive. En effet, la durée médiane d'évolution de la maladie avant la 1ère administration d'antibiotique a été de 1 jour. Peu d'enfants ont ainsi pu bénéficier de l'approche « wait and see » ou « watchfulwaiting » ou la réévaluation à 48 heures. Cette approche stipule que lorsque l'état de l'enfant n'est pas grave (fièvre < 39°C, évolution de la maladie ≤ 48 heures, etc.) et que le médecin suspecte une infection bactérienne, il doit instituer un traitement symptomatique et réévaluer l'enfant à la 48^{ème} heure avant d'instaurer une antibiothérapie, en cas d'absence d'amélioration [18,19]. Cette approche aurait permis d'éviter une utilisation abusive des antibiotiques dans de nombreux cas, notamment chez les patients avec une toux ou une fièvre d'origine virale (respectivement 43,6% et 41,2% des cas) ou une diarrhée liquidienne 77,5% des cas (Tableau II).

Nous avons observé également que près des deux tiers (62,72%) des enfants ayant reçu des antibiotiques en milieu communautaire ont été hospitalisés après 48 heures. Il a été reconnu cependant que toute hospitalisation après 48h d'une antibiothérapie, peut être considérée comme un échec de celle-ci [18, 20] ; soit le choix et/ou la dose des antibiotiques n'étaient pas adaptés soit la maladie n'était pas d'origine bactérienne. A l'hôpital, seuls 54,07% des enfants ont nécessité réellement une antibiothérapie.

En ce qui concerne les maladies faisant l'objet de prescription pré-hospitalière d'antibiotique, nos résultats rejoignent ceux de la littérature sur le fait

que les pathologies respiratoires constituaient les premiers motifs de prescription (tableau II). Néanmoins, les maladies en cause variaient d'un pays à l'autre. Aux Etats-Unis, Hersh A. et al ont enregistré plus de prescriptions pour les infections respiratoires hautes [21] ainsi que Basu S. et al en Inde [22] alors qu'en Gambie, c'étaient la pneumonie, la toux et la grippe [16]. Nos données, avec une prédominance des bronchiolites, se rapprochaient plutôt de celles de Sayed M.F.E. et al. dans une étude effectuée en pédiatrie de ville où les cas de bronchiolite représentaient 45,5% des administrations d'antibiotiques [23]. La bronchiolite, certes, est la pathologie des voies aériennes inférieures la plus fréquente durant la première année de vie avec un pic entre 4 et 6 mois [24, 25], mais elle est essentiellement d'origine virale et l'antibiothérapie n'est indiquée qu'en cas de surinfection et chez certains terrains particuliers [26, 27]. Il faut alors choisir un antibiotique efficace sur les trois germes les plus fréquemment rencontrés : *Haemophilus Influenzae*, *Streptococcus Pneumoniae*, *Moraxella Catarrhalis*, c'est à dire amoxicilline-acide clavulanique ou cefpodoxime-proxétel ou cefuroxime-axétel [28]. L'amoxicilline a été l'antibiotique le plus utilisé dans notre étude.

Tableau III : Conformité aux recommandations des antibiothérapies en milieu communautaire

	Nombre total de n=209(%)	Prescriptions Appropriées n(%)	Prescriptions inappropriées n(%)	P-value
Selon les signes fonctionnels les plus fréquents				
Toux	140 (66,99)	45 (32,14)	95 (67,86)	< 0,001
Fièvre	136 (65,07)	34 (25,00)	102 (75,00)	0,95
Diarrhée	40 (19,14)	1 (2,50)	39 (97,50)	< 0,001
Selon les antibiotiques les plus utilisés				
Amoxicilline	76 (36,36)	31 (40,78)	45 (59,22)	< 0,001
Sulfaméthoxazole-triméthoprime	32(15,31)	0(0,00)	32(100)	<0,001
Ampicilline	28 (13,40)	0 (0,00)	28 (100)	0,001
Amoxicilline-Acide	23 (11,00)	14 (60,86)	9 (39,14)	< 0,001
Clavulanique				
Métronidazole	22 (10,53)	1 (0,01)	21 (99,09)	0,01
Selon les prescripteurs				
Médecins généralistes libéraux	153 (73,21)	32 (20,91)	121 (79,09)	0,02
Médecins généralistes hospitaliers	8 (3,83)	3 (37,50)	5 (62,50)	0,40
Pédiatres	11 (5,26)	4 (36,36)	7 (63,64)	0,36
Automédication parentale	11 (5,26)	3 (27,27)	8 (72, 73)	0,85
Prescripteurs non précisés	26 (12,44)	10 (38,46)	16 (61,54)	0,08

Les antibiotiques les plus prescrits (tableau III) différaient d'ailleurs de ceux rapportés par d'autres auteurs. En effet, les 5 antibiotiques les plus utilisés aux Pays-Bas en 2005 ont été l'amoxicilline, la clarithromycine, l'amoxicilline-acide clavulanique, l'azythromycine et la pénicilline [29]. En Inde, lors d'une étude prospective de 6 mois chez des enfants vus en consultation externe dans un service de pédiatrie, les antibiotiques les plus utilisés ont été l'amoxicilline, le norfloxacine+métronidazole, le cefpodoxime, l'amoxicilline-acide clavulanique, le céfixime [22]. En Gambie, c'étaient le cotrimoxazole, l'amoxicilline et le métronidazole [16]. La pratique de prescription d'antibiotique variait ainsi entre les pays et même au sein d'un même pays entre ses différentes régions en fonction des pathologies et de l'écologie bactérienne [9,21,22]. Ce constat souligne l'importance pour chaque autorité régionale de réaliser des études similaires dans sa région afin d'avoir une représentation exacte et contextuelle de la situation au niveau local.

En se référant au diagnostic principal, la prescription d'antibiotiques pré-hospitalière a été irrationnelle trois fois sur quatre. Ce résultat rejoint celui retrouvé par Cassir N et al, lors d'une étude effectuée dans un service de pédiatrie à Aix-en-Provence à Marseille [18]. Lors de ces travaux, 75% des antibiothérapies instituées en médecine de ville ont été jugées irrationnelles. Toutefois, il faut noter que ces résultats, bien que similaires, ne reflètent pas la prévalence réelle de l'utilisation irrationnelle des antibiotiques chez l'enfant en milieu communautaire. Dans les deux études en effet, le recrutement des patients a eu lieu en milieu hospitalier. Cette prévalence élevée suggère toutefois une utilisation irrationnelle d'antibiotiques importante en milieu communautaire. L'inquiétante augmentation de la prévalence des infections à Bacilles Multi-Résistants retrouvée par plu-

sieurs auteurs dans la ville d'Antananarivo en témoigne [6,30-32].

Quant aux prescripteurs, nos résultats rejoignent ceux d'autres auteurs avec la nette prédominance des médecins généralistes libéraux (tableau III). Leur prescription a été irrationnelle dans 79,09%, la littérature rapporte que 50 % des prescriptions d'antibiotiques chez l'enfant par les médecins généralistes étaient inappropriées [9,29]. Ce constat devrait pousser les autorités à considérer les médecins généralistes comme cible principale des programmes de promotion de l'utilisation rationnelle des antibiotiques chez l'enfant.

CONCLUSION

L'utilisation irrationnelle des antibiotiques en milieu communautaire à Antananarivo s'observait fréquemment lors des épisodes de toux, de bronchiolite et de diarrhée du nourrisson. Les médecins généralistes libéraux en seraient la première source. Des études similaires devraient être entreprises dans d'autres régions afin d'avoir une compréhension globale du problème. Mais d'ores et déjà des actions devraient être entreprises afin de limiter l'inquiétante prolifération de résistances bactériennes sur l'île.

REMERCIEMENTS :

Nous remercions tous les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

CONFLITS D'INTÉRÊT

Nous déclarons de ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article

LISTE DE CONTRIBUTION DES AUTEURS

Ravelomanana Lovaniaina : Analyse statistique des données, rédaction de l'article.

Armand TiamNjimafo : Rédaction du protocole, recueil des données, rédaction article.

Rakotojoelimaria H.E : Rédaction du protocole, analyse statistiques des données, rédaction article.

Ravelomanana Noeline : Validation du protocole, supervision du déroulement de l'étude, vérification de l'article.

DATE D'ENVOI DE L'ARTICLE : 10/09/2019.

DATE D'ACCEPTATION : 14/01/2020.

DATE DE PUBLICATION : 01/04/2020.

RÉFÉRENCES

- Vodovar D, Marcadéb G, Raskine L, et al.** Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi: épidémiologie, facteurs de risque et mesures de prévention. La Revue de Médecine Interne. 2013; 34: 687-693.
- Trémolières F, Bernard L, Cavallo J.D, et al.** Faut-il développer de nouveaux antibiotiques? Médecine et Maladies Infectieuses. 2005; 35: 79-86.
- Stahl JP.** Épidémiologie, contrôle et traitements des résistances aux antibiotiques: compte-rendu du 45^{ème} congrès ICAAC, Washington 2005. Médecine et Maladies Infectieuses. 2006; 36: 290-296.
- Leung E, Weil D, Raviglione M, et al.** World Health Organisation World Health Day Antimicrobial Resistance Technical Working Group, Aidara-Kane A, et A. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. Bull World Health Organ. 2011 Mai; 89,5: 390-2, DOI: 10.2471/BLT.11.088435.

5. Colgan R, Powers J. Appropriate antimicrobial prescribing: approaches that limit antimicrobial resistance. *Am Fam Physician*. 2001 September; 64, 6: 999-1004.
6. Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, et al. Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PloS One*. 2011; 6(7): e22738.
7. Bourrillon A, Benoist G, Delacourt C. *Pédiatrie 6ème édition*. Collège National des Pédiatres Universitaires. 2015: 432-739.
8. Perlemuter L, Perlemuter G. *Guide de Thérapeutique 8ème édition*. 2015: 1716-40.
9. Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol*. Déc 2007; 63(12): 1099-106.
10. Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, et al. Antibiotic exposure in the first year of life and later treated asthma, a population based birth cohort study of 143,000 children. *Eur J Epidemiol*. 2016 Jan; 31(1): 85-94.
11. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III Study Group. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhino-conjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Nov; 124(5): 982-9.
12. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M et al. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Jul; 119(1): 54-58.
13. Tsakok T, McKeever TM, Yeo Letal. Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013 Nov; 169(5): 983-91.
14. Gerber JS1, Bryan M, Ross RK et al. Antibiotic Exposure During the First 6 Months of Life and Weight Gain During Childhood. *JAMA*. 2016 Mar 22-29; 315(12): 1258-65.
15. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, et al. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015 Apr; 135(4): 617-26.
16. Risk R, Naismith H, Burnett A, et al. Rational prescribing in paediatrics in a resource-limited setting. *Arch Dis Child*. Jul 2013; 98(7): 503 9.
17. Zolaly M, Manal A, Hanafi M. Factors affecting antibiotics' prescription in general pediatric clinics. *Jour Tai Univ Med Sci*. 2011; 6, 1: 33-41.
18. Cassir N, Di Marco J, Poudjol A et al. Prescriptions inappropriées d'antibiotiques chez l'enfant en médecine de ville : raisons et conséquences. *Arch Pediatr*. 2012 Juin; 19, 6: 579-84.
19. Hersh A, Jackson M, Hicks L. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Principles of judicious antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in pediatrics. *Pediatrics*. 2013 Novembre; 132, 6: 1146-54.
20. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. *E. Pilly*. 28ème édition. Paris: Vivactis Plus. 2008:150-409.
21. Hersh A, Shapiro DJ, Pavia AT, et al. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics*. Dec 2011; 128(6): 1053-61.
22. Basu S, Chatterjee M, Chandra PK, et al. Antibiotic misuse in children by the primary care physicians--an Indian experience. *Niger J Clin Pract*. Mars 2008; 11(1): 52-7.
23. Sayed MFE, Tamim H, Jamal D, et al. Prospective study on antibiotics misuse among infants with upper respiratory infections. *Eur J Pediatr*. 1 juin 2009; 168(6): 667.
24. ANAES. Conférence de consensus. Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. ANAES. 2000.
25. Ahmad SSA, Mujawar Q, Mahammed. Clinical profile of bronchiolitis in infants younger than 90 days in Saudi Arabi. *J Emerg Trauma Shock*. 2014 Jan-Mar; 7(1): 49-52.
26. Stagnara J, Balagny E, Cossalter B. Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson. *Arch Pediatr*. 2001: 3-10.
27. Dutau, Guy PR. Bronchio-alvéolite du nourrisson: diagnostic et traitement. *Rev Prat Paris*. 1999; 49, 2000: 14-8.
28. Aubin I, Coblenz L, Cixous B. La bronchiolite aigue du nourrisson: des recommandations à la pratique. *L Rev Exercer- Novembre/ Décembre 2003* :67- 4.
29. Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Arch Dis Child*. Juin 2011; 96(6): 590-5.
30. Andriatahina T, Randrianirina F, Hariniaina E et al. High prevalence of fecal carriage of extended-spectrum B-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a pediatric unit in Madagascar. *BMC Infect Dis*. 2010 Juillet; 10, 204: 1-8.
31. Randrianirina F, Soares J, Carod J et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community acquired urinary tract infections in Antananarivo. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59, 2: 309-12.
32. Rasamiravaka T, Rafanomezantsoa H, Rasoanandrasana S et al. Présence préoccupante des bactéries multirésistantes dans la communauté malgache. *Rev Med Madag*. 2012; 2, 3: 174-5.