*Chapter 9*

*Summary*

*Samenvatting*

*Résumé*

**Summary**

Febrile diseases remain one of the main causes of pediatric medical consultations in Burkina Faso. Fever is common among children under 5 years old and for many years malaria has been the default diagnosis based on clinical symptoms only and without knowing the real cause of fever. This worrying situation around malaria has improved thanks to the implementation of the “test and treat” strategy of the World Health Organization (WHO) for malaria management, whereby anti-malarials are only prescribed to a febrile patient in the case a malaria diagnostic test (in most cases, either microscopy or a rapid diagnostic test [RDT]) is positive. However, the management of other, non-malaria, fever cases remain a great challenge for (community) health workers in almost all malaria-endemic areas. Due to the lack of appropriate (simple) diagnostic tests and algorithms, it is often not possible to identify the real fever etiologies and antibiotics are empirically prescribed when malaria is ruled out by rapid diagnostic testing. This uncontrolled prescription of antibiotics has resulted in a significant increase of drug resistance, which is currently considered to be one of the greatest health threats.

This thesis aims to seek a better understanding of the current diagnostic practices and the management of febrile diseases in children under 5 years of age, to highlight the resistance profile of bacteria against commonly used first-line antibiotics to treat febrile diseases occurring in the study area (Nanoro, Burkina Faso), and to explore alternative diagnostic algorithms that could improve the current diagnosis and management of these febrile cases.

Data from **chapter 2** revealed the necessity to seek other causes of fever in febrile children irrespective of malaria RDTs results. Indeed, in many children having either a false positive or a negative malaria RDT result, the microbiology analysis confirmed other causes of fever and the need to treatment many of them. These febrile diseases are being missed because the diagnosis is frequently based on mRDT-*Pf-*HRP 2 results. Not treating these diseases can be fatal, in particular in children with a fragile immune system. In light of this, health workers must next to malaria diagnosis, search for other potential causes of infection, like invasive bacterial diseases in all febrile children in malaria-endemic areas. This will in particular be useful in those cases where fever does not subside after appropriate antimalarial treatment.

Due to our current diagnostic practices, health workers tend to prescribe antibiotics together with antimalarials to relieve febrile children and their mothers, as described in **chapter 3.** Research presented in this chapter showed that antibiotics were systematically prescribed when malaria was ruled out by mRDT *Pf-*HRP-2 results. In part this is due to the fact that health workers tend to adhere well to the results of mRDT testing: i.e., when the test is positive antimalarials are provide and not when it is negative. However, the unavailability of appropriate diagnostic tools that can confirm fever etiologies other than malaria results in the uncorroborated prescription of antibiotics, and this contributes to emerging of resistance. Consequently, to deal with this concern, it is crucial to develop point-of-care tests to screen for other fever causes that can guide antibiotic prescriptions, and reduce the spread of antibiotic resistance.

The unbridled prescription of antimicrobials can significantly undermine antibiotic efficacy. This is also shown in **chapter 4 and 5** of this Thesis. High resistance rates of bacteria isolated from various clinical samples to several first-line antibiotics used to treat febrile diseases in Burkina Faso were found. For instance, most frequently isolated *Salmonella* strains displayed high resistance to ampicillin (70%) and trimethoprim-sulphamethoxazole (65%). Furthermore, *Escherichia coli* isolates were fully resistant to these two antibiotics (100%). Moreover, multi-drug resistance was frequently observed, mainly in Gram-negative bacteria (see Chapter 4). In addition, research on bacteria isolated from the nasopharynx of children (Chapter 5), revealed *S. aureus* isolates having alarming resistance to penicillin (96.0%) and *S. pneumoniae* to be fully resistant to tetracycline (100%) and highly resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole (83.3%). Facing this increasing resistance, antibiotic efficacy surveillance systems should be reinforced or implemented everywhere in Burkina Faso to provide extensive antimicrobial resistance data and information on the kind of resistant bacterial species in circulation. Treatment guidelines should be revised and updated on the basis of actual resistance data.

Thus, with the exception of malaria, for which rapid diagnostic tests are available, the management of infectious diseases is often presumptively on the basis of clinical signs and symptoms However, the interpretation of clinical signs and symptoms in relation to bacterial infections is challenging and often not conclusive, and may lead to an over prescription of antibiotics when a malaria infection is excluded.  Health workers (and patients) would greatly benefit from having simple diagnostic algorithms available that could specifically identify pathogens responsible for an infection. There is a pressing need for simple and field-deployable diagnostic algorithms. Clinical diagnostic algorithms would be one of the easiest solutions as they do not need any high technology tools or infrastructure for their use, but they are especially difficult to develop for a country such as Burkina Faso. We have aimed to determine the association between clinical signs and symptoms and basic haematology data, with laboratory confirmed bacterial infections. However, as reported in **chapter 6,** the association of a bacterial infection with clinical signs/symptoms and basic hematology data is not adequately specific or sensitive enough to predict all true bacterial infections in febrile children under 5 years.

To fill a part of this gap, in **chapter 7** of this thesis, we conducted a study aiming to assess whether combined testing with a semi-quantitative RDT for c-reactive protein (CRP) with malaria RDT *Pf*-HRP-2 febrile children under 5, to diagnose the cause of their disease could yield a reduction of antibiotic prescriptions. Because of the accuracy and sensitivity of this CRP test to distinguish bacterial infections from non-bacterial infections, its association with the negative results of malaria RDT *Pf*-HRP-2 can improve the diagnostic and management of non-malaria fever.In particular, the work in Chapter 7 has shown that the use of a CRP test in case themRDT-*Pf*HRP2 is negative would have a positive effect on reducing unneeded drug prescriptions. It was found that if the result of additional CRP testing was considered, 44 children who had negative mRDT-PfHRP2 and also a negative CRP test, would not get antibiotic treatment. This would translate to a reduction of 35.5% of antibiotic prescriptions in this group of febrile children. However, there is a risk to miss potential severe bacterial infections and a close follow-up of these cases is strongly recommended.

Future research could encompass the development of diagnostic algorithms that include more rapid point of care (POC) tests and simplified molecular diagnostics. The practical implementation of this proposed research enables the diagnosis of a large range of fever etiologies and may add value to currently available RDTs (or new ones to implement), but their costs may make them unaffordable for limited-resource countries like Burkina Faso. Also work towards improving current malaria rapid tests should be considered, in particular to improve their diagnostic accuracy. Furthermore, there is a necessity to develop and implement simple diagnostic platforms/tools, such as rapid blood culture methods and fast antimicrobial susceptibility testing methods, which would facilitate the identification of a specific bacterial pathogen and its susceptibility to antibiotics. The proposed research towards innovative diagnostic strategies can empower health workers to better manage febrile diseases and prescribe appropriate antimicrobial treatments, thereby contributing to the reduction of antimicrobial resistance.

In conclusion, the outcomes of this thesis have highlighted that alternative causes for fever are not frequently taken into account when a febrile child seeks health care. This is due to the high malaria prevalence in our study area and a lack of appropriate diagnostic tools to identify other fever etiologies. A malaria RDT is in principle the only diagnostic tool readily available to diagnose febrile diseases in many rural areas of Sub-Saharan Africa. The availability of such a test has greatly supported the "test and treat" strategy recommended by the World Health Organization (WHO) and has been instrumental in reducing malaria mortality and morbidity during the last decade. However, due to the diminishing diagnostic performance of these RDTs and health workers’ fear not to miss serious underlying febrile diseases, like invasive salmonellosis, antibiotics are often randomly prescribed, resulting in an increased risk of spreading antibiotic resistance. To solve this issue, the diagnosis of non-malaria fevers should be improved and a (bacterial) biomarker, such as c-reactive protein and procalcitonin, could be combined with malaria RDTs to make an initial differentiation between potential fever etiologies. Furthermore, it will be of utmost importance to have surveillance systems for antibiotic resistance implemented or reinforced. This system is a cornerstone for the management and control of the spread of antibiotic resistance and is especially an indispensable tool to monitor emerging resistant bacteria in various areas. In addition, it also allows for the evaluation of the effectiveness of (newly) implemented treatment strategies. Treatment guidelines should be frequently updated on the basis of resistance surveillance data.

Samenvatting

Koortsende ziekten blijven een van de belangrijkste oorzaken van medische consultaties bij kinderen in Burkina Faso. Koorts komt veel voor bij kinderen onder de 5 jaar en jarenlang is de standaarddiagnose malaria geweest, louter gebaseerd op klinische symptomen en zonder de echte oorzaak van de koorts te kennen. Deze zorgwekkende situatie rond malaria is verbeterd dankzij de implementatie van de “test and treat”-strategie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voor de management van malaria, waarbij antimalariamiddelen alleen worden voorgeschreven aan een patiënt met koorts in het geval van een positieve diagnostische malariatest (in de meeste gevallen microscopie of een diagnostische sneltest [RDT]). De behandeling van andere, niet-malaria-koortsgevallen blijft echter een grote uitdaging voor lokale gezondheidswerkers in bijna alle malaria-endemische gebieden. Door het ontbreken van geschikte (eenvoudige) diagnostische testen en algoritmen is het vaak niet mogelijk om de echte oorzaak van de koorts te identificeren en worden antibiotica empirisch voorgeschreven wanneer malaria wordt uitgesloten door diagnostisch onderzoek. Dit ongecontroleerd voorschrijven van antibiotica heeft geleid tot een aanzienlijke toename van de resistentie tegen geneesmiddelen, en dit wordt momenteel beschouwd als een van de grootste bedreigingen voor de gezondheid.

Dit proefschrift heeft tot doel een beter begrip te krijgen van de huidige diagnostische praktijken en de behandeling van koortsende ziekten bij kinderen jonger dan 5 jaar, om het resistentieprofiel van bacteriën tegen veelgebruikte eerstelijns antibiotica voor de behandeling van koorts in het onderzoeksgebied (Nanoro, Burkina Faso) te bepalen, en om alternatieve diagnostische algoritmen te onderzoeken die de huidige diagnose en behandeling van deze koortsgevallen zouden kunnen verbeteren.

Resultaten uit hoofdstuk 2 laten de noodzaak zien om andere oorzaken van koorts bij kinderen met koorts te zoeken, ongeacht de RDT resultaten voor malaria. Bij veel kinderen met een vals-positief of een negatief malaria-RDT resultaat, bevestigde de microbiologische analyse andere oorzaken van koorts, waarvan er verschillende behandeling nodig hebben. Deze koortsende ziekten worden vaak gemist omdat de diagnose alleen gebaseerd is op de resultaten van een malaria sneltest. Het niet behandelen van deze ziekten kan dodelijk zijn, vooral bij kinderen met een kwetsbaar immuunsysteem. In het licht hiervan moeten gezondheidswerkers, naast diagnose malaria, zoeken naar andere mogelijke oorzaken van infectie, zoals invasieve bacteriële ziekten bij alle kinderen met koorts in malaria-endemische gebieden. Dit zal met name nuttig zijn in die gevallen waarin de koorts niet afneemt na een geschikte antimalaria behandeling.

Vanwege de huidige diagnostische benadering hebben gezondheidswerkers de neiging om antibiotica samen met antimalariamiddelen voor te schrijven om kinderen met koorts, en hun moeders, te helpen, zoals beschreven in hoofdstuk 3. Onderzoek in dit hoofdstuk toonde aan dat antibiotica systematisch werden voorgeschreven wanneer malaria werd uitgesloten door de resultaten van de malaria sneltest. Voor een deel is dit te wijten aan het feit dat gezondheidswerkers zich goed houden aan de resultaten van malaria sneltesten: wanneer de test positief is, worden antimalariamiddelen verstrekt en niet wanneer deze negatief is. Het niet beschikbaar zijn van geschikte diagnostica die andere oorzaken van koorts dan malaria kunnen bevestigen, resulteert echter in het ongefundeerd voorschrijven van antibiotica, en dit draagt ​​bij aan het ontstaan ​​van resistentie. Het is daarom van cruciaal belang om point-of-care-tests te ontwikkelen om andere koortsoorzaken te kunnen opsporen, die het voorschrijven van antibiotica kunnen leiden en de verspreiding van antibioticaresistentie verminderen.

Het ongebreideld voorschrijven van antimicrobiële middelen kan de werkzaamheid van antibiotica aanzienlijk ondermijnen. Dit wordt ook aangetoond in hoofdstuk 4 en 5 van dit proefschrift. In Burkina Faso werd een grote mate van resistentie gevonden in bacteriën geïsoleerd uit verschillende klinische monsters tegen verschillende eerstelijns antibiotica die worden gebruikt om koortsende ziekten te behandelen. De meest frequent geïsoleerde *Salmonella*-stammen vertoonden bijvoorbeeld een hoge resistentie tegen ampicilline (70%) en trimethoprim-sulfamethoxazol (65%). Bovendien waren isolaten van *Escherichia coli* volledig resistent tegen deze twee antibiotica (100%). Daarnaast werd veelvuldig resistentie tegen meerdere geneesmiddelen waargenomen, voornamelijk bij Gram-negatieve bacteriën (zie Hoofdstuk 4). Verder bleek uit onderzoek naar bacteriën geïsoleerd uit de nasopharynx van kinderen (hoofdstuk 5), dat *S. aureus* isolaten een alarmerende resistentie hebben tegen penicilline (96,0%) en *S. pneumoniae* volledig resistent is tegen tetracycline (100%) en zeer resistent tegen trimethoprim -sulfamethoxazol (83,3%). Met het oog op deze toenemende resistentie moeten surveillancesystemen voor de werkzaamheid van antibiotica worden versterkt of overal in Burkina Faso worden geïmplementeerd om zo uitgebreide gegevens over antimicrobiële resistentie en informatie over welke resistente bacteriesoorten die in omloop zijn te verkrijgen. Richtlijnen voor behandeling moeten worden herzien en bijgewerkt op basis van feitelijke resistentie gegevens.

Met uitzondering van malaria, waarvoor snelle diagnostische testen beschikbaar zijn, is de behandeling van infectieziekten dus vaak alleen op basis van klinische symptomen. De interpretatie van klinische symptomen met betrekking tot bacteriële infecties is een uitdaging en vaak niet eenduidig. Het kan leiden tot een te hoog voorschrijven van antibiotica wanneer een malaria-infectie is uitgesloten. Gezondheidswerkers (en patiënten) zouden veel baat hebben bij het beschikbaar zijn van eenvoudige diagnostische algoritmen die specifiek pathogenen kunnen identificeren die verantwoordelijk zijn voor een infectie. Er is een dringende behoefte aan eenvoudige en in het veld inzetbare diagnostische algoritmen. Klinisch diagnostische algoritmen zouden een van de gemakkelijkste oplossingen zijn, omdat ze geen geavanceerde technologische hulpmiddelen of infrastructuur nodig hebben voor hun gebruik, maar ze zijn vooral moeilijk te ontwikkelen voor een land zoals Burkina Faso. We hebben getracht het verband te bepalen tussen klinische symptomen en basale hematologische gegevens, met laboratorium bevestigde bacteriële infecties. Echter, zoals gerapporteerd in hoofdstuk 6, is de associatie van een bacteriële infectie met klinische symptomen en basale hematologische gegevens niet voldoende specifiek of gevoelig genoeg om alle bacteriële infecties bij koortsende kinderen jonger dan 5 jaar te voorspellen.

Om een ​​deel van deze leemte op te vullen, hebben we in hoofdstuk 7 van dit proefschrift een studie uitgevoerd om te beoordelen of het gecombineerd testen met een semi-kwantitatieve RDT voor c-reactief proteïne (CRP) en met een malaria sneltest de oorzaak van koorts bij kinderen jonger dan 5 jaar beter kan diagnosticeren en of dit zou kunnen leiden tot een vermindering van het aantal antibioticavoorschriften. Vanwege de nauwkeurigheid en gevoeligheid van deze CRP-test om bacteriële infecties te onderscheiden van niet-bacteriële infecties, kan de associatie met de negatieve resultaten van de malaria snel test de diagnose en behandeling van niet-malaria koorts verbeteren. Het onderzoek gepresenteerd in Hoofdstuk 7 heeft aangetoond dat het gebruik van een CRP-test in het geval dat de malaria sneltest negatief is, een positief effect zou hebben op het verminderen van onnodige medicatievoorschriften. Het onderzoek liet zien dat als het resultaat van additioneel CRP testen werd meegenomen dan zouden 44 kinderen met een negatieve malaria test en een negatieve CRP-test geen antibiotica behandeling krijgen. Dit zou zich vertalen in een vermindering van 35,5% van de antibioticavoorschriften bij deze groep kinderen met koorts Er is echter een risico dat potentieel ernstige bacteriële infecties worden gemist en daarom is een nauwgezette opvolging van deze kinderen sterk aanbevolen.

Toekomstig onderzoek zou de ontwikkeling van diagnostische algoritmen kunnen omvatten, waaronder snellere point-of-care (POC)-tests en vereenvoudigde moleculaire diagnostiek. De praktische implementatie van dit voorgestelde onderzoek maakt het mogelijk om een groot aantal oorzaken van koorts te diagnosticeren en kan waarde toevoegen aan momenteel beschikbare (of nieuw te implementeren) sneltesten, maar hun kosten kunnen ze onbetaalbaar maken voor landen met beperkte middelen zoals Burkina Faso. Ook moet worden overwogen om huidige malaria-sneltesten te verbeteren, met name wat betreft hun diagnostische nauwkeurigheid. Verder is het noodzakelijk om eenvoudige diagnostische platforms/tools te ontwikkelen en te implementeren, zoals snelle bloedkweekmethoden en snelle antimicrobiële gevoeligheidstesten, die de identificatie van een specifieke bacteriële ziekteverwekker en zijn gevoeligheid voor antibiotica zouden vergemakkelijken. Het voorgestelde onderzoek naar innovatieve diagnostische strategieën kan gezondheidswerkers in staat stellen koortsende ziekten beter te beheersen en geschikte antimicrobiële behandelingen voor te schrijven, en zo bij te dragen aan de vermindering van antimicrobiële resistentie.

Concluderend, de resultaten van dit proefschrift hebben aangetoond dat alternatieve oorzaken voor koorts niet vaak in overweging worden genomen wanneer een kind met koorts gezondheidszorg zoekt. Dit komt door de hoge malariaprevalentie in ons studiegebied en een gebrek aan geschikte diagnostische hulpmiddelen om andere oorzaken van koorts te identificeren. Een malaria-sneltest is in principe het enige diagnostische hulpmiddel dat direct beschikbaar is om koortsende ziekten te diagnosticeren in landelijke gebieden in sub-Sahara Afrika. De beschikbaarheid van een dergelijke test heeft de door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aanbevolen "test-and-treat"-strategie in grote mate ondersteund en heeft de afgelopen tien jaar een belangrijke rol gespeeld bij het verminderen van de mortaliteit en morbiditeit door malaria. Vanwege de afnemende diagnostische prestaties van deze sneltesten en de angst van gezondheidswerkers om ernstige onderliggende koortsende ziekten, zoals invasieve salmonellose, niet te missen, worden antibiotica echter vaak willekeurig voorgeschreven. Dit resulteert in een verhoogd risico op de verspreiding van antibiotica resistentie. Om dit probleem op te lossen, moet de diagnose van niet-malaria koorts worden verbeterd en kan een (bacteriële) biomarker, zoals c-reactieve proteïne en procalcitonine, worden gecombineerd met malaria sneltesten om zo een ​​eerste onderscheid te maken tussen de mogelijke oorzaken van koorts. Verder zal het van het grootste belang zijn om surveillance systemen voor antibiotica resistentie te implementeren of te versterken. Dit systeem is een hoeksteen voor het beheersen van de verspreiding van antibiotica resistentie en is vooral een onmisbaar instrument om de opkomst van resistente bacteriën in verschillende gebieden te monitoren. Daarnaast maakt het ook de evaluatie mogelijk van de effectiviteit van (nieuw) geïmplementeerde behandelstrategieën. Behandelrichtlijnen moeten regelmatig worden bijgewerkt op basis van resistentie surveillance data.

Résumé

Au Burkina Faso, les maladies fébriles demeurent l'une des principales causes de consultations médicales pédiatriques. La fièvre est courante chez les enfants de moins de 5 ans et pendant de nombreuses années, le paludisme a été le diagnostic par défaut basé uniquement sur les symptômes cliniques et sans connaître la véritable cause de la fièvre. Cette situation préoccupante, s'est améliorée grâce à la mise en place de la stratégie « tester et traiter » de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette stratégie a permis une meilleure prise en charge du paludisme, préconisant la prescription des antipaludéens qu'en cas de test de diagnostic du paludisme positif (dans la plupart des cas, la microscopie ou un test de diagnostic rapide [TDR]). La prise en charge d'autres causes de fièvre non palustre reste toutefois un grand défi pour les agents de santé (communautaires) dans presque toutes les zones d'endémie palustre. En raison du manque de tests de diagnostic (simples) et d'algorithmes appropriés pour identifier les véritables étiologies de la fièvre, des antibiotiques sont prescrits de manière empirique lorsque le paludisme est exclu par le résultat des TDRs. Cette prescription incontrôlée d'antibiotiques a entraîné une augmentation significative de la résistance aux antimicrobiens, qui actuellement est considérée comme l'une des plus grandes menaces pour la santé mondiale.

L’objectif de cette thèse est de chercher à mieux comprendre les pratiques actuelles de diagnostic et de la prise en charge des maladies fébriles chez les enfants de moins de 5 ans, d’étudier le profil de susceptibilité des bactéries aux antibiotiques de première intention couramment utilisés pour traiter les maladies fébriles suspectées dans la zone d'étude (Nanoro, Burkina Faso) et d’explorer des algorithmes de diagnostic alternatifs pouvant améliorer le diagnostic et la prise en charge des cas fébriles.

Les données du **chapitre 2** ont révélé la nécessité de rechercher d'autres causes de fièvre chez les enfants fébriles, indépendamment des résultats des TDRs du paludisme. En effet, chez de nombreux enfants qui avaient un résultat du TDR du paludisme faussement positif ou négatif, d'autres causes de fièvre ont aussi été confirmées par les analyses microbiologiques. Il faut noter aussi que parmi ces groupes d’enfants, la grande majorité avaient besoin de traitements d’antibiotiques. Ces maladies fébriles passent inaperçues à cause du fait que le diagnostic est seulement basé sur les signes cliniques, les symptômes et des résultats du TDR *Pf*-HRP 2 du paludisme. La décision de ne pas traiter ces maladies peut être fatal, surtout chez ces enfants qui ont un système immunitaire fragile. Dans ce contexte, les agents de santé doivent, en plus du diagnostic du paludisme, rechercher d'autres causes potentielles des infections, comme les maladies bactériennes invasives chez tous les enfants fébriles dans les zones d'endémie palustre. Cela sera particulièrement utile dans les cas où la fièvre ne disparait pas après un traitement antipaludéen approprié.

En raison de nos pratiques actuelles de diagnostic, les agents de santé ont tendance à prescrire à la fois des antibiotiques et des antipaludéens dans le but de soulager les enfants fébriles et leurs mères, comme décrit dans le **chapitre 3**. Les résultats de ce chapitre ont montré que les antibiotiques étaient systématiquement prescrits lorsque le paludisme était exclu par les résultats du TDR- *Pf-*HRP-2 du paludisme. Cela est dû en partie au fait que les agents de santé ont tendance à bien respecter les résultats des TDRs : c'est-à-dire que les antipaludéens sont fournis lorsque le test est positif, et non, lorsqu'il est négatif. Cependant, l'indisponibilité d'outils de diagnostic appropriés pour confirmer les autres étiologies de fièvre non palustre entraîne la prescription non corroborée d'antibiotiques, ce qui contribue à l'émergence de résistances. Par conséquent, pour faire face à cette préoccupation, il est crucial de développer des tests pour discriminer les autres causes de fièvre afin de guider les prescriptions d'antibiotiques et de réduire la propagation de la résistance aux antibiotiques.

La prescription abusive et non adéquate d'antimicrobiens peut nuire considérablement à l'efficacité des antibiotiques comme le montrent les données des **chapitres 4** et **5** de cette thèse. Des taux de résistance élevés des bactéries identifiées de divers échantillons cliniques à de nombreux antibiotiques de première ligne couramment utilisés pour traiter les maladies fébriles suspectées dans les centres de santé au Burkina Faso. Par exemple, les souches de *Salmonella*, les plus isolées dans cette étude présentaient une résistance élevée à l'ampicilline (70 %) et au triméthoprime-sulfaméthoxazole (65 %). Les souches *d'Escherichia coli* quant à elle étaient totalement résistantes à ces deux antibiotiques (100%). De plus une multi résistance aux antibiotiques a été observée, principalement chez les bactéries Gram-négatives (**chapitre 4**). Des recherches sur des bactéries isolées du nasopharynx d'enfants (chapitre 5) ont également révélé une résistance alarmante des souches de *S. aureus* à la pénicilline (96,0 %) et que *S. pneumoniae* était totalement résistant à la tétracycline (100 %) et très résistant au triméthoprime -sulfaméthoxazole (83,3%). Face à cette résistance croissante, les systèmes de surveillance de l'efficacité des antibiotiques doivent être renforcés ou implémentés partout dans les pays à revenu faible et intermédiaires afin de fournir des données complètes sur la résistance aux antimicrobiens et des informations sur le type d’espèces bactériennes résistantes en circulation. Les directives de traitement doivent être révisées et mises à jour sur la base des données de résistance réelles.

Ainsi, à l'exception du paludisme, pour lequel des tests de diagnostic rapide sont disponibles, la prise en charge des maladies infectieuses se fait souvent de manière présomptive sur la base des signes et symptômes cliniques. Cependant, l'interprétation des signes et symptômes cliniques relatifs aux infections bactériennes est souvent difficile et non concluante, et peut conduire à une prescription excessive d'antibiotiques lorsqu'une infection palustre est exclue. Les agents de santé (et les patients) bénéficieraient énormément de la disponibilité d'algorithmes de diagnostic simples permettant l’identification spécifique des pathogènes responsables de l'infection. Il existe donc un besoin pressant de mettre en place des algorithmes de diagnostic simples et facilement utilisables sur le terrain. Les algorithmes de diagnostic clinique seraient l'une des solutions les plus faciles du fait qu’ils ne nécessitent pas d'outils de haute technologie ou d'infrastructure pour leur utilisation, mais ils sont difficiles à développer particulièrement pour les Pays à revenu faible et intermédiaire. Nous avons cherché à déterminer l'association entre les signes et symptômes cliniques et les données hématologiques de base, avec les infections bactériennes confirmées en laboratoire. Cependant, comme indiqué au **chapitre 6**, cette association n'est pas assez spécifique ou sensible pour prédire toutes les véritables infections bactériennes chez les enfants fébriles de moins de 5 ans.

Pour combler une partie de cette déficience, nous avons mené dans le chapitre 7 de cette thèse une étude pour évaluer si la combinaison d’un TDR semi-quantitatif de la protéine c-réactive (CRP) avec le TDR *Pf-*HRP-2 du paludisme pour le diagnostic de la cause réelle de la fièvre chez les enfants de moins de 5 ans, pourrait réduire la prescription d’antibiotiques. En raison de la précision et de la sensibilité de ce test de CRP dans la différentiation des infections bactériennes des infections non bactériennes, son association avec les résultats négatifs du TDR *Pf*-HRP-2 du paludisme peut améliorer le diagnostic et la prise en charge de la fièvre non palustre. De ce fait, les travaux du chapitre 7 ont montré que l'utilisation d'un test de CRP chez les enfants fébriles ayant un résultat négatif du TDR du paludisme *Pf*-HRP-2 aurait un effet positif sur la réduction des prescriptions des antimicrobiens inutiles. Ces données ont révélé que si le résultat supplémentaire du test de CRP était pris en compte, les 44 enfants qui avaient un TDR-*Pf*HRP2 du paludisme négatif et également un test de CRP négatif ne recevraient pas de traitement antibiotique. Cela se traduirait donc par une réduction de 35,5 % des prescriptions d'antibiotiques dans ce groupe d'enfants fébriles. Cependant, il y a un risque de passer à côté des infections bactériennes graves et un suivi rapproché de ces cas est fortement recommandé.

Les travaux de recherches futures devraient plus s’intéresser sur le développement et de la mise en place des algorithmes de diagnostic tout en incluant des tests de diagnostics beaucoup plus rapides au chevet du malade (POC) et aussi des tests de diagnostics moléculaires simplifiés. La mise en œuvre pratique de cette proposition de recherche va permettre de mieux diagnostiquer un large éventail d'étiologies de fièvre et ajoutera de la valeur aux TDR actuellement disponibles (ou à de nouveaux à mettre en œuvre), mais leur coût pourrait être exorbitant pour des pays aux ressources limitées comme le Burkina Faso. De plus, Il serait également nécessaire de travailler à améliorer les tests de diagnostic rapides du paludisme déjà disponibles, pour ainsi mieux améliorer leur performance diagnostique. En outre, il est nécessaire de développer et d’implémenter des plateformes et des outils de diagnostic simples, tels que les méthodes d'hémoculture rapide et les méthodes d'antibiogramme rapide facilitant ainsi l'identification de la réelle bactérie responsable de l’infection et aussi avoir une connaissance de sa sensibilité aux antibiotiques couramment utilisés pour traiter ces infections. Les stratégies de diagnostic innovantes proposées dans cette thèse vont certainement permettre aux agents de santé de mieux gérer les maladies fébriles avec une prescription des antimicrobiens appropriés, en conséquence, ces stratégies de diagnostic vont contribuer à réduire la résistance aux antimicrobiens.

En conséquence, les résultats de cette thèse ont mis en évidence que les causes alternatives de la fièvre ne sont pas fréquemment prises en compte lorsqu'un enfant fébrile consulte dans les services de santé. Cela est dû à la forte prévalence du paludisme dans notre zone d'étude et au manque d'outils de diagnostic appropriés pour identifier les différentes étiologies de la fièvre. Un TDR du paludisme est en principe le seul outil de diagnostic facilement disponible pour diagnostiquer les fièvres palustres dans de nombreuses zones rurales d'Afrique sub-saharienne. La disponibilité d'un tel test a grandement renforcé les performances de la stratégie "tester et traiter" mise en place par l’Organisation mondiale de la santé (OMS) et a également contribué à réduire les taux de mortalité et de morbidité du paludisme au cours de la dernière décennie. Cependant, en raison de la diminution des performances diagnostiques de ces TDRs du paludisme et de la crainte des agents de santé de ne pas passer à côté de maladies fébriles graves sous-jacentes par moment, telle que la salmonellose invasive, les antibiotiques sont souvent prescrits de manière aléatoire (probabilistique). Ce comportement augmente ainsi le risque de propagation de la résistance aux antibiotiques. Pour donc résoudre ce problème, les tests de diagnostic des fièvres non palustres devrait être améliorés et des biomarqueurs (bactériens), tels que la protéine c-réactive et la procalcitonine, pourraient être associés aux TDRs du paludisme pour un diagnostic préliminaire des étiologies potentielles de la fièvre. Ainsi, il sera de la plus haute importance de mettre en place ou de renforcer les systèmes de surveillance de la résistance aux antibiotiques. Ce système est la pierre angulaire de la gestion et du contrôle de la propagation de la résistance aux antibiotiques et constitue surtout un outil indispensable pour surveiller les bactéries résistantes émergentes dans diverses régions. De plus, cela va permettre de mieux évaluer l'efficacité des stratégies de traitement (nouvellement) mises en œuvre. A la lumière des résultats de cette thèse, les directives de traitement national (ou international) doivent être fréquemment mises à jour sur la base des données des système de surveillance de la résistance mis en place.