

## REVUE DE PRESSE 2000-2001

### Articles scientifiques

**Ce chapitre regroupe les articles scientifiques portant sur Madagascar, écrits par des scientifiques de l'IPM seuls ou en co-auteurs, et publiés dans des revues autres que les Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar.**

#### **Profil des malades perdus de vue en cours de traitement dans le Programme National de Lutte contre la Tuberculose à Madagascar.**

Rakotomanana F, Rabarijaona L, Ratsitorahina M, Cauchoix B, Razafinimanana J, Ratsirahonana A, Boisier P, Aurégan G. *Sante* 1999; **9** : 225-229.

*Le Programme national de lutte contre la tuberculose existe à Madagascar depuis 1991. Malgré les efforts considérables enregistrés dans sa gestion ainsi que dans l'éducation et la surveillance des malades, le taux des perdus de vue reste important (18,8%). Or, l'abandon du traitement, avec ses conséquences graves sur l'apparition de résistances aux médicaments antituberculeux, constitue la principale cause d'échec du programme. Notre étude a donc cherché à dresser un profil des malades défailants dans la population perdue de vue d'une enquête se déroulant d'août 1994 à septembre 1996. Il a été comparé, dans les conditions de la pratique de routine à Madagascar, les protocoles incluant la streptomycine ou l'éthambutol associés à l'isoniazide, à la rifampicine et à la pyrazinamide en phase intensive suivie de 6 mois d'isoniazide associé à la thiacétazone en phase d'entretien. L'étude a été effectuée dans les villes d'Antananarivo, de Fianarantsoa et de Mahajanga, dans 4 centres de soins publics et privés. Sur 1 023 malades inclus, 192 (18,8%) ont été perdus de vue à un moment des 8 mois de suivi. Parmi eux, 109 (56,8%) ont pu faire l'objet d'une recherche active et 19 (9,9%) se sont présentés spontanément à leurs anciens centres de traitement. Le taux de retour au centre après convocation par courrier postal a été très faible. Les 106 malades interrogés ont évoqué des motifs d'abandon d'ordre professionnel, financier et familial. Cette étude a montré que l'amélioration rapide apportée par les nouveaux schémas thérapeutiques incite les malades à abandonner leur traitement. Pour réduire le taux de perdus de vue, le Programme national tuberculose devrait renforcer l'éducation des malades pris en charge et de leur entourage familial.*

#### **Prevalence of *Mycobacterium bovis* in human pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis in Madagascar.**

Rasolofo-Razanamparany V, Menard D, Rasolonavalona T, Ramarokoto H, Rakotomanana F, Aurégan G, Vincent V, Chanteau S. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; **3** : 632-634.

*The prevalence of human tuberculosis (TB) due to *Mycobacterium bovis* was determined in Madagascar in 1994-1995. A prevalence of *M. bovis* of 1.25% was observed among sputum smear-positive patients and 1.3% among extra-pulmonary TB patients. This study was conducted in urban areas and will be extended to rural zones, where the majority of the population lives.*

#### **Transmission of tuberculosis in the prison of Antananarivo (Madagascar).**

Rasolofo V, Ménard D, Ratsitorahina M, Aurégan G, Gicquel B, Chanteau S. *Res Microbiol* 2000; **151** : 785-795.

*The prevalence of tuberculosis in the Antananarivo prison is 16 times higher than that in the general population of*

*Madagascar. We compared the clustering of *Mycobacterium tuberculosis* strains within and outside the prison and studied the transmission of strains in the prison. *M. tuberculosis* strains isolated in 1994 to 1995 from 146 prisoners and from 260 nonprisoner patients from Antananarivo were typed using the genetic markers IS6110 and direct repeat. We compared the strains isolated from prisoners and nonprisoners and found that the clustering rate was higher within (58.9%) than outside the prison (40%) suggesting that the transmission rate was higher in prison. Of the 146 incarcerated patients, 82 were grouped into 22 clusters. We checked for possible tuberculosis transmission between prisoners with identical strains by epidemiological investigation of the various prison clusters. We found that 9.5% of the incarcerated patients could have been sources of infection and that only 15.1% could have been infected in the prison. One hundred and twenty-seven prison patients were new cases. Epidemiological data suggested that 37% of them resulted from a reactivation of an old infection, due to poor living conditions or recent transmission from an index case outside the prison.*

#### **45/47 kilodalton (APA) antigen capture and antibody detection assays for the diagnosis of tuberculosis.**

Chanteau S, Rasolofo V, Rasolonavalona T, Ramarokoto H, Horn C, Aurégan G, Marchal G. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; **4** : 377-383.

*SETTING : APA complex (45/47 kDa) is and specifically excreted by *Mycobacterium tuberculosis* and could therefore be a good candidate for diagnosis.*

*OBJECTIVES : To develop three APA immunocapture ELISA assays using monoclonal antibodies (Mabs) and one IgG anti-APA ELISA test, and to determine their usefulness for the diagnosis of tuberculosis in Madagascar.*

*DESIGN : For the Ag assays, 23 negative sputum and serum samples and 64 pairs of sputum and serum from active smear-positive patients (PTM<sup>+</sup>) were tested. For antibody assay, 116 negative controls, 143 PTM<sup>+</sup> and extra-pulmonary tuberculosis patients were tested.*

*RESULTS : The sensitivities of the APA antigen detection assays were low (less than 40%) for a specificity of 95.6%, using either monoclonal antibodies or clinical specimens. The anti-APA serology was more sensitive (76.9% for PTM<sup>+</sup> patients) but less specific (73.2%).*

*Due to their poor predictive values, these tests cannot be recommended for the routine diagnosis of tuberculosis in Madagascar.*

#### **Predictive values of the ICT Tuberculosis test for the routine diagnosis of tuberculosis in Madagascar.**

Rasolofo V, Rasolonavalona T, Ramarokoto H, Chanteau S. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; **4** : 184-185.

*The rapid commercialised ICT Tuberculosis test has been tested in Madagascar for the diagnosis of smear-positive pulmonary (SM<sup>+</sup>) and extra-pulmonary tuberculosis (EPT), using microscopy, culture and histopathology as reference tests. Specificity was 83.3% and sensitivity 68.2% for SM<sup>+</sup> patients and 65.2% for EPT patients. With*

a prevalence of 22.2% for SM+ patients and 52.4% for confirmed EPT among consulting patients in the National Reference Laboratory, the ICT Tuberculosis assay was not sufficiently predictive for application in the tuberculosis control programme.

#### **A combination of two genetic markers is sufficient for restriction fragment length polymorphism typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex in areas with a high incidence of tuberculosis.**

Rasolofo-Razanamparany V, Ramarokoto H, Aurégan G, Gicquel B, Chanteau S. *J Clin Microbiol* 2001; **39** : 1530-1535.

*The incidence of tuberculosis (TB) in Madagascar is 150 cases per 100 000 people. Because of this endemicity, we studied the genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis strains isolated in four big cities in 1994 to 1995 with the aim of monitoring TB transmission. Isolates from 316 cases of pulmonary TB (PTM<sup>+</sup>) were typed by Southern hybridization with genetic markers IS6110 and DR. Of the 316 PTM<sup>+</sup> strains, 66 (20.8%) had a single IS6110 band and were differentiated by the DR marker into 33 profiles. Using both markers, 37.7% (119) of the patients were clustered, a proportion similar to that in countries with a high prevalence of TB. There was no significant difference between clustered and nonclustered patients in age, sex, Mycobacterium bovis BCG status, and drug susceptibility of strains. Clustering was significantly greater in the capital, Antananariv, than in the other cities, suggesting a higher rate of transmission. However, most of the patients in clusters were living in different areas, and, within a distance of 0.7 km, we did not find epidemiologically unrelated strains with the same restriction fragment length polymorphism profile. Despite an apparently low polymorphism, genetic markers such as IS6110 are potentially valuable for monitoring TB transmission. However, the high proportion of Malagasy isolates with a single IS6110 copy makes this marker alone unsuitable for typing. Additional markers such as DR are necessary for the differentiation of the isolates and for epidemiological surveys.*

#### **Emergence of Plasmid-Mediated Antibiotic Resistance in *Yersinia pestis*.**

Guiyoule A, Gerbaud G, Buchrieser C, Galimand M, Rahalison L, Chanteau S, Courvalin P, Carniel E. Emergence of plasmid-mediated antibiotic resistance in *Yersinia pestis*. In : Mahajan RC, Therwath A Ed. Multidrug resistance in emerging and re-emerging diseases. Narosoa (Inde) : INSA, 1999 : 43-48.

*Plague is not anymore the threatening disease that killed millions of human beings during the past centuries. Public health measures and effective therapy led to a drastic decrease of the disease worldwide. However, plague has never been eradicated. Since the beginning of the 90s, the number of human cases is constantly rising and plague outbreaks are reappearing in various countries after decades of silence. Plague is therefore categorized as a reemerging disease. Until recently, Yersinia pestis was considered as susceptible to all antibiotics classically used to treat infections due to Gram-negative bacteria. In 1995, a Y. pestis strain resistant to most of the drugs recommended for plague prophylaxis and therapy was isolated in Madagascar from a 16-year old patient with symptoms of bubonic plague. This strain was highly resistant to ampicillin, chloramphenicol, kanamycin, streptomycin-spectinomycin, sulfamide, and tetracycline-minocycline. Despite lack of synergism between*

*sulfonamide and sulfamethoxazole, the patient was successfully treated with cotrimoxazole. Resistance was mediated by a 150 kb Inc6-C self-transferable plasmid that could conjugate to other strains of Y. pestis and to E. coli at high frequencies (ca.10<sup>-2</sup>). The resistance genes were homologous to plasmid-borne determinants commonly found in Enterobacteriaceae, suggesting that the multiresistant plasmid was acquired from a member of this family. Another Y. pestis strain with high level resistance to streptomycin was isolated again in Madagascar in 1995 from a 14-year-old patient presented with bubonic plague. Resistance was carried by a 40-kb plasmid which was self-transferable at high frequencies to Y. pestis and Y. pseudotuberculosis and at a lower frequency to E. coli. These two observations of acquisition by Y. pestis of resistance plasmids under natural conditions indicates the emergence of drug resistance in this bacterial species highly pathogenic for humans.*

#### **La résurgence de la peste à Madagascar : une maladie centenaire à l'épreuve de l'histoire et de l'écologie.**

Handschumacher P, Duplantier JM, Chanteau S. *EPS* 2000; **2** : 195-202.

*La peste est une maladie qui touche l'humanité depuis l'antiquité. Mais son histoire n'appartient pas au passé car depuis maintenant une vingtaine d'années, cette maladie connaît un regain d'activité apparaissant sur presque tous les continents. Madagascar, n'échappe pas à ce phénomène et connaît une peste qui se manifeste de façon épidémique dans un contexte urbain (la ville de Majunga) et circule de façon endémique sur les hautes terres rurales du centre et du Nord de l'île. La présence dans la Grande Îles d'une équipe pluridisciplinaire et pluri-institutionnelle travaillant sur cette maladie a permis d'aborder la question non seulement sous l'angle biologique et médical mais également sous celui de l'histoire et de l'écologie humaine. En s'appuyant sur les disparités spatiales et temporelles qui caractérisent la peste, les auteurs essayent de montrer que la peste est le reflet des déséquilibres engendrés par la gestion des milieux par les hommes dans un contexte présentant des prédispositions au risque pesteux. En s'appuyant sur ces résultats, il devrait alors être possible de proposer des actions en amont de la maladie pour prévenir l'augmentation et la diffusion du risque.*

#### **Serodiagnosis of human plague by an anti-F1 capsular antigen specific IgG/IgM ELISA and immunoblot.**

Neubauer H, Rahalison L, Brooks TJ, Aleksic S, Chanteau S, Splettstösser. *Epidemiol Infect* 2000; **125** : 593-597.

*Plague is a re-emerging disease endemic in at least 24 countries. Non-endemic countries should be able to confirm plague to prevent outbreaks due to imported cases. We established a combination of a IgG/IgM screening ELISA and a confirmation immunoblot employing F1 capsular antigen (CA) for the serodiagnosis of plague in countries where yersiniosis is present. The ELISA and the immunoblot assay showed a specificity of 96.1% and 100% among sera from healthy German blood donors. This group had a seroprevalence of 39% of anti-yersinia outer protein (YOP) antibodies obviously caused by previous Y. enterocolitica infection. The ELISA detected anti-F1 CA antibodies in 22 and the immunoblot in 20 out of 26 sera of plague vaccines. Five control sera from bacteriologically confirmed plague cases from Madagascar reacted positively. It can be concluded that anti-YOP antibodies do not affect assays based on purified F CA.*

### **Seroepidemiology of human plague in the Madagascar highlands.**

Ratsitorahina M, Rabarijaona L, Chanteau S, Boisier P. *Trop Med Int Health* 2000; **5** : 94-98.

We conducted a seroepidemiological survey of human plague in the general population using random sampling in the area of Ambositra, the main focus of plague in the central highlands of Madagascar (520 confirmed and presumptive cases notified during the past 10 years). Sera were tested using an ELISA IgG F1 assay. Considering the internal validity of the assay and the sampling method, the overall corrected prevalence of F1 antibodies was 0.6% (95% CI: 0.2%-1.8%). Being nearly 0 up to the age of 40, the corrected prevalence increased markedly after 45 years to 6.2%. Six of 20 individuals who declared to have been treated for clinical suspicion of bubonic plague in the past had F1 antibodies. The seroprevalence did not differ according to gender except in individuals > 60, where antibodies were significantly more frequent in males. This study suggests that the number of clinically suspected cases of plague provided by the surveillance network was plausible, despite some true cases being missed and a significant number of false positives. We also confirm that *Yersinia pestis* infections may occur without marked clinical manifestations and patients may recover without treatment, in accordance with old observations of *pestis minor*.

### **Early diagnosis of bubonic plague using F1 antigen capture ELISA assay and rapid immunogold dipstick.**

Chanteau S, Rahalison L, Ratsitorahina M, Mahafaly, Rasolomaharo M, Boisier P, O'Brien T, Aldrich J, Keleher A, Morgan C, Burans J. *Int J Med Microbiol* 2000; **290** : 279-283.

Plague is still prevalent in more than 20 countries. Two F1 antigen diagnostic assays (an immunocapture ELISA and an immunogold chromatography dipstick) were evaluated using bubo aspirates, serum and urine specimens from patients suspected with plague. The specificity of the two F1 assays was found 100%. Using bacteriology as a gold reference diagnostic assay, 52 patients were *Yersinia pestis* culture positive and 141 negative. The sensitivity of the F1 ELISA test was 100% in bubo, 52% in serum and 58% in urine specimens. In culture negative patients, the F1 antigen could be found in 10% bubo aspirates, 5% serum and 7% urine specimens of culture negative patients for whom a seroconversion for anti-F1 antibodies was also observed. The sensitivity of the dipstick assay was 98% on bubo aspirates specimens. Compared to the ELISA test, the agreement rate was 97.5% and the correlation coefficient  $\tau = 0.90$  ( $p < 10^{-3}$ ). In conclusion, the diagnosis of bubonic plague has to be performed on bubo fluid rather than on serum or urine specimens. Both the F1 ELISA and the dipstick assays are valuable tools for an early diagnosis and for the surveillance of plague.

### **Failure of oily chloramphenicol depot injection to treat plague in a murine model.**

Rahalison L, Guiyoule A, Bonacorsi SP, Slacanin I, Chanteau S, Carniel E. *J Antimicrob Chemother* 2000; **45** : 541-545.

Effective low-cost single-dose therapy would be invaluable in treating human plague. The efficacy of single- or two-dose injections of oily chloramphenicol (OCm) was compared with that of standard multiple injections of reference drugs (streptomycin or chloramphenicol) in a murine plague model. A single injection of OCm was ineffective. Two doses cleared bacteraemia and limited bacterial growth in the mouse spleen but were less effective in reducing mortality than standard therapy. However, because of the marked pharmacokinetic differences between

mice and humans, the failure of depot injection of OCm in murine plague treatment is not indicative of its ineffectiveness in human plague.

### **Current epidemiology of human plague in Madagascar.**

Chanteau S, Ratsitorahina M, Rahalison L, Rasoamanana B, Chan F, Boisier P, Rabeson D, Roux J. *Microbes Infect* 2000; **2** : 25-31.

From 1996 to 1998, 5965 patients with suspected plague were identified in 38 districts of Madagascar (40% of the total population are exposed). Using standard bacteriology, 917 of them were confirmed or presumptive (C + P) cases. However, more than 2,000 plague cases could be estimated using F1 antigen assay. Two out of the 711 *Yersinia pestis* isolates tested were resistant to chloramphenicol and to ampicillin (both isolates found in the harbour of Mahajanga). Urban plague (Mahajanga harbour and Antananarivo city) accounted for 37.4% of the C + P cases. Bubonic plague represented 97.2% of the cases, and the lethality rate was still high (20%). In comparing the exposed population, plague was more prevalent in males (M/F sex ratio 1.3/1) and patients under 20 years (2.7% babies under two years). Buboes were mainly localised in the inguinal/femoral regions (55.8%). The epidemiological risk factors are discussed.

### **Epidemiological and diagnostic aspects of the outbreak of pneumonic plague in Madagascar.**

Ratsitorahina M, Chanteau S, Rahalison L, Ratsifasoamanana L, Boisier P. *Lancet* 2000; **355** : 111-113.

**BACKGROUND** : Plague is a re-emerging disease and pneumonic plague is the most feared clinical form. We describe a well-documented outbreak of pneumonic plague in Madagascar.

**METHODS** : Field epidemiological data were collected. Biological tests (microscopy, culture of *Yersinia pestis*, F1 antigen ELISA and dipstick assays, IgG anti-F1 ELISA) were done on sputum, serum, or necropsy samples. The infection rate among 154 contacts was assessed by anti-F1 serological techniques.

**FINDINGS** : The index case was a bubonic patient with a secondary lung infection, who contaminated a traditional healer and his family. Funeral ceremonies and attendance on patients contaminated other villagers. In total 18 cases were recorded, and eight died. F1 antigen could be detected in sputum by ELISA and dipstick tests as early as the second day after the onset of the symptoms and also 48 h after treatment. Among the contact population 13 of 154 (8.4%) have been exposed to the plague bacillus (symptomless or latent infections). **INTERPRETATION** : The F1 dipstick assay on sputum is an invaluable diagnostic tool for pneumonic plague. Treatment of patients and chemoprophylaxis of contacts were efficient in stopping the epidemic.

### **Diagnosis of bubonic plague by PCR in Madagascar under field conditions.**

Rahalison L, Vololonirina E, Ratsitorahina M, Chanteau S. *J Clin Microbiol* 2000; **38** : 260-263.

The diagnostic value of a PCR assay that amplifies a 501-bp fragment of the *Yersinia pestis* *cafI* gene has been determined in a reference laboratory with 218 bubo aspirates collected from patients with clinically suspected plague managed in a regional hospital in Madagascar. The culture of *Y. pestis* and the detection of the F1 antigen (Ag) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) were used as reference diagnostic methods. The sensitivity of PCR was 89% (57 of 64) for the *Y. pestis*-positive patients, and 80.7% (63 of 78) for the F1 Ag-positive patients. The specificity of PCR for the culture-, F1 Ag-, and antibody-

negative patients ( $n = 105$ ) was 100%. Because in Madagascar most patients with plague are managed and their clinical samples are collected in remote villages, the usefulness of PCR was evaluated for routine diagnostic use in the operational conditions of the control program. The sensitivity of PCR was 50% (25 of 50) relative to the results of culture and 35.2% (19 of 54) relative to the results of the F1 Ag immunocapture ELISA. The specificity of PCR under these conditions was 96%. In conclusion, the PCR method was found to be very specific but not as sensitive as culture or the F1 Ag detection method. The limitation in sensitivity may have been due to suboptimal field conditions and the small volumes of samples used for DNA extraction. This technique is not recommended as a routine diagnostic test for plague in Madagascar.

#### **A miniaturised semiautomated system for the identification of *Yersinia* species within the genus *Yersinia*.**

Neubauer H, Molitor M, Rahalison L, Aleksic S, Backes H, Chanteau S, Meyer H. *Clin Lab* 2000; **46** : 561-567.

Commercially available identification systems based on biochemical reactions of bacteria are not suited for typing the species of the genus *Yersinia* (*Y.*) or the biovars (*BV*) of the species *Y. enterocolitica*. This failure is caused by the limited number of biochemical reactions applied, resulting in the absence of important discriminatory key reactions. The MICRONAUT identification system (Merlin, Bornheim-Hersel) makes use of dried substrates/enzymes reactions in the wells of a 96-well microtitration plate, reading of the results by a scanner device and typing of the isolate by the calculation of probabilities according to a data base. For this study a special identification panel was designed on which 38 substrates and enzymes reactions were configured including 20 reactions for the identification of the species of the genus and the *Y. enterocolitica* biovars. The database was calculated using the results obtained from a total of 250 *Yersinia* strains of the eleven species of the genus. Reevaluation of the results of these strains revealed an overall sensitivity of 98%, as only four strains were not identified satisfactorily. Considering also questionable results the sensitivity was still 85%. The system was also used to identify *Y. pestis* isolates, but in this case reading was done visually. The printouts usually cite species designation, identification quality. The sealing of the plates in an aluminium bag guarantees long life and long lasting quality. However, an evaluation of the system with a considerable number of strains has to be done in a next step. The "Yersinia identification set" can replace time-consuming tube testing in the future and is a big step forward towards a sensitive identification of *Yersinia* isolates in the routine laboratory.

#### **Résurgence de la peste dans le district d'Ikongo à Madagascar en 1998. 1: Aspects épidémiologiques dans la population humaine.**

Migliani R, Ratsitorahina M, Rahalison L, Rakotoarivony I, Duchemin JB, Duplantier JM, Rakotonomenjanahary J, Chanteau S. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; **94** : 115-118.

Une épidémie de peste bubonique est survenue entre le 20 octobre et le 18 novembre 1998 dans un hameau du district d'Ikongo (ex Fort-Carnot) à Madagascar. Nous nous sommes intéressés à cette épidémie en raison de son caractère réurgent (derniers cas notifiés en 1965) et de la situation en faible altitude de ce hameau par rapport aux foyers classiques malgaches. Cette épidémie avait été précédée au cours du mois de septembre d'une épizootie murine importante. Au total, 21 cas ont été recensés, soit un taux d'attaque de 16,7% (21/126), avec une létalité de 33% (7/21). La maladie, comme on l'observe au niveau

national, a atteint plus fréquemment les sujets masculins (66% des cas) et les enfants de moins de 15 ans (76% des cas). L'enquête sérologique réalisée chez les sujets contacts a montré que 13,5% (13/96) étaient séropositifs en anticorps anti-F1, sans doute en relation avec une infection asymptomatique par *Yersinia pestis*. Aucun rongeur n'a été capturé pendant l'enquête, mais le sérum d'un hérisson endémique (*Tenrec ecaudatus*) présentait un taux d'anticorps anti-F1 très élevé, suggérant une circulation récente du bacille pesteux dans cette espèce animale. Des investigations rodent-entomologiques ont été réalisées en mai 1999 pour préciser les réservoirs et vecteurs impliqués dans ce nouveau foyer.

#### **Résurgence de la peste dans le district d'Ikongo à Madagascar en 1998. 2. Réservoirs et vecteurs impliqués.**

Duplantier JM, Duchemin JB, Ratsitorahina M, Rahalison L, Chanteau S. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; **94** : 119-122.

Une enquête mammalo-entomologique a été réalisée à la suite de la survenue, à une altitude inhabituellement basse pour Madagascar, d'une épidémie de peste bubonique dans le district d'Ikongo et à la présence d'anticorps anti-F1 chez un hérisson endémique lors d'une précédente étude. Les micromammifères ont été échantillonnés dans deux villages, Antanambao-Vohidrotra (540 m alt.) et Ambalagoavy (265 m alt.) à l'aide de pièges grillagés et de pièges Sherman, et dans une forêt avoisinante (750 m alt.) en y ajoutant des trous-pièges. Les puces ont été récoltées par brossage et pièges à bougies. Les rendements de piégeage étaient faibles. Le rat noir (*Rattus rattus*) a été retrouvé dans les trois sites. Un rat était porteur d'anticorps anti-F1 à Antanambao-Vohidrotra, aucun à Ambalagoavy où coexiste la musaraigne introduite *Suncus murinus*. La forêt voisine du premier village a permis de capturer des Tenrecidae ("musaraignes" et "hérissons" endémiques) dont quatre exemplaires sont porteurs d'anticorps anti-F1. Une de ces espèces, *Microgale talazaci*, a été trouvée porteuse de *Paractenopsyllus pauliani*, puce endémique non encore impliquée dans le cycle pesteux. *Synopsyllus fonquerniei* est la seule espèce de puce pestigène retrouvée dans le premier village tandis que *Xenopsylla cheopis* n'existe qu'à Ambalagoavy. Bien que les essais d'isolement de *Yersinia pestis* et la recherche d'antigène F1 aient tous été négatifs, il semble bien que la peste ait circulé à Antanambao-Vohidrotra et dans la forêt mais pas à Ambalagoavy. Ces résultats confirment la circulation de la peste en milieu forestier et son implication dans la survenue de cette épidémie.

#### **Malaria and schistosomiasis : 2 examples using systems of geographical information and teledetection in Madagascar.**

Jeanne I. *Bull Soc Pathol Exot* 2000; **93**: 208-214.

Schistosomiasis and malaria constitute major health problems in Madagascar. The main objectives of the national schistosomiasis control programme-launched in 1998 - are to improve knowledge about the modes of transmission of the disease and conduct mass treatment in hyperendemic areas, so as to lower incidence rates. A Geographic Information System (GIS) was established aiming to conduct a series of remote sensing studies based on digital image processing and analysis from Landsat TM and panchromatic Spot. The importance of local environmental and geographic characteristics in the Ihosy region such as proximity to roads and water were assessed by spatial analysis in order to construct a predictive model of *Schistosoma mansoni* endemicity. Unstable transmission in the Central Highlands of Madagascar caused severe outbreaks of malaria in the 1980s. Attempts

to prevent such events reoccurring have been highlighted in the national malaria control programme. Thanks to intense vector control measures introduced in the area over a five-year period, a marked decrease in incidence of malaria was observed. This region borders on the Highlands as well as southern areas, allowing for vector control evaluation. The GIS and remote sensing system were applied to analyse ricefield areas, where the main vector are *Anopheles funestus*. Rice-field surfaces were statistically linked with abundance of vectors evaluated by entomological parameters.

#### **Mefloquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum* in Madagascar : impact on tourists and public health.**

Milijaona R, Jambou R, Raharimalala L, Ranaivo L, Rason MA, Roux J. *Ann Trop Med Parasitol* 2000; **94** : 313-317.

Although the national policy for malaria control in Madagascar is to use chloroquine as the first line of treatment, mefloquine has been and is recommended to travellers to the country, both for malaria prevention and cure. The in-vitro susceptibility of *Plasmodium falciparum* to mefloquine was therefore assessed during a prospective surveillance study in various areas in Madagascar, including the tourist sites of Nosy-be and Sainte Marie. Of the 254 isolates of *P. falciparum* successfully tested, 232 (90.9%) were sensitive to mefloquine, 12(4.7%) showed decreased susceptibility ( $40 \text{ nM} < \text{IC}_{50} < 50 \text{ nM}$ ), and 10 (3.9%) were resistant ( $\text{IC}_{50} > 50 \text{ nM}$ ). Five (50%) of the resistant strains and nine(75%) of those with decreased susceptibility were from coastal areas or the two tourist sites. The drug pressure that could have induced the resistance observed could therefore be related to the donation of antimalarials, such as mefloquine, by tourists to local populations. The residents of the coastal areas take any donated drugs as self-medication, ignoring recommended doses and durations of treatment. This situation has two main consequences: (1) there is an urgent need to control the abusive and incorrect use of antimalarial drugs in Madagascar; to safeguard the effectiveness of chemotherapy in the future; and (2) these increases in resistance compromise the efficiency of the antimalarial chemoprophylaxis currently recommended to tourists. The use of mefloquine can no longer be considered as a guarantee of protection against malaria in coastal areas and other sites frequented by tourists.

#### **Chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* sur les régions côtières malgaches.**

Randrianarivoelosia M, Raharimalala L, Randriamanantena A, Jambou R. *Med Trop* 2000; **60** : 243-249.

La chloroquine demeure l'antipaludique de première ligne pour le traitement des accès palustres simples à Madagascar. Néanmoins, la progression de la cloroquinorésistance peut compromettre dans l'avenir cette politique de lutte contre le paludisme. Cette étude, réalisée en 1997, a eu pour but d'évaluer l'efficacité de l'association sulfadoxine-priméthamine versus chloroquine dans la prise en charge des accès palustres simples à *Plasmodium falciparum*. Elle a été réalisée dans 4 sites des régions côtières malgaches, zones de transmission permanente de paludisme. Le taux de prévalence du paludisme a été mesuré de 15% à 22% chez les écoliers et de 24% à 72% chez les consultants de dispensaires en recrutement passif. Les 4 espèces de *Plasmodium* pathogènes pour l'homme ont été détectées, *P. falciparum* étant responsable de 83% des cas de paludisme. Le test in vivo de chimiosensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine, selon le protocole de test standard simplifié de l'OMS de 7 jours, a été réalisé chez

149 patients. Les 35 tests réalisés chez les écoliers n'ont pas mis en évidence de résistance, alors que 17 cas de résistance type R1+R2 ont été notés sur 114 tests réalisés chez des consultants soit 14,9% des cas. Parmi les 90 tests in vitro réalisés pour la résistance à la chloroquine, 4 isolats soit 4,4% étaient résistants. Concernant la sulfadoxine-pyriméthamine, 45 des 46 tests in vivo réalisés chez des consultants n'ont pas montré de résistance à cette molécule. L'efficacité de l'association sulfadoxine-pyriméthamine a été supérieure à celle de la chloroquine ( $p=0,02$ ) et cette association pourrait constituer un relais à la chloroquine.

#### ***Plasmodium falciparum* : a comparative analysis of the genetic diversity in malaria-mesoendemic areas of Brazil and Madagascar.**

Sallenave-Sales S, Daubersies P, Mercereau-Puijalon O, Raharimalala L, Contamin H, Druilhe P, Daniel-Ribeiro CT, Ferreira-da-Cruz MF. *Parasitol Research* 2000; **86** : 692-698.

For a better definition of the polymorphic features of *Plasmodium falciparum* parasite populations, the polymerase chain reaction (PCR) typing technique was used to investigate the genetic diversity and complexity of parasites harbored by acute *P. falciparum* carriers from three yet unexplored malaria-mesoendemic areas with different transmission levels: two localities in northwestern Brazil (Ariquemes and Porto Velho) and a village in Madagascar (Ankazobe). A total of 89 DNA samples were analyzed by amplification of polymorphic domains from genes encoding merozoite surface antigens 1 and 2 (MSP-1, MSP-2) and thrombospondin-related anonymous protein (TRAP) and by hybridization with allelic-family-specific probes or random-fragment-length polymorphism (RFLP). In all three localities, extensive polymorphism was observed for each marker; but the MSP-2 central repeat was the most diverse one. Similar levels of genetic diversity, allelic frequency, and infection complexity were observed in the two Brazilian localities, although the isolates had been sampled at 2-year intervals, suggesting the stability of the infecting parasite populations presenting in these regions of the Brazilian Amazon. Unexpectedly, although the entomologic inoculation rate was at least 3 times lower in Ankazobe than in the Brazilian areas. Malagasy samples appeared more complex than the Brazilian ones. The implications of these data with regard to parasite population-dynamics studies are discussed.

#### **Humoral immune response in chromoblastomycosis during and after therapy.**

Esterre P, Jahevitra M, Andriantsimahavandy A. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; **7** : 497-500.

A longitudinal study was carried out in Madagascar, the most important focus of chromoblastomycosis (Esterre P, Andriantsimahavandy A, Ramarcel E, Pécarrère JL. *Am J Trop Med Hyg* 1996; **55** : 45-47.), to investigate natural immunity to this disease. Sequential blood samples were obtained before, during, and at the end of a successful therapeutic trial with terbinafine, a new antifungal drug. Using enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot methods, detailed analyses of antibody concentration and antigen mapping were conducted for 136 serum samples and tentatively correlated to epidemiological and pathobiological data. Two different cytoplasmic antigens, corresponding to the two fungal species involved (*Fonsecaea pedrosoi* and *Cladophialophora carrionii*), were used to analyze the distribution of different classes of immunoglobulins. This was done with respect to the origin of the isolates, clinical

and pathobiological. Although strong individual variations were noticed, some major antigens (one of 18.5 kDa specific for *F. pedrosoi* and two of 23.5 and 33 kDa, respectively, specific for *C. carrionii*) corresponded to high antibody prevalence and concentration. As some antigenic components were also detected by immunoglobulin M (IgM) and IgA antibodies, the role that these specific antibodies could play in the immune response is discussed.

#### **Squamous cell carcinoma arising from chromomycosis. Report of two cases.**

Esterre P, Pécarrère JL, Raharisolo C, Huerre M. *Ann Pathol* 1999; **19** : 516-520.

Madagascar is the principal area of endemic chromomycosis in the world with 1 400 cases registered from 1955 to 1996. Malignant transformation is rare and only 12 cases have been reported. We describe herein two new cases of squamous carcinoma arising from chronic lesions of chromomycosis. These carcinomas which develop slowly and are non invasive, are similar to those arising from burns, tropical phagedenic ulcers and chronic leprosy ulcers. Epidemiological aspects, histopathology and treatment are described.

#### **Morbidity assessment in urinary schistosomiasis infection through ultrasonography and measurement of eosinophil cationic protein (ECP) in urine.**

Leutscher PD, Reimert CM, Vennervald BJ, Ravaoalimalala VE, Ramarokoto CE, Serieye J, Raobelison A, Rasendramino M, Christensen NO, Esterre P. *Trop Med Int Health* 2000; **5** : 88-93.

In a *Schistosoma haematobium*-endemic village in western Madagascar we evaluated ultra-sonography and Eosinophil Cationic Protein (ECP) in urine as means to detect the associated urinary tract pathology. 192 individuals were matched according to age and sex, and grouped into infected persons with bladder and, if present, kidney pathology ( $n = 96$ ); infected persons without pathology ( $n = 48$ ) and noninfected persons without pathology ( $n = 48$ ). The median urinary egg count was significantly higher in individual with ultrasonographically detectable urinary tract pathology (115 eggs/10 ml urine) than in infected persons without (45 eggs/10 ml of urine). At 136 ng/ml, the median ECP level was significantly higher in the 144 infected individuals than in the 48 noninfected persons (0.35 ng/ml). Egg excretion correlated positively with ECP level. The median ECP level was significantly higher in the group with ultrasonographically detectable urinary tract pathology than in the group without (183 ng/ml vs. 67 ng/ml). The results suggest that minor degrees of pathology, particularly at an early stage of infection with *S. haematobium*, might be overlooked by ultrasonography despite the presence of marked inflammation, as indicated by markedly increased urinary ECP levels in infected individuals without ultrasonographically detectable urinary tract pathology. ECP may therefore provide important information on the evolution of *S. haematobium*-associated urinary tract morbidity.

#### **Community-based study of genital schistosomiasis in men from Madagascar.**

Leutscher P, Ramarokoto CE, Reimert C, Feldmeier H, Esterre P, Vennervald BJ. *Lancet* 2000; **355** : 117-118.

Detection of *Schistosoma haematobium* eggs in 43% of semen samples with increased levels of eosinophil cationic protein suggests that the genital organs of men are frequently affected with schistosomiasis.

#### **Predominance of serotype-specific mucosal antibody response in *Shigella*. Infected humans living in an area of endemicity.**

Rasololofo-Razanamparany V, Cassel-Béraud AM, Roux J, Sansonetti PJ, Phalipon A. *Infect Immun* 2001; **69** : 5230-5234.

The mucosal humoral immune response elicited following *Shigella flexneri* infection in patients living in Antananarivo districts (Madagascar Island) was evaluated by measuring the gut-derived, circulating immunoglobulin A (IgA) antibody-secreting cells (ASC) specific for the major bacterial antigen lipopolysaccharide (LPS). Fifty, 34, 11, and 5% of the *S. flexneri*-positive patients were infected with serotypes 2a, 1a, 4a, and 3a, respectively. The total number of IgA ASC in infected patients increased significantly, compared to the number in healthy controls, early after the onset of disease. The number of anti-homologous LPS IgA ASC varied among individuals and peaked between days 5 and 10 after the onset of the disease. In the *S. flexneri* 1a- and 2a-infected patients, the level of IgA ASC cross-reactivity to heterologous *S. flexneri* serotypes was weak. These data indicate that *S. flexneri* 2a and 1a are the predominant strains responsible for shigellosis in this area of endemicity and that the anti-LPS antibody response following natural infection is mainly directed against serotype-specific determinants.

#### **Bilan d'un an d'évolution de l'épidémie de choléra à Madagascar de mars 1999 à mars 2000.**

Champetier de Ribes G, Rakotonjanabelo LA, Migliani R, Pfister P, Rakotondramarina D, Ranjalahy J, Ratsimbazafimahefa Rahantalalao H. *Sante* 2000; **10** : 277-285.

La septième pandémie de choléra atteint Madagascar en 1999, 30 ans après avoir touché le continent africain. Au cours de la première année d'évolution, deux poussées épidémiques sont décrites : la deuxième poussée, plus intense que la première, survient en saison chaude et humide et touche les six provinces du pays. Selon les zones géographiques et les périodes, les taux d'attaque varient de 0,1 à 2% et la létalité hospitalière de 6% à moins de 2%. Cette épidémie a favorisé la prise de conscience des communautés et autorités malgaches vis-à-vis des déterminants de l'extension des maladies liées au péril fécal.

#### **Séroprévalence de l'hépatite virale B dans la ville de Mahajanga à Madagascar en 1999.**

Migliani R, Rakoto-Andrianarivelo M, Rousset D, Rabarijaona L, Randrianarisoa P, Roux JF. *Med Trop* 2000; **60** : 146-150.

Une enquête séro-épidémiologiques destinée à évaluer l'importance de l'hépatite virale B a été réalisée dans la ville de Mahajanga, Madagascar, en juillet 1999. L'étude a porté sur un échantillon de 654 sérums issus de sujets âgés de plus de 2 ans, tirés au sort dans la population par sondage en grappes. Ils ont été étudiés en utilisant une technique ELISA pour la recherche des marqueurs de l'hépatite B. La prévalence en population de l'antigène HBs est de 14,2%, celle de l'antigène HBe est de 1,4%, celle enfin de l'infection par le virus de l'hépatite B, définie par l'existence d'au moins un marqueur sérique est égale à 49,5%. Parmi les enfants âgés de 2 à 4 ans, 20,8% sont porteurs de l'antigène HBs. Les femmes en âge de procréer (15-49 ans) sont porteuses de cet antigène pour 15,3% d'entre-elles. Parmi celles-ci, 5,6% sont porteuses de l'antigène Hbe, marqueurs de replication. Les résultats de cette enquête sont en accord avec ceux des enquêtes réalisées antérieurement à Madagascar et justifient

*l'introduction du vaccin hépatite B dans le programme élargi de vaccination.*

**Isolation of a non-haemadsorbing, non-cytopathic strain of African swine fever virus in Madagascar.**

Gonzague M, Roger F, Bastos A, Burger C, Randriamparany T, Smondack S, Crucière C. *Epidemiol Infect* 2001; **126** : 453-459.

*African swine fever (ASF) suspected clinically in Madagascar (1998-1999) was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) and nucleotide sequencing following*

*virus isolation. No haemadsorption or cytopathic effect could be detected following leukocyte inoculation, but viral growth in cells was confirmed by PCR. Detection of ASF virus genome was carried out by amplification of a highly conserved region coding for the p72 protein. Nucleotide sequencing of the amplicon revealed 99.2% nucleotide identity between the recent Malagasy strains and a virus recovered from the 1994 outbreak in Mozambique (SPEC265). A serological survey performed on 449 sera, revealed that only 5.3% of the sera taken from pigs between 1998 and 1999 were positive.*

## Thèses et Mémoires

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a aidé à la réalisation des thèses et mémoires rapportés ici. Des personnels de l'IPM ont fait partie du jury de soutenance (juge ou rapporteur).

La documentation et la mise en page des manuscrits ont été faites au Centre de Documentation de l'établissement.

### Aspects cliniques et épidémiologiques de l'infection à *Schistosoma haematobium* à Madagascar.

Leutscher P. [Thèse de Sciences]. Copenhague : Faculté des Sciences, Université de Copenhague, 2000.

*La thèse présente l'étude initiale sur la bilharziose urinaire dans la population du village de Betalatala. Il s'agit d'une enquête transversale débutée au mois de décembre 1994 et janvier 1995. Un traitement antibilharzien (praziquantel, 40mg/kg) était donné à tous les habitants du village à la fin de l'enquête. La zone et la population d'étude sont décrites. La méthodologie appliquée pour le diagnostic de l'infection bilharzienne est la filtration d'urine pour la parasitologie, la bandelette pour l'hématurie et l'échographie pour l'évaluation des lésions de l'appareil urinaire. Les données sont présentées selon la prévalence et l'intensité de l'infection bilharzienne, la fréquence de l'hématurie et de la dysurie, et les anomalies de l'appareil urinaire échographiquement détectables. Sur les 641 habitants âgés de plus de 5 ans du village de Betalatala, 574 (89,5%) ont pris part à l'étude. La prévalence globale de l'infection bilharzienne était de 75,9%. L'intensité de l'infection est significativement supérieure chez les individus dans le groupe d'âge des 5 et 19 ans comparée aux adultes. Les lésions de l'appareil urinaire étaient significativement associées à l'excrétion d'œufs dans les urines. La sensibilité de l'hématurie pour identifier les individus infectés par *S. haematobium* augmente parallèlement avec l'intensité de l'infection. Les résultats justifient la stratégie de contrôle de la bilharziose visant à réduire la morbidité en contrôlant l'intensité de l'infection. L'autre objectif principal de cette étude était d'élucider les caractéristiques de l'ECP (eosinophil cationic protein) comme étant un marqueur de morbidité dans l'infection à *S. haematobium* en comparant le taux d'ECP avec les autres paramètres tels que le nombre d'œufs et les pathologies échographiques. Les individus infectés présentent une élévation significative du taux moyen d'ECP (136 ng/ml d'urine) par rapport aux sujets non infectés (0,3 ng/ml d'urine). L'excrétion d'œufs était positivement corrélée avec le niveau d'ECP dans le même échantillon d'urine ( $\rho=0,435$ ). La moyenne du taux d'ECP dans les urines était significativement plus élevée dans le groupe des sujets ayant des lésions échographiques que chez celui sans lésions. L'ECP peut être utilisée comme un marqueur indirect de morbidité car elle donne en plus, des informations sur l'évolution de la pathologie associée à *S. haematobium*.*

*Sur les 574 individus examinés au temps initial, 477 (83,1%) et 416 (72,5%) individus ont été réexaminés 1 an (T12) et 2 ans plus tard (T24). Les suivis post-thérapeutiques révélaient une chute de la prévalence globale de l'infection à *S. haematobium* dans la cohorte d'étude : de 75,9% pour les 574 individus âgés de plus de 5 ans au temps initial à 15,6% pour les 416 individus âgés de plus de 7 ans, deux ans plus tard. La moyenne géométrique d'émission d'œufs pour les sujets positifs avait baissé de 36 œufs/10 ml d'urine au temps initial à 11 œufs/10 ml d'urine au temps T24. La résolution des lésions vésicales était nette lors du suivi à 12 mois. L'étude démontre clairement un effet du praziquantel, non seulement sur la prévalence de l'infection à *S. haematobium*, mais aussi sur la pathologie de l'appareil urinaire.*

### Recherche d'un nouveau test de diagnostic de la tuberculose : mise au point d'un essai d'immunocapture du bacille tuberculeux sur des billes magnétiques.

Rabe O. [Mémoire de DEA en Sciences Biologiques Appliquées, option Biotechnologie - Microbiologie]. Antananarivo : Faculté des Sciences, 2000.

*La tuberculose est une maladie infectieuse due au bacille tuberculeux. Elle reste, par sa fréquence, responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes. Le manque de sensibilité de la microscopie, principale méthode de diagnostic et le délai requis par la culture (plusieurs semaines) nous ont conduit à rechercher des méthodes de diagnostic rapides, sensibles et simples.*

*A cet effet, nous avons testé la technique d'enrichissement en bacille de Koch (BK) par la capture immunomagnétique ou CIM, en utilisant des billes magnétiques marquées avec un anticorps dirigé contre Mycobacterium tuberculosis.*

*L'anticorps polyclonal de lapin IgG anti-M. tuberculosis (G. Marchal Institut Pasteur Paris) a été fixé, soit directement sur des billes magnétiques tosylactivées (Dynabeads M-450), soit sur des billes magnétiques prémarquées avec anti-IgG de lapin (Dynabeads M-280). Les billes ainsi marquées ont été utilisées pour la capture de BK à partir de prélèvements biologiques.*

*Deux méthodes de révélation des BK capturées ont été testées : - la microscopie après coloration de Ziehl Neelsen ou CIM-DMD, - la révélation avec l'anticorps monoclonal (AcM) : 1319 anti-APA (G. Marchal IPP), dans le système biotine-streptavidine-péroxydase ou CIM-DIE (l'APA ou "Alanine Proline-rich Antigen" est un antigène sécrété et spécifique de M. tuberculosis).*

*Les premiers essais sur des prélèvements pathologiques ont montré que la CIM-DMD est beaucoup moins sensible que l'examen direct de crachat après coloration de Ziehl Neelsen (microscopie classique). La capture des BK par cette technique n'a donc pas été efficace. Par contre, la CIM-DIE semble être beaucoup plus sensible car, elle détecte l'antigène APA sur le BK et l'antigène APA excrété dans l'échantillon. La sensibilité et la spécificité de la CIM-DIE en tant que test diagnostique de la tuberculose devrait être évaluée sur un plus grand nombre de patients et de témoins négatifs. En outre, il serait intéressant de tester d'autres AcM dirigés contre d'autres épitopes de l'antigène APA.*

### Etude génotypique des souches de leptospires ou épidémiologie moléculaire des leptospires à Madagascar.

Ralaiarijaona R. [Mémoire de DEA en Sciences Biologiques Appliquées, option Biotechnologie - Microbiologie]. Antananarivo : Faculté des Sciences, 2001.

*Les recherches effectuées dans les années 1950-1970, par la sérologie et/ou la bactériologie, n'ont pas permis de mettre en évidence la présence de leptospirose à Madagascar.*

*Nous avons donc recherché, par une technique plus récente, la Polymerase Chain Reaction (PCR)-Hybridation, la présence de réservoir de leptospires. Cette méthode consiste en l'amplification d'un fragment de 331pb du gène rrs, codant pour l'ARNr 16S de Leptospira interrogans, en utilisant deux amorces spécifiques, puis l'hybridation avec une sonde nucléique marquée à la digoxigénine.*

La technique PCR-Hybridation, mise au point à l'Institut Pasteur de la Nouvelle Calédonie, a été transférée à l'Institut Pasteur de Madagascar. Nous l'avons d'abord optimisée, de manière à obtenir un seuil de détection correct. Les seuils de détection sont respectivement de 5,10<sup>-4</sup>fg et 0,05pg quand la PCR est faite à partir de reins et d'urines d'animaux (rats).

Nous avons ensuite recherché la présence de leptospires par la technique de PCR-Hybridation dans 177 biopsies de reins et 69 échantillons d'urines d'animaux différents (zébus, rats, porcs). Les résultats négatifs obtenus ne nous ont pas permis de mettre en évidence la circulation de leptospires à Madagascar.

### **Evaluation des techniques virologiques (Elisa Antigène et PCR) et sérologiques pour le dépistage et le diagnostic de la Peste Porcine Africaine à Madagascar.**

Randriamparany T. [Mémoire de DEA en Sciences Biologiques Appliquées, option Biotechnologie - Microbiologie]. Antananarivo : Faculté des Sciences, 2001.

Le dépistage de la PPA repose sur un diagnostic efficace et rapide au laboratoire. Cependant, cette maladie est remarquablement similaire à la PPC en terme de clinique. Afin d'être opérationnel, le laboratoire doit disposer de techniques sensibles, spécifiques et rapides pour confirmer un diagnostic clinique provisoire sur terrain. En combinant les résultats issus des techniques sérologiques et virologiques, ce travail a permis de connaître la situation actuelle de la maladie dans toute l'île et de comparer la sensibilité des techniques de diagnostic. La grande île est divisée en deux parties distinctes : une zone indemne (province d'Antsiranana et CIREL de Morondava) et une zone infectée.

Après une phase épidémiologique, la souche malgache a largement décimé le cheptel porcin et la maladie persiste sous une forme enzootique. Quelques porcs survivent à l'infection en développant des anticorps qui persistent pendant des mois. Sur les prélèvements systématiques provenant de zone infectée, 3% de positivité sont détectés par la technique ELISA de blocage qui permet la détection spécifique des anticorps anti-PPA.

Au cours de ce travail, l'optimisation de technique biologie moléculaire et la comparaison de ces techniques avec l'ELISA antigène commerciale (INGEZIM PPA Das 1.1.PPA.K.2) ont été réalisées. Sur 308 animaux testés provenant de zone infectée, l'ELISA antigène a permis de détecter 33% de positivité. Tous ces tests positifs ont été confirmés en PCR. Par contre, la PCR en détectant plus de positivité que l'ELISA antigène semble douée d'une plus grande sensibilité. 49% des animaux testés ont été trouvés positifs en appliquant la technique PCR après optimisation de tous les paramètres.

Cette plus grande sensibilité de la technique PCR semble s'observer essentiellement en situation enzootique. Les différents outils de diagnostic que nous avons testés sont complémentaires et nécessaires pour la surveillance, le contrôle et l'évaluation d'un programme d'éradication de la PPA.

### **Détermination et répartition des tiques des micromammifères de Madagascar.**

Randimby FM. [Mémoire de DEA en Sciences Biologiques Appliquées, option Biotechnologie - Microbiologie]. Antananarivo : Faculté des Sciences, 2001.

Les forêts d'altitudes (700-1700 m) de Madagascar sont les plus riches en biodiversité animale et végétale. La répartition géographique et la distribution des tiques de

micromammifères ont été étudiées dans ces biotopes. Les tiques ont été récoltées sur des micromammifères, capturés pendant 3 ans, de 1998, 1999 et 2000, dans une même saison (octobre vers avril). Elles ont été conservées dans de l'éthanol 70° et identifiées à l'aide de la clef de détermination de Hoogstrall et Uilenberg (1979). Les 12 espèces identifiées sont endémiques de Madagascar. Parmi les spécimens récoltés, 2 genres de tiques ont été reconnus: Ixodes (sous-genre Afrixodes) et Haemaphysalis répartis en 4 sous-genres : Elongiphysalis, Rhipistoma, Ornithophysalis, Sharifiella. La spécificité d'hôte et la niche biologique sont nettement différentes au sein des deux genres. Parmi les micromammifères parasités, 96% d'hôtes à pelage doux sont parasités par le genre Ixodes et 98% des hôtes à pelage épineux sont parasités par le genre Haemaphysalis. Ces différences pourraient être liées à des différences d'ordre morphologique entre les deux genres de tiques, en particulier avec des éperons longs sur les coxae d'Haemaphysalis. En comparaison avec les données antérieures sur les hôtes potentiels, la connaissance du spectre d'hôtes de certaines espèces s'est élargie. Pour certaines espèces de tiques, les stades immatures ont un spectre d'hôte différent des adultes (H. elongata, H. obtusa). Aucune nouvelle espèce n'a été trouvée, mais cette étude a permis d'augmenter le nombre de spécimens d'espèces rares et permettra la description des stades jeunes des trois espèces inconnues auparavant (larves d'I. nesomys et H. simplex, nymphe d'H. tiptoni). Les neuf sites étudiés ont permis de préciser la répartition des tiques à Madagascar. Cette étude a donc permis d'approfondir nos connaissances zoologiques sur les tiques des micromammifères et de confirmer la forte endémicité de ce groupe. Ces données permettent d'améliorer nos connaissances sur les systèmes malgaches hôtes-parasites ainsi que les risques potentiels d'émergence d'éléments pathogènes aussi bien pour les faunes sauvages et domestiques que pour l'homme.

### **Vibrio cholerae à Madagascar : résistance aux antibiotiques.**

Rakoto Alson AO. [Mémoire d'Internat de Biologie Médicale]. Antananarivo: Faculté de Médecine, 2000.

Le choléra a épargné Madagascar jusqu'en mars 1999. La résistance au cotrimoxazole et la sensibilité des souches malgaches aux cyclines motiva l'utilisation de ces dernières à titre curatif et prophylactique.

Les prélèvements suspects de choléra de tout Madagascar furent analysés à l'Institut Pasteur de Madagascar avec étude systématique de sensibilité des souches identifiées vis-à-vis de la tétracycline.

En février 2000, une jeune fille décéda d'un choléra dû à une souche de Vibrio cholerae devenue multirésistante.

Notre étude consiste en la définition des niveaux de résistance de cette souche par la détermination des CMI des antibiotiques et une approche moléculaire des mécanismes de résistance par une étude plasmidique et de conjugaison.

Comme la souche initiale, cette souche montre un haut niveau de résistance au cotrimoxazole, à la streptomycine, à l'acide nalidixique, au rifuroxazide, et une résistance intermédiaire au chloramphénicol. Mais en plus elle apparaît fortement résistante à l'ampicilline et à la tétracycline. Elle héberge un plasmide de 26 kb transférable à Escherichia coli.

Les tests de transfert ont montré la possibilité de l'existence de ségréments plasmidiques ou de l'intervention éventuelle d'intégrons pouvant expliquer l'apparition de cette souche multirésistante.

La faible fréquence des taux de transfert observée pourrait

expliquer le caractère unique de cette souche. Toutefois, l'émergence d'autres souches résistantes à la tétracycline reste possible par l'exposition du germe aux cyclines et l'importance des contacts interhumains. Ceci pourrait obliger le recours à d'autres antibiotiques plus coûteux, d'où l'intérêt d'une surveillance de sensibilité des vibrions et d'un usage rationnel des antibiotiques.

#### **Les profils antibiogramme de l'épidémie de choléra à Madagascar (mars 1999-juillet 2000).**

Rajaonatahina DH. [Mémoire d'Internat de Biologie Médicale]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2000.

*Le choléra est une maladie infectieuse aiguë, endémo-épidémique due à Vibrio cholerae O1. Il est caractérisé par des diarrhées abondantes et des vomissements avec une déshydratation sévère pouvant être mortelle. Il est facilement transmissible par l'eau et les aliments contaminés. Son traitement consiste en une réhydratation rapide du malade, mais les cas graves imposent une antibiothérapie. Pour être efficace, ce traitement doit normalement se baser sur un antibiogramme car V. cholerae est un germe ayant une capacité à recevoir des éléments extra-chromosomiques porteurs de résistance (plasmide ou transposon). Ceci a été rapporté par différents auteurs au cours de cette 7<sup>ème</sup> pandémie qui a commencé en 1961.*

*Notre travail consiste en l'étude rétrospective des profils antibiogramme développés par les souches ayant infecté Madagascar. Plusieurs antibiotypes différents ont pu être retrouvés depuis le début de l'épidémie (mars 1999) jusqu'au mois de juillet 2000 : le profil d'origine avec une résistance au cotrimoxazole intéressant la majorité des souches, le profil de multirésistance, et un profil d'origine associée à une résistance à la tétracycline seule.*

#### **La peste dans le Tsenabe Isotry à Antananarivo : surveillance des rongeurs et enquête séro-épidémiologique humaine.**

Raharimanga V. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2000.

*La surveillance de la peste murine en 1995 dans le quartier du Tsenabe Isotry, marché de gros dans la ville d'Antananarivo a montré une circulation intense du bacille pesteux (80% de rats séropositifs) et un index pulicidien supérieur au seuil de risque d'épidémie (>1). Pourtant, le nombre de malades suspects déclarés dans ce quartier est très faible. Ainsi, nous avons analysé les résultats de la surveillance des rongeurs pendant les années 1998 et 1999 et mené une enquête séroépidémiologique pour connaître la prévalence en anticorps anti-F1. Notre but étant de vérifier si la rareté de cas de peste humaine est due à l'acquisition d'une immunité.*

*L'analyse rétrospective des rongeurs de ce marché en 1998 et en 1999 a confirmé la transmission intense de Yersinia pestis dans la population de rongeurs et le risque épidémique important dans ce lieu. Par ailleurs, la majorité des rongeurs capturés est constituée par des rats de l'espèce Rattus norvegicus (95%).*

*L'enquête séroépidémiologique en anticorps anti-F1 faite au mois de juin 1999 auprès de 95 marchands a montré que seulement 3,2% sont séropositifs. Ainsi, il semble que l'incidence faible de la peste parmi les marchands ne soit pas expliquée par une immunité acquise au cours du temps au Tsenabe Isotry.*

*Les résultats obtenus par ailleurs suggèrent que l'absence d'épidémie serait expliquée par un contact faible entre l'homme et le vecteur de la peste en raison de l'abondance des rats, la prédominance de Rattus norvegicus fuyant*

*l'homme, et la résistance naturelle des rats de la ville d'Antananarivo à Y. pestis expliquant l'absence d'épizootie murine.*

#### **Chimiothérapie du paludisme : choix d'antipaludiques et conduite à tenir (étude rétrospective sur les cas de paludisme du CHU d'Antananarivo et les HU de Strasbourg - ULP).**

Andrianasolo DJ. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2000.

*Le choix des médicaments est crucial dans le contrôle du paludisme. Une étude rétrospective, sur la prise en charge de patients de 14 ans et plus, impaludés et hospitalisés en 1997 dans le service des Maladies Infectieuses et Tropicales des HU de Strasbourg (France), et dans le service de Médecine Interne du CHU de Befelatanana à Antananarivo (Madagascar).*

*Le foyer de transmission autochtone de paludisme n'existe pas en France. A Strasbourg, 20 cas de paludisme importés ont été enregistrés aux HU, avec 75% de paludisme à Plasmodium falciparum. Les pays de contamination étaient largement représentés par des pays africains (88,9% des cas) où le niveau de résistance des plasmodies aux antipaludiques est variable. L'halofantrine était utilisée pour traiter le paludisme à P. falciparum, sauf en cas de contre-indication après interprétation de l'ECG. La réponse clinique au traitement était favorable*

*Au CHU d'Antananarivo, sur les 25 patients impaludés, ont été notés 5 cas de paludisme grave (20%) avec 2 décès (8%), et 1 cas importé (4%). Le paludisme à P. falciparum a été très fréquent (92%). La chloroquine était utilisée en cas d'accès simples, et la quinine pour les accès sévères. Si 17 patients étaient infectés dans les régions côtières ou sur les marges des hautes terres, où la transmission du paludisme est plus forte, 8 patients (32%) ont contracté le paludisme à Antananarivo. Ce qui suggère la présence des foyers sporadiques sur les hautes terres malgaches, exposant ainsi la population (qui a un niveau de prémunition très faible) au risque de poussée épidémique, comme celle des années 1980.*

*Madagascar n'est pas à l'abri de l'importation d'agents infectieux. L'épidémie de choléra de 1999 en est l'illustration. Le cas du patient impaludé, en provenance des Comores et arrivé récemment à Madagascar, est le reflet du paludisme importé. Il s'avère nécessaire (1) de surveiller le paludisme d'importation, qui pourrait introduire des plasmodies résistants, notamment à la chloroquine, et (2) de surveiller la sensibilité des plasmodies aux antipaludiques majeurs pour identifier l'antipaludique adapté pour relayer la chloroquine à long terme à Madagascar.*

#### **Sensibilité in vitro de Plasmodium falciparum aux antipaludiques majeurs dans la ville de Mahajanga et ses environs.**

Rafidimanantsoa L. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Mahajanga : Faculté de Médecine 2001.

*Un réseau national RER (réseau d'étude de la résistance-paludisme) est mis en place par le Ministère de la Santé en collaboration avec l'Institut Pasteur de Madagascar pour améliorer le système de surveillance de la chimiosensibilité de Plasmodium falciparum aux antipaludiques à Madagascar depuis la fin de l'année 1999.*

*Dans ce cadre, une étude in vitro a été réalisée dans la ville de Mahajanga de juin 2000 à juin 2001. Le CHU d'Androva, les dispensaires Salfa Antanimalandy, Kintana Antanimalandy, St Jean Morafeno et les centres médicaux*

de l'Aqualma ont contribué à cette étude. Le paludisme était confirmé chez 67 patients (9,1%) sur les 735 recrutés. Pour les 54 accès à *P. falciparum*, les parasitémiées variaient de 250 à 1 250 000 trophozoïtes/ $\mu$ l de sang (moyenne géométrique = 11932 trophozoïtes/ $\mu$ l de sang). Au total, 212 (28,8%) patients ont reconnu avoir recouru à l'automédication au cours de la dernière semaine avant la consultation. Différentes classes d'antipaludiques ont été utilisées par 58% de ces patients (123/212).

*In vitro*, 36 isolats de *P. falciparum* ont été testés par la méthode isotopique à l'Institut Pasteur de Madagascar pour leurs sensibilités aux antipaludiques (antipaludogramme). Les taux de tests interprétables variaient de 28 à 78% selon les molécules testées. Les isolats testés avec succès ont été tous sensibles à la chloroquine ( $n=25$ ; moyenne des CI50 = 22,7 nM), à l'amodiaquine ( $n=24$ ; moyenne des CI50 = 7,9 nM), à la méfloquine ( $n=15$ ; moyenne des CI50 = 11,6 nM), à la quinine ( $n=25$ ; moyenne des CI50 = 88,8 nM), au cycloguanil ( $n=7$ ; moyenne des CI50 = 6,3 nM) et à la pyriméthamine ( $n=9$ ; moyenne des CI50 = 9,1 nM). Ces résultats confirment notamment la sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine dans cette partie nord-ouest de Madagascar, et montrent la force du RER dans l'élargissement de la surveillance de la résistance des parasites du paludisme à Madagascar. L'étape suivante consiste à renforcer la formation des (futurs) correspondants du RER, à augmenter le nombre de tests à faire et à miser sur les tests thérapeutiques *in vivo* et le génotypage portant sur les marqueurs de résistances connus dont les gènes *Pfprt*, *Pf dhfr*, *Pf dhps* et *Pfmdr*.

#### **Réflexion sur la réponse de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine au cours des deux dernières décennies à Madagascar.**

Andriantsarafara FTE. [Thèse de Doctorat en médecine]. Mahajanga : Faculté de Médecine, 2001.

À Madagascar, plus de 90% des accès palustres sont à *Plasmodium falciparum*. Les antipaludiques jouent un rôle clé dans la lutte contre cette maladie. La chloroquine, une amino-4-quinoléine, demeure le médicament de première ligne à Madagascar. La question est : " jusqu'à quand ? " car des cas de résistance de faible niveau *in vitro* et *in vivo* ont été décrits. Et en Afrique, en Asie ou en Amérique latine, la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine impose l'utilisation d'autres antipaludiques.

Notre travail porte sur une analyse rétrospective de l'efficacité de la chloroquine contre *P. falciparum* à Madagascar, de 1982 à 1999. *In vivo*, 1 428 tests de chimiosensibilité ont été analysés. Aucun cas de résistance R3 n'a été rapporté. La prévalence de résistance R1+R2 varie de 0 à 32%. Une hétérogénéité et une fluctuation de la prévalence de la résistance était constatée. L'échec thérapeutique précoce à la chloroquine est <2% (0-4%). *In vitro*, la prévalence moyenne des souches résistantes à la chloroquine détectée était de 10,9% (95/887) avec les tests isotopiques, et de 8,5% (15/177) avec les tests microscopiques.

Durant ces deux décennies, l'efficacité de la chloroquine est satisfaisante à Madagascar. Cependant, l'apparition, l'importation et la dissémination des souches résistantes à la chloroquine doivent être surveillées au niveau des centres hospitaliers et des CSB, dans une philosophie de veille microbiologique, avec la mise en place d'un réseau national de surveillance.

Il est temps d'évaluer dès à présent l'efficacité des antipaludiques de seconde et de troisième ligne pouvant servir de relais à la chloroquine en vue de riposter contre

une éventuelle chloroquinorésistance à Madagascar. Il s'avère par conséquent important d'évaluer non seulement l'efficacité thérapeutique de l'amodiaquine, une autre amino-4-quinoléine, très connue sous le nom de Flavoquine®, mais aussi son acceptabilité par la population et la fréquence de ses effets secondaires éventuels.

#### **Paludisme grave et compliqué à Sainte-Marie.**

Ranarivelo LA. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2001.

Le paludisme, demeure un problème de santé publique à Madagascar. Pourtant peu d'études ont été faites sur les formes graves de cette maladie. Ainsi, une étude prospective était réalisée d'avril 1998 à juin 2000 à Sainte-Marie, où la transmission du paludisme est pérenne.

En dépistage actif, 30/227 examinés sont porteurs asymptomatiques de plasmodies dont 26 (86,7%) *P. falciparum*. En dépistage passif, 181 cas de paludisme étaient confirmés sur 793 patients examinés. 142 cas ont répondu aux critères d'inclusion du protocole, dont 43 (30,2%) cas graves et 99 (68,7%) accès simples.

Les signes de gravité ont été enregistrés dont l'hypoglycémie, l'hémorragie, la détresse respiratoire, l'œdème aiguë du poumon, l'anémie sévère et des signes neurologiques. L'anémie fut fatale pour 4 cas graves et un accès simple chez des enfants. Un cas de décès a été noté chez un adolescent après un coma irréversible. La durée moyenne entre le début de la maladie et la consultation était de 4,8 jours pour les accès graves contre 2,5 jours pour les accès simples. Les résultats du traitement à la quinine, et la chloroquine étaient satisfaisants.

Face au paludisme grave, l'objectif est de sauver une vie. Afin de réduire le taux de mortalité associée au paludisme, nos suggestions portent pour l'IEC et d'avertir la population, souvent dans un état de malnutrition, du danger du paludisme. Doter le SSD de Sainte-Marie d'un service de transfusion sanguine s'avère nécessaire.

#### **Schistosomoses uro-génitales à Madagascar : identification des communautés ciblées par le Programme National de Lutte contre les Bilharzioses.**

Randrianasolo BS. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2001.

Les bilharzioses posent un problème de santé publique grave. L'objectif du programme national de lutte à Madagascar est de réduire la morbidité en zones hyperendémiques. Dans le but de trouver une meilleure méthode d'identification des communautés hyperendémiques pour *Schistosoma haematobium*, une étude en milieu scolaire a été menée dans les fivondronampokontany de Morombe et d'Ampanihy. Les performances de la bandelette réactive et du questionnaire ont été validées par rapport à la filtration des urines. Notre étude a porté sur 1 393 élèves de 5 à 15 ans, de 18 écoles primaires. La bandelette réactive a été plus sensible (77,2%) que les questions "sang dans les urines" (53%) et "bilharziose" (44,9%). Sa spécificité a été bonne (89,1%). Nous avons trouvé une corrélation entre les résultats obtenus. Une prévalence de l'infestation de 60% par filtration correspond à une prévalence de l'hématurie microscopique de 50% par bandelette réactive et à une prévalence de "sang dans les urines" de 36% et de "bilharziose" de 30% par questionnaire. L'application de la méthode d'échantillonnage "Lot Quality Assurance Sampling" (LQAS) à la filtration ou à la bandelette en utilisant le plan (16,6) serait un outil intéressant pour le Programme National de Lutte contre la Bilharziose. Elle a bien classé

les écoles hyperendémiques. Mais la bandelette est moins chère que la filtration. Au vu des résultats, aucun test n'est indépendant. La méthode couplée d'Information-Education-Communication s'avère importante pour appuyer les activités de lutte contre la bilharziose et doit être soutenue dans le temps.

#### **Evolution de la schistosomose à *Schistosoma mansoni* dans la plaine d'Antananarivo.**

Ramaniraka VL. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2001.

*Des cas de bilharziose intestinale à Schistosoma mansoni ont été observés en milieu scolaire dans la plaine d'Antananarivo en 1995. Dans le but d'évaluer l'évolution de cette bilharziose après 5 ans et après les travaux d'aménagements effectués par le BPPA (Bureau pour le Projet d'Aménagement de la Plaine d'Antananarivo), une étude a été menée dans les mêmes écoles primaires dépistées en 1995. L'étude a porté sur 6 371 élèves tirés au sort de 5 à 16 ans. Le sex-ratio garçon/fillette a été de 1,4. Un échantillon de selles fraîches a été examiné selon la méthode de Kato-Katz à la recherche d'oeufs de S. mansoni et d'autres parasites intestinaux. Une prévalence moyenne de 1,78% a été trouvée chez 5 222 élèves (82%) dont la plus élevée est celle de l'EPP d'Antanandrano (23,3%) qui se trouve près de la rivière Mamba. De fortes prévalences d'ascaridiose (79%) et de trichocéphalose (67%) ont aussi été observées dans toutes les écoles. Une diminution significative de la prévalence a été observée entre les deux années d'étude. De 4,3% en 1995 dont une forte proportion de cas importés, elle est égale à 1,78% en 1999. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette diminution : le traitement antiparasitaire complété d'une éducation sanitaire en 1995, les travaux d'aménagements effectués depuis 1996 avec pour conséquence une absence des conditions favorables au développement des mollusques hôtes-intermédiaires, l'urbanisation.*

*Tout programme de développement doit être accompagné d'un volet sanitaire. Un programme Information-Education-Communication (IEC) pourrait permettre de diminuer la transmission et la prévalence de cette bilharziose intestinale dans la plaine d'Antananarivo. Cette action doit débiter en priorité dans les écoles situées le long de la rivière Mamba.*

#### **Approche des aspects sérologiques de la toxoplasmose Antananarivo.**

Ranaivo Rakotoarisaina de MM. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2000.

*Nous avons effectué une enquête sérologique de la toxoplasmose à Antananarivo. Notre objectif est de présenter une évolution de la séroprévalence de la toxoplasmose dans le temps et de déterminer les groupes à risque, puis d'évaluer les principales manifestations cliniques observées.*

*Les études sérologiques ont été effectuées chez des patients réalisant leurs analyses à l'Institut Pasteur de Madagascar entre janvier 1999 et mars 2000.*

*Nous avons observé une séroprévalence de 43,4% chez les femmes et de 56,3% chez les hommes. Les séroprévalences augmentent avec l'âge dans les deux sexes pour atteindre un plateau à 40 ans. La contamination a lieu tôt dans l'enfance et semble d'origine tellurique. Les autres facteurs de risques étudiés (consommation de viande peu cuites ou contact avec des chats) n'apparaissent pas jouer un rôle déterminant.*

*La séroprévalence chez les 1036 femmes enceintes étudiées est de 37,1%. Deux cas de séroconversions ont seulement été rapportés. Ainsi, malgré le faible risque de toxoplasmose congénitale, il apparaît important de sensibiliser les médecins sur l'importance d'un suivi des sérologies toxoplasmiques chez les femmes enceintes et de prodiguer des conseils hygiéno-diététiques en cas de sérologie négative.*

#### **Hépatite virale B : évaluation de sa prévalence dans la ville de Mahajanga, juillet 1999.**

Rajaonarivony V. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2000.

*L'hépatite virale B est un véritable problème de Santé Publique à cause de son risque de passage à la chronicité entraînant des complications graves comme la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Pour estimer l'importance de l'hépatite virale B dans la ville de Mahajanga, une enquête transversale en population générale d'âge supérieur ou égal à 2 ans a été réalisée au mois de juillet 1999. 654 sujets (274 de sexe masculin et 380 de sexe féminin) d'âge médian égal à 22,5 ans, ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin exploitable pour la recherche d'AgHBs, AgHBe, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc. 324 des sujets testés (48,9%) sont porteurs d'au moins un marqueur de l'hépatite virale B. 93 des sujets testés (14,2%) sont porteurs d'AgHBs. 24 des enfants de 2 à 9 ans (22,2%) sont porteurs d'AgHBs. Cette étude a permis de dégager que l'infection par le virus de l'hépatite B est hyperendémique dans la ville de Mahajanga et que la transmission horizontale joue un rôle important dans sa propagation. Pour limiter cette extension de l'hépatite virale B, des mesures de prévention et de contrôle devraient être mises en oeuvre, en particulier l'introduction de la vaccination contre l'hépatite B dans le Programme Elargi de Vaccination.*

#### **Epidémiologie de la rage à Madagascar.**

Andriamanalina NZ. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2001.

*La rage, tant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement comme Madagascar, pose toujours un problème difficile. Notre étude dont le but est d'évaluer l'endémie rabique dans la ville d'Antananarivo de 1998 à 2000, a été faite auprès du dispensaire du Centre Antirabique de l'Institut Pasteur de Madagascar. C'est ainsi qu'on a pu constater que sur les 5 831 personnes mordues, la majeure partie provient du 5<sup>ème</sup> arrondissement : 27,50%. Le sex-ratio homme/femme a été de 1,3. La classe d'âge de moins de 15 ans représente les 41% de personnes mordues. Parmi les animaux mordeurs, les chiens sont les plus rencontrés : 94,63% dont 35% d'entre eux sont des chiens errants. Presque la moitié des propriétaires des animaux domestiques (chien ou chat) arrivent à respecter les visites du vétérinaire après la morsure. Les 74,19% des traités ont suivi le protocole vaccinal jusqu'à son terme. Le vaccin Fuenzalida-Palacios : vaccin sur cerveau du souriceau nouveau-né est le plus utilisé : 93,43%.*

*La sensibilisation par la méthode de la communication pour le changement du comportement en matière d'éducation de la population pourrait appuyer les activités de lutte contre la rage. Cette lutte nécessite une approche multisectorielle : Ministère de la Santé, Ministère de l'Élevage, Ministère de l'Éducation de Base, Ministère de l'Information, et toute la collectivité.*

**Tumeurs du sein : étude épidémiologique à propos des cas diagnostiqués à l'Institut Pasteur de Madagascar de 1995 à 1999.**

Andriamaro A. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2000.

*La fréquence du cancer du sein à Madagascar doit être éclaircie avec une étude épidémiologique des tumeurs du sein, notamment la pathologie mammaire bénigne dont certaines sont pourvoyeuses de cancer du sein. Le laboratoire d'anatomie pathologie de l'Institut Pasteur en est un cadre idéal d'étude où un aperçu des cancers du sein à Madagascar a pu être mené. De 1995 à 1999, le cancer du sein représente 16,79% des tumeurs malignes. Il reste toujours parmi les 3 premiers cancers les plus représentés. Sur 908 prélèvements mammaires, 275 tumeurs bénignes et 293 cancers du sein chez les femmes ont été dépistés. La moyenne d'âge est de 29,23 ans pour les tumeurs bénignes et 48,30 ans pour les tumeurs malignes, avec une différence statistique significative. Les carcinomes canalaux infiltrants, les fibroadénomes, les mastoses sont les types histologiques souvent rencontrés. L'ethnie n'a pas un rôle sur la survenue du cancer du sein. Des tests de concordance permettent de déduire que l'adhérence est plus évocatrice de cancer, la mobilité sur les tumeurs bénignes en est moins; la peau d'orange est plus évocatrice de cancer que la rétraction.*

*La sensibilisation, avec l'autopalpation principalement (Information - Education - Communication) est la base de la prévention secondaire.*

*Pour les médecins, la connaissance des mesures à prendre pour diagnostiquer et traiter à temps les pathologies mammaires bénignes à risque est important. De ce fait, un programme national mériterait d'être instauré car le cancer est un problème de santé publique. L'étude des facteurs de risque encore flous chez les malgaches devrait être approfondie.*

**Epidémiologie des cancers de l'enfant à Madagascar de 1990 à 1999.**

Rakotoarison H. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2000.

*Notre étude vise à établir une épidémiologie descriptive concernant les cancers de l'enfant à Madagascar de 1990 à 1999.*

*Méthode : Nous avons colligé tous les cas de cancers de l'enfant de 0 à 15 ans se trouvant dans les registres des trois laboratoires siégeant à Antananarivo : Institut Pasteur de Madagascar, Centre Hospitalier de Soavinandriana et Centre Hospitalier Universitaire d'Ampefiloha.*

*Résultats : Après élimination des doublons, nous avons recueilli 342 cas. Nous avons noté une nette prédominance*

*masculine (61%) et un pic d'incidence entre 10 et 15 ans (43%). Les plus fréquents sont : i) les lymphomes (37%) avec une incidence annuelle de 0,25 cas/100 000 enfants de 0 à 15 ans, pic d'incidence entre 10 et 15 ans et une prédominance masculine (sex-ratio : 2,3/1), ii) les leucémies (25%) avec une incidence annuelle de 0,13 cas/100 000 enfants de 0 à 15 ans, une répartition homogène suivant les tranches d'âge (0 à 5 ans, 5 à 10 ans, 10 à 15 ans) et une prédominance masculine (sex-ratio : 1,6/1), iii) les rétinoblastomes (10%), leur incidence est de 0,053 cas/100 000 enfants par an. Ils touchent autant les garçons que les filles.*

*Conclusion : A Madagascar, l'incidence annuelle des affections malignes pédiatriques équivaut au 1/20 de celle des pays développés. Notre travail pourrait être un point de départ pour l'établissement d'un registre de cancers de l'enfant à Madagascar qui pourra servir à améliorer la prise en charge de ces pathologies.*

**Système d'Information Géographique et Santé : application à la ville d'Antananarivo.**

Randremanana RV. [Thèse de Doctorat en Médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 2001.

*La ville d'Antananarivo, capitale de Madagascar rencontre beaucoup de problèmes socio-économiques et démographiques pouvant avoir un impact sur la santé de la population. Les différents facteurs qui peuvent influencer sur le niveau de santé sont les facteurs démographiques, les équipements sanitaires de base (eau courante, centres de santé, ...) et les prestataires de soins. L'étude de la répartition de ces divers facteurs nécessite des bases de données bien structurées. Celles-ci sont encore insuffisantes, non standardisées et parfois inexistantes. Tout cela est à l'origine de la présente étude qui a pour but de mettre en place un Système d'Information Géographique (SIG) au niveau de la santé dans la capitale en essayant d'intégrer ces bases de données dans un SIG.*

*Les objectifs sont de spatialiser les données recueillies à l'échelle des Fokontany. Pour ce faire, il a été recueilli quelques paramètres des 192 Fokontany de la capitale à partir de plusieurs sources, puis ils ont été intégrés dans un SIG à l'aide du logiciel Mapinfo. Les différents facteurs de santé recueillis sont inégalement répartis dans l'échelle d'étude et l'existence de zone de concentration a été mise en évidence. En fait, la répartition spatiale de ces différents facteurs ne répond pas à un schéma d'aménagement programmé mais s'est effectuée selon la tendance spatiale des activités d'urbanisme. Par cette étude, de nombreuses données ont pu être recueillies, stockées et intégrées dans un SIG et pourront être utilisées dans de nombreux programmes sanitaires.*