

## Infection par le virus de l'hépatite B : un problème de santé publique à Madagascar

Migliani R, Rousset D, Rakoto-Andrianarivelo M, Rabarijaona L,  
Ratsitorahina M, Rajaonarivony V, Mauclère P (1)

**RESUME** : Cet article fait la synthèse des travaux réalisés sur l'infection due au virus de l'hépatite B à Madagascar. La prévalence du portage aiguë ou chronique de l'Ag HBs est estimée à 23% dans la population générale, situant le pays à un niveau de haute endémicité. Les transmissions verticale et horizontale dans la petite enfance sont très importantes, en effet 10 à 35% des enfants de moins de 5 ans, selon le lieu, sont porteurs de l'Ag HBs. Cette situation justifie l'introduction de la vaccination anti-hépatite B dans le programme élargi de vaccination. Mots-clés : Virus hépatite B - Prévalence - Programme élargi de vaccination - MADAGASCAR.

**ABSTRACT** : "Hepatitis B virus infection in Madagascar : a public health concern" : In this article, the authors summarize studies on hepatitis B virus infection in Madagascar. Estimated prevalence rate for acute or chronic HBs antigen infection is 23% among general population which classify the country in high endemicity area. Vertical and horizontal transmissions for the childhood are high with an estimated prevalence rate for HBs antigen infection of 10 to 35% among children under less than 5-year-old according to areas. This situation indicates that an expanded program of immunization against hepatitis B virus is warranted. Key-words : Hepatitis B virus - Prevalence - Expanded program of immunization - MADAGASCAR.

### INTRODUCTION

Après une incubation de 10 semaines en moyenne, l'infection aiguë par le virus de l'hépatite B (HBV [*Hepatitis B Virus*]), est symptomatique chez 10% des sujets infectés, avec ictère et asthénie le plus souvent; elle passe totalement inaperçue dans les autres cas. Cette infection aiguë guérit dans la majorité des cas avec apparition d'anticorps anti-HBs, conférant une immunité définitive. Chez 5 à 15% des sujets adultes, l'infection évolue vers une maladie chronique du foie s'exprimant chez un tiers d'entre-eux par un portage asymptomatique de l'antigène HBs (Ag HBs) au pronostic favorable, et chez les autres par une hépatite chronique. Ce passage à la chronicité peut concerner jusqu'à 90% des sujets infectés dans la petite enfance, problème d'autant plus grave dans les zones où la transmission verticale et la transmission horizontale à cet âge sont fréquentes. Sur cette maladie chronique, une cirrhose peut survenir se compliquant d'hypertension portale, d'insuffisance hépato-cellulaire voire d'un carcinome hépato-cellulaire (CHC) faisant toute la gravité de cette infection. L'infection chronique par l'HBV est largement répandue, puisque l'on estime entre 300 et 350 millions le nombre de porteurs chroniques dans le monde [1,2,3].

A Madagascar, la première enquête sur l'hépatite virale B a été réalisée en 1972, à Antananarivo la capitale, chez des donneurs de la banque de sang de l'hôpital *Girard et Robic* (actuel Centre Hospitalier de Soavinandriana), sept ans après la découverte de l'HBV par *Blumberg* [4]. Depuis, plusieurs études sérologiques ont permis de mieux préciser le profil de l'infection dans la population du pays. L'objectif de cet article est d'en faire la synthèse et d'estimer l'importance nationale de l'infection par l'HBV en cette fin de siècle.

### MATERIEL ET METHODES

Trois sources d'information ont été utilisées pour la synthèse des études sur l'infection par le VHB : les *Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar* (AIPM), la base de données bibliographique *Medline*, accessible par Internet, qui couvre la littérature scientifique biomédicale internationale depuis 1966, et les thèses de médecine de l'Université d'Antananarivo.

Des estimations sur le plan national du portage de l'Ag HBs et du taux d'infection par l'HBV, défini par la présence d'au moins un marqueur sérologique, ont été faites à partir des indicateurs fournis par les enquêtes réalisées en 1994 et 1999.

(1) Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 - 101 Antananarivo - Madagascar.

Ces enquêtes ont porté sur des échantillons de la population générale, tirés au sort par sondage en grappes, et les analyses sérologiques ont été faites avec les mêmes tests (trousses Monolisa® Diagnostic Pasteur) [5,6]. Ces indicateurs ont été appliqués aux données réactualisées du recensement national de 1993, assortis d'un intervalle de confiance à 95% (IC95%) tenant compte de l'effet de grappe des enquêtes [7]. Le taux de réactualisation utilisé est de 2,4% par an. Une estimation de la transmission verticale mère-enfant a également été faite à partir de ces mêmes enquêtes. Cette transmission est de l'ordre de 90% lorsque la mère est porteuse à la fois de l'Ag HBs et de l'Ag HBe et de l'ordre de 10% lorsqu'elle n'est porteuse que de l'Ag HBs [8,9,10].

## RESULTATS

L'étude de 1972 retrouvait une séroprévalence de l'antigène *Australia* (Ag HBs) de 3% (17/578) chez les donneurs de sang malgaches de la capitale. Jusqu'en 1990, c'est surtout ce marqueur qui était recherché dans les études menées dans le pays, à de rares exceptions comme dans l'étude de 1988 réalisée sur un échantillon de la population d'Antananarivo et qui rapportait une prévalence des anticorps anti-HBc de 22% (95/430) [11]. Le tableau I indique les principaux résultats obtenus entre 1979 et 1990 sur des échantillons non randomisés de groupes particuliers de la population: donneurs de sang, prostituées, détenus, consultants et hospitalisés [12,13,14,15,16]. A partir de 1993, l'IPM a initié plusieurs études en population

Tableau I : Recherche de l'antigène HBs sur différents groupes de population à Madagascar de 1979 à 1990

Année	Lieu	Population	Effectif	Age (an)	Ag HBs +	Référence
1979	Antananarivo	Donneurs de sang	4000	np*	5,4%	[12]
		Hospitalisés avec hépatopathie	106		50,0%	
1982-1983	Antananarivo	Donneurs de sang	172	18-65	2,3%	[13]
		Consultants	186	1-65	4,3%	
1985-1986	Antananarivo	Consultants IST**	87	np*	3,9%	[14]
		Prostituées	58			
		Détenus	29			
		Hospitalisés avec Kaposi	4			
1987	Toamasina	Prostituées	162	14-66***	10,5%	[15]
		Détenus	174		26,4%	
	Antsiranana	Prostituées	168		6,6%	
		Détenus	110		13,6%	
	Toliara	Prostituées	132		13,6%	
		Détenus	110		22,7%	
	Mahajanga	Prostituées	109		14,7%	
		Détenus	119		21,0%	
1990	Antananarivo	Donneurs de sang	1629	18-60	4,7%	[16]

np\* : non précisé, IST\*\* : Infections sexuellement transmissibles, \*\*\* : amplitude d'âges pour les prostituées et les détenus dans les 4 villes

générale sur des échantillons exhaustifs ou tirés au sort en milieu rural et en milieu urbain. Les résultats de ces études figurent dans le tableau II [5,6,17].

En prenant un taux de prévalence du portage de l'Ag HBs égal à 5% dans la capitale, à 14% dans les centres urbains de province et à 26% pour la population rurale, on peut estimer que 3 059 000 personnes (IC95% 2 340 000-3 800 000) sont porteuses en 2000, de manière aiguë ou chronique, de l'Ag HBs à Madagascar, soit 23% de la population. Les sujets avec une infection ancienne ou active par l'HBV peuvent de même, en prenant un taux d'infection de 34% dans la capitale, de 50% dans les centres urbains de province et de 65% dans la population rurale, être estimés à 8 160 000 dans l'ensemble du pays (IC95% 7 202 000-9 041 000), soit 61% de la population. La transmission verticale de la mère à l'enfant de l'HBV, estimée à partir des données du tableau II, est de l'ordre de 0,25%  $[(2,5\% \times 0\% \times 90\%) + [2,5\% \times 100\% \times 10\%)]$  dans la capitale, de 2% à Mahajanga et de 5% en zone rurale.

## DISCUSSION

L'hépatite virale B est un problème de santé publique qui touche une grande majorité de la population à Madagascar, notamment en milieu rural. Les estimations, faites à partir des données des enquêtes menées ces dernières années par l'IPM, mériteraient bien entendu d'être affinées par d'autres études, en particulier dans les populations du sud de la grande île.

Compte-tenu de l'importance du portage de l'Ag HBs et de l'Ag HBe chez les femmes en âge de procréer, un nombre non négligeable de nouveau-nés naissent infectés, dont beaucoup deviendront des porteurs chroniques [10]. A leur tour, ils pourront être des sources potentielles de contamination pour leur entourage, notamment la fratrie, directement par la salive ou par le sang à l'occasion de blessures ou de pratiques rituelles et indirectement compte-tenu de la grande résistance de l'HBV dans le milieu extérieur [8,10,18]. On observe d'ailleurs de fortes proportions d'enfants de moins de 5 ans porteurs de l'Ag HBs, 10 à 35% environ selon le lieu, et avec au moins un marqueur sérologique d'infection, 10 à 55% environ selon le lieu. Sans doute, à la transmission verticale et à la transmission horizontale, faut-il ajouter une transmission iatrogène. Des études récentes, réalisées dans plusieurs pays en développement, attribuent ainsi 20 à 80% des nouveaux cas d'hépatite virale B aux injections pratiquées dans

Tableau II : Hépatite virale B sur des échantillons de population générale à Madagascar de 1993 à 1999

Année	1993	1993	1994		1999	
Lieu	Morarano (Miandrivazo)	Belagera (Tsiroanomandidy)	Provinces de Toamasina et Antananarivo		Ville de Mahajanga	
Population	Rurale	Rurale	Rurale/urbaine	Rurale	Urbaine <sup>‡</sup>	Urbaine
Echantillon	Simple	Exhaustif	Grappes	Analyse séparée		Grappes
Effectif	197	456	921	678	243	654
Age	≥ 1 an	≥ 1 an	≥ 1 an	≥ 1 an	≥ 1 an	≥ 2 ans
† Ag HBs +	<b>30,5%</b>	<b>18,9%</b>	<b>20,5%</b>	<b>26,0%</b>	<b>5,3%</b>	<b>14,2%</b>
1-4 ans*	36,5%	25,0%	28,4%	30,6%	11,1%	20,8%
5-14 ans	42,6%	18,8%	22,4%	29,1%	4,1%	13,1%
15-34 ans	27,9%	17,3%	18,1%	23,6%	3,4%	14,0%
≥ 35 ans	13,3%	20,7%	19,2%	23,8%	8,2%	14,8%
Hommes		23,7%	24,6%	30,4%	7,6%	15,0%
Femmes		13,5%	17,1%	22,2%	3,3%	13,7%
† Ag HBe +	<b>11,2%</b>	<b>8,8%</b>	<b>6,9%</b>	<b>8,6%</b>	<b>2,1%</b>	<b>1,4%</b>
1-4 ans *	-	-	14,8%	15,3%	11,1%	8,3%
5-14 ans			9,6%	12,1%	2,7%	2,2%
15-34 ans			4,4%	5,6%	1,1%	1,1%
≥ 35 ans			4,5%	5,8%	1,4%	0,0%
Hommes			8,9%	10,9%	2,9%	2,2%
Femmes			5,2%	6,6%	1,4%	0,8%
Ag HBe + chez les sujets	<b>37,9%</b>	<b>48,2%</b>	<b>33,3%</b>	<b>33,0%</b>	<b>38,5%</b>	<b>9,7%</b>
Ag HBs +						
Ag HBs + F 15-49 ans**	<b>17,6%</b>	<b>12,9%</b>	<b>13,6%</b>	<b>18,4%</b>	<b>2,5%</b>	<b>15,3%</b>
Ag HBe + chez les femmes	33,0%	46,7%	20,0%	21,2%	0,0%	5,6%
de 15-49 ans Ag HBs +						
Anti-HBc IgG +	<b>78,2%</b>	<b>67,7%</b>	<b>38,2%</b>	<b>43,6%</b>	<b>23,0%</b>	<b>42,7%</b>
Hommes	-	72,1%	42,6%	47,3%	28,6%	46,7%
Femmes		62,8%	34,6%	40,3%	18,8%	39,7%
Anti-HBs +	42,6%	31,2%	30,6%	40,5%	25,8%	16,4%
† ≥ 1 marqueur	-	-	<b>57,2%</b>	<b>65,4%</b>	<b>34,2%</b>	<b>49,5%</b>
1-4 ans*			49,4%	54,2%	11,1%	33,3%
5-14 ans			44,5%	53,3%	20,5%	35,5%
15-34 ans			57,0%	66,5%	31,8%	49,6%
≥ 35 ans			73,9%	82,6%	53,4%	65,6%
Hommes			61,7%	69,3%	39,0%	52,9%
Femmes			53,5%	62,2%	30,4%	47,1%
Portage chronique Ag HBs <sup>∞</sup>	<b>61,8%</b>	<b>57,1%</b>	<b>10,4%</b>	<b>13,0%</b>	<b>3,3%</b>	<b>7,3%</b>
Référence	[17]	[17]	[5] ***	[5] ***	[5] ***	[6]

† : Le premier % donne la prévalence sur l'ensemble des sujets; sont ensuite détaillées les prévalences par tranche d'âge et selon le sexe.

‡ : Plus de 90% de l'échantillon urbain est constitué d'habitants d'Antananarivo Renivohitra, la capitale de Madagascar.

∞ : Contrôle sérologique à 6 mois pour les enquêtes de 1993 [17] et positivité simultanée AgHBs et Ac anti-HBc IgG pour celles de 1994 et 1999 [5].

\* : 2-4 ans pour l'enquête de Mahajanga.

\*\* : F 15-49 ans : Femmes en âge de procréer.

\*\*\* : Distributions des marqueurs selon l'âge et le sexe recalculées à partir des données originales.

de mauvaises conditions d'hygiène [19]. A partir de l'adolescence et à l'âge adulte, à la transmission iatrogène et par voie sanguine, lors de pratiques rituelles sanglantes et lors de transfusions qui ne seraient pas sécurisées, s'ajoute la transmission sexuelle de l'HBV, d'autant que le préservatif est encore peu utilisé dans le pays [20]. Par ailleurs, on observe que le taux de sujets porteurs d'une infection ancienne ou active augmente avec l'âge, que les hommes sont plus souvent infectés que les femmes sans toutefois que cette différence ne soit statistiquement significative dans toutes les enquêtes, et qu'il existe un gradient décroissant de l'infection du milieu rural vers le milieu le plus urbanisé de la capitale sans doute à relier aux différences de développement socio-économique [5,6,17].

Dans l'Océan indien, les Comores et Mayotte sont comme Madagascar, des pays à haut niveau de prévalence de l'infection à HBV. Les dernières

informations disponibles indiquent respectivement des taux de l'Ag HBs de 20% et 15%. La Réunion et les Seychelles se situent à un niveau de prévalence faible avec des taux de 0,7% pour la première et de 1,2% pour les secondes. L'île Maurice se situe quant à elle à un niveau moyen avec une prévalence de 6% [21]. Les politiques de prévention par la sécurisation du sang et la vaccination ainsi que le niveau de développement socio-économique expliquent les différences d'endémicité constatées entre ces pays.

La situation de Madagascar justifie l'introduction de la vaccination anti-hépatite B dans le Programme Elargi de Vaccination (PEV). Cette stratégie est préconisée depuis 1991 par l'Organisation Mondiale de la Santé pour prévenir la cirrhose et le CHC [10,22]. Une étude réalisée à Antananarivo entre 1995 et 1996 suggérait que le CHC était sans doute la tumeur maligne du foie la plus fréquente à Madagascar et qu'il survenait principalement sur

cirrhose post-hépatite virale B [23]. La vaccination des nouveau-nés est d'autant plus efficace qu'elle est réalisée juste après la naissance avec injection d'immunoglobulines chez les enfants nés de mère infectée. Compte-tenu des difficultés de mise en œuvre d'une surveillance sérologique des femmes enceintes, de l'insuffisance actuelle de la prise en charge des accouchements et du coût des immunoglobulines, l'introduction de la vaccination anti-hépatite B à l'âge de six semaines avec les autres vaccins du PEV paraît être l'approche la plus pragmatique à Madagascar [2,6]. La vaccination chez des nourrissons déjà infectés au moment de la primo-vaccination n'induit pas une inhibition complète de la réplication virale B, mais peut éviter les formes graves de la maladie et surtout le passage à l'état de porteurs chroniques chez beaucoup d'entre-eux [2]. Une vaccination à la naissance peut cependant être également proposée pour les nouveau-nés dont les mères bénéficient d'une assistance médicalisée à l'accouchement.

Les principales autres mesures de prévention à mettre en œuvre concernent le renforcement du dépistage de l'infection dans les dons de sang, la pratique des précautions universelles de sécurité vis-à-vis du sang, notamment par l'utilisation de seringues et d'aiguilles à usage unique, et la vaccination pour les personnels de santé et enfin l'information de la population sur les modes de transmission et sur les moyens de prévention de cette hépatite. Pour évaluer l'impact de ces différentes mesures, une surveillance des marqueurs sérologiques de l'infection devrait être mise en place. Elle pourrait être avantageusement couplée à celle de l'infection à VIH sur les groupes de population sentinelle que sont les femmes enceintes, les donneurs de sang et les consultants pour infections sexuellement transmissibles.

Il est également nécessaire, après l'introduction de la vaccination anti-hépatite B, de surveiller la circulation des souches virales mutantes. En effet, la pression immunitaire induite par la vaccination est capable de sélectionner, chez des sujets déjà infectés, des variants qui échappent à la réponse immunitaire anti-HBs. Plusieurs études ont permis d'estimer le taux de sélection de virus mutants chez les nouveau-nés vaccinés entre 1 et 5%. De tels variants peuvent également émerger chez des porteurs chroniques d'HBV. Ces mutants d'échappement peuvent provoquer une infection virale B dont les conséquences individuelles et communautaires restent encore à documenter. Ces variants ont aussi des conséquences en matière de diagnostic, car ils sont susceptibles d'être mal, voire

non détectés par les techniques classiques de détection de l'Ag HBs [1,24,25].

## REFERENCES

- 1- **Cadranel JF, Caron C, Collot G, Van Batten C, Dumonchel P.** Hépatite B : Epidémiologie, histoire naturelle, biologie, surveillance du traitement. *Pathol Biol* 1999; **47** : 917-927.
- 2- **Zuckerman AJ.** Mise au point de nouveaux vaccins anti-hépatite B. *Bull OMS* 1987; **65** : 785-975.
- 3- **Belghiti J, Durand F.** Quels traitements proposer aux malades cirrhotiques atteints d'un petit carcinome hépatocellulaire? *Press Med* 2000; **29** : 681-688.
- 4- **Oddou A.** L'antigène *Australia* chez les donneurs de sang de l'hôpital Girard et Robic à Tananarive. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1972; **41** : 109-111.
- 5- **Boisier P, Rabarijaona L, Piollet M, Roux JF.** Hepatitis B virus infection in general population in Madagascar: evidence for different epidemiological patterns in urban and rural areas. *Epidemiol Infect* 1996; **117** : 133-137.
- 6- **Migliani R, Rakoto-Andrianarivelo M, Rousset D, Rabarijaona L, Randrianarisoa P, Roux JF.** Prévalence de l'hépatite virale B dans la ville de Mahajanga à Madagascar en 1999. *Med Trop* 2000; **60** : 146-150.
- 7- **Institut National de la Statistique.** Recensement général de la population et de l'habitat. Antananarivo : INSTAT 1996; **7**.
- 8- **Stevens C, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W.** HBe Ag and anti-HBe detection by radioimmunoassay : correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virology* 1979; **3** : 237-241.
- 9- **Boutin JP, Flye Sainte Marie F, Cartel JL, Cardines R, Girard M, Roux J.** Prevalence of hepatitis B virus infection in the Austral archipelago, French Polynesia : identification of transmission patterns for the formulation of immunization strategies. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; **84** : 283-287.
- 10- **Anonyme.** Hépatites virales : dépistage, prévention, traitement. Expertise collective. Paris : INSERM 1997; 265.
- 11- **Rapelanoro Rabenja F.** Etude de la prévalence de l'anticorps anti-HBc du virus de l'hépatite B chez la population de la région tananarivienne sur un échantillon de 430 cas. [Thèse de médecine]. Antananarivo : Faculté de Médecine, 1988, n°1527.
- 12- **Capdevielle P, Valmary J, Coignard A, Pecarrère J, Boudon A, Delprat J, Guintran JL, Laroche R.** Répartition de l'antigène HBs à Tananarive. *Med Trop* 1979; **39** : 685-687.
- 13- **Ravaorinoro M, Ratsirahonana S, Raelison M, Phillipon G, Coulanges P.** Recherche de l'antigène *Australia* chez des malgaches de la région d'Antananarivo. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1985; **52** : 157-164.
- 14- **Mathiot C, Coulanges P, Rakotondraibe J, Pique G.** Recherche d'anticorps anti-Lav et d'antigène HBs chez certains groupes de population à Madagascar. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1987; **53** : 129-131.
- 15- **Genin C, Mouden JC, Coulanges P, Randriambololona R, Cassel-Beraud AM, Michel P, Croquet O.** Evaluation de la prévalence de 3 marqueurs de maladies sexuellement transmissibles chez des sujets dits "à risque" à Madagascar (Anticorps anti-HIV - Anticorps anti-tréponèmes - Antigène HBs). *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1988; **54** : 197-216.

- 16- **Rasamindrakotroka AJ, Ramiandrisoa A, Rahelimirana N, Radanielina R, Kirsch T, Rakotomanga S.** Donneurs de sang de la région tananarivienne : estimation de la séroprévalence de la syphilis, de l'hépatite B et de l'infection à VIH. *Med Mal Infect* 1993; **23** : 40-41.
- 17- **Morvan JM, Boisier P, Andrianimanana D, Razainirina J, Rakoto-Andrianarivelo M, Roux JF.** Les marqueurs sérologiques des hépatites A, B et C à Madagascar. Première enquête en zone rurale. *Bull Soc Pathol Exot* 1994; **87** : 138-142.
- 18- **Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, Vranckx R, Meheus A.** Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1995; **345** : 27-29.
- 19- **Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M.** Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens : a review. *Bull WHO* 1999; **77** : 789-800.
- 20- **Ravaoarimalala C, Andriamahenina R, Ravelojaona B, Rabeson D, Andriamiadana J, May JF, Behets F, Rasamindrakotroka A.** Le sida à Madagascar. II. Politique d'intervention pour maintenir la basse prévalence de l'infection par le VIH. *Bull Soc Pathol Exot* 1998; **91** : 71-73.
- 21- **Roblin X, Gaüzère BA, Paganin F.** Prévalence de l'antigène HBs dans les îles de l'Océan Indien. *Bull Soc Pathol Exot* 1998; **91** : 44.
- 22- **Anonyme.** WHO Expanded Programme on Immunization. Report of 14<sup>th</sup> Global Advisory Group (Antalya, Turkey, Oct 14-18, 1991). Geneva : WHO, 1991. (WHO/EPI/GEN/92.1).
- 23- **Zeller HG, Rakotonirina J, Morel B, Pécarrère JL, Lapprand M.** Etiologie des hépatocarcinomes à Madagascar : résultats d'une étude menée à Antananarivo d'octobre 1995 à octobre 1996. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1996; **63** : 62-66.
- 24- **Zoulim F.** Vaccination contre le virus de l'hépatite B : Données actuelles. *Med Trop* 1999; **59** : 503-507.
- 25- **Ireland JH, O'Donnell B, Basuni AA, Kean JD, Wallace LA, Lau GKK, Carman WF.** Reactivity of 13 *in vitro* expressed hepatitis B surface antigen variants in 7 commercial diagnostic assays. *Hepatol* 2000, **31** : 1176-1182.
-