

La peste dans le port de Mahajanga : 6 habitants sur 1000 porteurs d'anticorps anti-F1 en 1999

Migliani R¹, Ratsitorahina M¹, Rahalison L¹, Rabarijaona L¹,
Rasolomaharo M², Razafymahefa M², Jeanne I¹, Chan Thio Hin F¹, Chanteau S¹

RESUME Les auteurs rapportent les résultats d'une enquête séroépidémiologique destinée à évaluer l'importance de la peste dans la ville de Mahajanga en juillet 1999. 656 sérums issus d'un échantillon de sujets de 2 ans et plus tirés au sort dans la population par sondage en grappes ont été étudiés en utilisant une technique ELISA pour la recherche des anticorps anti-F1. Le taux de prévalence des anticorps anti-F1 est de 6,1 p. 1000, proche de la prévalence attendue dans cette ville où la peste est réapparue en 1991 après 62 ans de silence. L'enquête a également montré que la musaraigne endémique, *Suncus murinus*, joue sans doute un rôle comme réservoir de la peste à Mahajanga.

Mots-clés Peste - Prévalence - MADAGASCAR.

ABSTRACT : "Plague in the port of Mahajanga in 1999 : 6 inhabitants out of 1000 are seropositive for anti-F1 antibodies" : The authors report the results of a randomized epidemiological survey aiming to assess the sero-prevalence of plague in the general population ≥ 2 -year-old in Mahajanga. In 656 sera tested (by ELISA), the prevalence of anti-F1 antibodies was found to be 6.1‰ inhabitants, close to the expected prevalence in the area, where plague reappeared in 1991 after 62 years of absence. The study also demonstrated that the shrew, *Suncus murinus*, is an important reservoir in the plague transmission in Mahajanga.

Key-words Plague - Prevalence - MADAGASCAR.

INTRODUCTION

Après un silence de 62 ans, la peste est réapparue en août 1991 dans le port de Mahajanga. L'épidémie s'est prolongée jusqu'en mars 1992 avec un total de 202 cas suspects dont 41 biologiquement documentés (cas confirmés ou probables) par le Laboratoire Central de la Peste implanté à l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Aucun cas de peste humaine n'est ensuite survenu jusqu'en 1995 [1,2,3]. A partir de 1995, des cas ont été déclarés chaque année entre juillet et mars. Une deuxième maladie quarantenaire, le choléra, est apparue à Mahajanga en mars 1999, et pour la première fois à Madagascar depuis le début de la septième pandémie [4]. Une étude sérologique a été réalisée dans cette ville par l'IPM en juillet 1999, au moment où l'épidémie s'atténuait, afin d'évaluer le niveau d'immunité anticholérique de la population. A cette occasion, une mesure de la séroprévalence des anticorps anti-F1 a été réalisée sur les sérums prélevés. Les objectifs de cette étude étaient les suivants : estimer l'importance de la peste humaine, estimer la qualité du système de surveillance épidémiologique mis en œuvre depuis 1991 et apporter des informations supplémentaires sur le rôle d'une musaraigne endémique, *Suncus murinus*, dans le cycle de l'infection à Mahajanga [2].

MATERIEL ET METHODES

L'étude s'est déroulée du 20 au 27 juillet 1999. La ville, située à l'embouchure du fleuve Betsiboka au nord-ouest de la grande île, se compose d'environ 120 000 habitants répartis dans 26 quartiers de trois types : quartiers modernes, populaires et sous-intégrés en périphérie [5]. Le climat de la région est tropical humide avec une saison sèche de mai à novembre. La température moyenne est de 24,5°C en juillet et de 27,5°C en décembre.

Il s'agit d'une étude transversale domiciliaire sur un échantillon aléatoire de la population générale âgée de 2 ans et plus. La méthode d'échantillonnage utilisée est celle du sondage en grappes à deux degrés inspiré de celui de l'enquête de couverture vaccinale du programme élargi de vaccination [6]. Le nombre de sujets nécessaires pour évaluer la séroprévalence des anticorps anti-cholériques a été estimé à 600 personnes, réparties en 40 grappes. Les grappes ont été identifiées par tirage au sort à probabilité proportionnelle aux effectifs démographiques des quartiers. La progression dans chaque grappe s'est effectuée de proche en proche après choix aléatoire du premier foyer en restant dans les limites du quartier et avec prise en compte de tous les sujets cibles présents dans le dernier foyer.

Les informations collectées par interrogatoire sur un questionnaire standardisé, en dehors des données socio-démographiques, étaient destinées à l'étude

¹Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 101 Antananarivo Madagascar.

²Centre Hospitalier Universitaire d'Androva, Centre Hospitalier Universitaire de Mahajanga 401 Mahajanga Madagascar.

RESULTATS

sur le choléra. Une seule question concernait directement la peste, celle portant sur la notion de musaraignes mortes dans l'habitation et dans le voisinage pour rechercher l'existence d'épizootie chez cet insectivore.

Pour chaque sujet inclus, 10 ml de sang veineux sur tube sec ont été, après consentement, prélevés au pli du coude. Les sérums décantés ont été transportés à +4°C à l'IPM et stockés à -20°C jusqu'au moment des analyses. Les anticorps IgG anti-F1 ont été détectés par un test ELISA indirect [7]. Le seuil de positivité du test est défini par une valeur de densité optique (DO) supérieure ou égale à 0,350.

L'ensemble des informations collectées ont été contrôlées, puis saisies sur une base informatique créée avec le logiciel Epi-Info 6.04cFr. Une analyse statistique descriptive a été réalisée et la séroprévalence dans la population a été évaluée assortie d'un intervalle de confiance à 95%.

Pour évaluer la qualité de la surveillance épidémiologique de la peste humaine, le nombre attendu de sujets porteurs d'anticorps anti-F1 toujours vivants en juillet 1999 a été comparé au nombre de porteurs d'anticorps estimé par l'enquête de séroprévalence. Le nombre attendu de porteurs d'anticorps a été obtenu à partir des données fournies par la surveillance épidémiologique entre 1995 et juillet 1999 (Tableau) et en retenant comme hypothèse que les anticorps anti-F1 persistaient pendant plusieurs années [8]. Au total, les éléments de calcul suivants ont été appliqués aux cas déclarés depuis 1991 soit 1 713 cas dont 400 confirmés ou probables : une proportion de confirmation bactériologique de 26%, une proportion de sujets négatifs en bactériologie mais positifs en antigène F1 [9-10] ou en anticorps anti-F1 [7] de 22% d'après une étude réalisée chez les sujets négatifs de 1998, une létalité de 3,4%, et une proportion de forts répondeurs en anticorps anti-F1 de 90% [11].

Tableau : **Situation épidémiologique de la peste dans la ville de Mahajanga de 1995 à 1999**

Cas de peste	1995 (%)	1996 (%)	1997 (%)	1998 (%)	1999† (%)	Total (%)
Total cas déclarés	345	389	540	200	37	1 511
Non prélevés	1 (0,3)	70 (18)	39 (7,2)	9 (4,5)	0 (0)	119 (7,9)
Prélevés	344 (99,7)	319 (82)	501 (92,8)	191 (95,5)	37 (100)	1 392 (92,1)
Confirmés/Probables*	88 (25,6)	51 (16)	155 (30,9)	59 (30,8)	6 (16,2)	359 (25,8)
Négatifs*	256 (74,4)	268 (84)	346 (69,1)	132 (69,1)	31 (83,8)	1 033 (74,2)
Létalité cas C/P**	(11,4)	(13,7)	(10,3)	(15,3)	(16,7)	(12)
Létalité globale***	(3,8)	(2,6)	(3,3)	(4,5)	(2,7)	(3,4)

*% rapporté aux cas prélevés

**Décès chez les cas confirmés et probables / total cas confirmés et probables

***Total décès / total cas suspects déclarés † Jusqu'en juillet 1999

Au total 656 sujets, provenant de 187 habitations, ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen est égal à 25,8 ans et l'âge médian à 22 ans (extrêmes 2-93 ans). Le sex-ratio est égal à 0,73 (276/380). L'échantillon diffère significativement de la structure de population établie par le recensement national de 1993, selon le sexe et selon l'âge [12]. Les sujets masculins sont sous-représentés avec 42% (36,5%-47,5%) dans l'échantillon par rapport aux 49,3% lors du recensement. De même, avec 3,7% (2%-6,5%), les enfants de moins de 5 ans sont sous-représentés par rapport aux 11,4% lors du recensement. La majorité des sujets sont sans profession (69%) et célibataires (53%). Une majorité de sujets a un niveau scolaire secondaire (51%), est d'origine Merina (33%) et est née dans la ville de Mahajanga (41%). Les habitations sont situées en quartiers sous-intégrés dans 56% des cas, en quartiers populaires dans 36% des cas, et en quartiers modernes dans 8% des cas. La majorité des habitations est construite avec des tôles (62%), approvisionnée en eau par borne-fontaine (47%), équipée de latrines (93%), électrifiée (62%), et équipée d'un poste radiophonique en état de marche (78%). Des ordures sont présentes à moins de 10 mètres de l'habitation pour 31% d'entre-elles (58/187).

Des anticorps anti-F1 ont été mis en évidence à un titre significatif chez 5 sujets, soit un taux de prévalence brut égal à 7,6 p. 1000. Le taux de prévalence standardisé sur l'âge et le sexe, en utilisant comme référence le recensement national, est égal à 6,1 p. 1000 (IC95% 1,8-17,8 p. 1000), soit un nombre estimé de porteurs d'anticorps anti-F1 pour l'ensemble de la ville de 730 (216-2 136). La prévalence chez les sujets féminins (11 p. 1000) ne diffère pas significativement de celle des sujets masculins (4 p. 1000) (p=0,31). Aucun des 5 sujets ne réside au moment de l'enquête dans des quartiers modernes et dans des logements en dur. Deux d'entre-eux résident dans le quartier de Aranta Marolaka. Les trois plus jeunes (7, 9 et 19 ans) sont nés dans la ville de Mahajanga, les deux autres (26 et 55 ans) sont nés dans des districts proches de Mahajanga mais ne se sont pas installés récemment dans la ville. Aucun de ces 5 sujets ne figure dans le fichier national du Laboratoire Central de la Peste.

Si on avait disposé de tout l'arsenal diagnostique actuel et que l'on ait pu l'utiliser pour chaque cas suspect depuis 1991, le nombre attendu de porteurs d'anticorps anti-F1 serait à Mahajanga en juillet 1999 égal à 610.

Des musaraignes mortes ont été signalées à l'intérieur de 4 habitations (2,1%), et au voisinage immédiat de 12 habitations (6,4%). Il s'agissait dans tous les cas de musaraignes mortes isolément, parfois accidentellement par noyade ou par écrasement. Il n'a été décrit aucun phénomène épizootique.

COMMENTAIRES

Si en apparence l'importance de la peste humaine estimée par cette étude de séroprévalence semble recouper globalement les informations fournies par le système de surveillance épidémiologique mis en place dans la ville de Mahajanga depuis 1991, il convient toutefois de formuler cette conclusion avec réserves. En effet, plusieurs éléments peuvent modifier les estimations dans un sens ou dans l'autre. Tout d'abord, aux 610 porteurs d'anticorps attendus, il faut sans doute ajouter un nombre inconnu de sujets infectés n'ayant pas été identifiés: formes asymptomatiques, prophylaxie chez des sujets contacts, automédication, cas non déclarés. Les 5 sujets positifs de l'enquête de séroprévalence font peut-être partie de cette catégorie de sujets. D'autre part, le nombre d'habitants de la ville est peut-être supérieur à celui obtenu à partir des données du recensement, ce qui aurait pour conséquence d'augmenter le nombre de porteurs d'anticorps estimé par l'enquête de séroprévalence. Cette même enquête est entachée d'un certain degré d'imprécision, d'où un nombre estimé de porteurs d'anticorps compris entre 216 et 2 136. Enfin la proportion des forts répondeurs et la persistance des anticorps dans le temps ne sont pas parfaitement connues. Des études complémentaires sont nécessaires pour affiner les connaissances sur ces deux derniers points, notamment par le suivi immunologique de convalescents.

Parmi les petits mammifères capturés en août 1991 dans le quartier de Marolaka, point de départ de l'épidémie, les musaraignes, qui sont bien connues de la population et dont le nom malgache est *Voalavo-harabo* [13], étaient les plus nombreuses. 19% étaient positives à l'examen direct et l'indice *Xenopsylla cheopis* moyen était égal à 4 [2]. La plupart des rats avaient été décimés par une épizootie en juillet avant l'apparition des premiers cas humains. En 1995 et les années suivantes, on retrouvait une situation sensiblement identique dans la population murine capturée. Le rôle de *Suncus murinus* comme réservoir potentiel de la peste à Mahajanga est donc fortement suspecté [2,14]. La présente enquête montre que cet insectivore ne semble pas être affecté comme le rat par l'infection à *Yersinia pestis*. Aucune des personnes interrogées

en effet n'a rapporté de phénomène épizootique touchant les musaraignes.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient pour leur aide active dans la réalisation de cette enquête le Médecin chef de la Direction Inter-Régionale du Développement Sanitaire de la province de Mahajanga et son adjointe, le Médecin-Inspecteur du District Sanitaire de Mahajanga 1 et son adjointe, le Médecin-chef du Centre Hospitalo-universitaire d'Androva, le Médecin-chef du Bureau Municipal d'Hygiène de la ville de Mahajanga, les enquêteurs recrutés localement, les techniciens du Laboratoire Central de la Peste de l'IPM, les autorités administratives et traditionnelles des quartiers de la ville et la population de Mahajanga.

REFERENCES

- 1- Boisier P, Rasolomaharo M, Ranaivoson G, Rasoamanana B, Rakoto L, Andrianirina Z, Andriamahefazafy B, Chanteau S. Urban epidemic of bubonic plague in Majunga, Madagascar : epidemiological aspects. *Trop Med Int Health* 1997; **5** : 422-427.
- 2- Laventure S, Rasoamanana B, Boisier P, Rasolomaharo M, Rahalison L, Randriantsoa J, Andrianirina Z, Chanteau S, Duplantier JM, Rakoto L, Eppel G, Andriamahefazafy B, Randriantsimaniry D, Roux J. Epidémies de peste urbaine à Majunga, côte ouest de Madagascar. *Bull Soc Pathol Exot* 1998; **91** : 85-86.
- 3- Rasolomaharo M, Rasoamanana B, Andrianirina Z, Buchy P, Rakotoarimanana N, Chanteau S. Plague in Majunga, Madagascar. *Lancet* 1995; **346** : 1234.
- 4- Duval P, Champetier de Ribes G, Ranjalaly J, Quilici M, Fournier JM. Cholera in Madagascar. *Lancet* 1999; **353** : 2068.
- 5- Rakotoarisoa S. Peste et gestion de l'environnement urbain à Mahajanga. [Mémoire de CAPEN]. Université d'Antananarivo : Ecole Normale Supérieure : Histoire-Géographie. 1997, 33-39.
- 6- Henderson RH, Sundaresan T. Cluster sampling to assess immunization coverage : a review of experience with a simplified sampling method. *Bull OMS* 1980; **60** : 253-260.
- 7- Rasoamanana B, Leroy F, Boisier P, Rasolomaharo M, Buchy P, Carniel E, Chanteau S. Field evaluation of an immunoglobulin G anti-F1 ELISA for serodiagnosis of human plague in Madagascar. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; **4** : 587-591.
- 8- Leroy F. Etude séro-épidémiologique de la peste humaine à Madagascar. *Ann Biol Clin* 1997; **55** : 332-336.
- 9- Chanteau S, Rabarijaona L, O'Brien T, Rahalison L, Hager J, Boisier P, Burans J, Rasolomaharo M. F1 antigenaemia in bubonic plague patients, a marker of gravity and efficacy of therapy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; **92** : 572-573.
- 10- Chanteau S, Rahalison L, Ratsitorahina M, Mahafaly, Rasolomaharo M, Boisier P, O'Brien T, Aldrich J, Keleher A, Morgan C, Burans J. Early diagnosis plague using F1 antigen capture ELISA assay and rapid immunogold dipstick. *Int J Med Microbiol* 2000; **290** : 279-283.
- 11- Leroy F. Recherche d'un marqueur séroépidémiologique de la peste humaine à Madagascar. [Mémoire de DEA]. Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, Institut Santé et Développement, 1996.
- 12- Institut National de la Statistique. Recensement général de la population et de l'habitat. Antananarivo : INSTAT, 1993.
- 13- Brygoo ER, Creff P. Aspects de l'épidémiologie de la peste dans le canton de Bealanana, province de Majunga. *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1955; **23** : 20-28.
- 14- Chanteau S, Rahalison L, Duplantier JM, Rasoamanana B, Ratsitorahina M, Dromigny JA, Laventure S, Duchemin JB, Boisier P, Rabeson D, Roux J. Actualités de la peste à Madagascar. *Med Trop* 1998; **58** (2s) : 25-31.