

**ANDRIAMAHADIMANANA Domoina Sarah**

**METHODOLOGIE POUR UNE ETUDE DE LA SEROPREVALENCE  
DES HEPATITES VIRALES A, B ET C  
A MADAGASCAR**

**Thèse de Doctorat en Médecine**

UNIVERSITE D' ANTANANARIVO  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE : 2002

N° : 6511

**METHODOLOGIE POUR UNE ETUDE DE LA SEROPREVALENCE  
DES HEPATITES VIRALES A, B ET C  
A MADAGASCAR**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 09 décembre 2002  
à Antananarivo  
par

**Madame ANDRIAMAHADIMANANA Domoina Sarah**  
**Née le 14 Avril 1970 à Antananarivo**

Pour l'obtention du grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE DIPLOME D'ETAT**

**MEMBRES DU JURY**

Président : Professeur RAJAONA Hyacinthe Régis

**Juges** : **Professeur RAKOTOMANGA Jean De Dieu**  
**Marie**

Professeur FIDISON Augustin

Rapporteur : Docteur RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana

**UNIVERSITE D'ANTANANARIVO  
FACULTE DE MEDECINE**

**I- DIRECTION**

**Année Universitaire 2001-2002**

**A- DOYEN :**

***M. RAJAONARIVELO Paul***

**B- VICE-DOYEN**

- Administration et Finances	M. RAMAKAVELO Maurice Philippe
- Appui à la recherche et Formation Continue Alain Fahafahantsoa	M. TEHINDRAZANARIVELO Djacoba  M. RAPELANORO RABENJA
- Relations Internationales	M. RAKOTOBE Pascal
- Relations avec les Institutions et Partenariat	M. RASAMINDRAKOTROKA Andry
- Ressources Humaines et Pédagogie	M. RAMAKAVELO Maurice Philippe
- Scolarité et Appui à la Pédagogie	M. RAKOTOARIMANANA Denis Roland M. RANAIVOZANANY Andrianady M. RABENANTOANDRO
- Troisième cycle long Enseignement Rakotomanantsoa Post-universitaire.CAMES et Titularisation Fahafahantsoa	M. RAPELANORO RABENJA

**C- CHEF DE DEPARTEMENT**

• Biologie	M. RASAMINDRAKOTROKA Andry
• Chirurgie	M. RANAIVOZANANY Andrianady
• Médecine	M. RAJAONA Hyacinthe
• Mère et Enfant	M. RAKOTOARIMANANA Denis Roland
• Santé Publique	M. RAKOTOMANGA Samuel
• Sciences Fondamentales et Mixtes	M. RANDRIAMIARANA Joël
• Tête et cou RASOAVELONORO Violette	Mme. ANDRIANTSOA

**II-PRESIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE :**

**M. RAJAONARIVELO Paul**

**III- COLLEGE DES ENSEIGNANTS :**

**A- PRESIDENT :**

**RAMAHANDRIDONA Georges**

## **B-ENSEIGNANTS PERMANENTS**

### **1)- PROFESSEURS TITULAIRES D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE**

#### **DEPARTEMENT BIOLOGIE**

- Immunologie

Pr. RASAMINDRAKOTROKA Andry

#### **DEPARTEMENT CHIRURGIE**

- Chirurgie Thoracique
- Clinique chirurgicale et disciplines apparentées
- Traumatologie
- Urgences Chirurgicales

Pr. RANAIVOZANANY Andrianady

Pr. RAMONJA Jean Marie

## **DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**

- Endocrinologie et Métabolisme
- Médecine Interne
- Médecine Légale
- Neuropsychiatrie
- pneumo-phtisiologie
- Néphrologie

Pr. RAMAHANDRIDONA Georges

Pr. SOAVELO Pascal

Pr. ANDRIAMBAO Damasy Seth

Pr. ANDRIANARISOA Ange

Pr. RAJAONARIVELO Paul

## **DEPARTEMENT MERE ET ENFANT**

- Pédiatrie et Génétique Médicale
- Pédiatrie et Puériculture Infectieuse
- Pédiatrie néonatale

Pr. RANDRIANASOLO Olivier

## **DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE**

- Education pour la Santé
  - Santé Communautaire
  - Dieudonné
  - Santé Publique, Hygiène
  - Santé Publique
- RASOLOFOMANANA Justin

Pr. ANDRIAMANALINA Nirina

Pr. RANDRIANARIMANANA

Pr. RANJALAHY

Pr. RATSIMBAZAFIMAHEFA  
RAHANTALALAO

Henriette

## **DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES**

- Anatomie et Organogenèse
- Anatomie Pathologique
- Anesthésie-Réanimation

Pr. GIZY Ratiambahoaka Daniel  
Pr. FIDISON Augustin  
Pr. RANDRIAMIARANA Joël  
Pr. RAMIALIHARISOA Angeline

## **DEPARTEMENT TETE ET COU**

- Stomatologie
- Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
- Ophtalmologie  
RASOAVELONORO Violette
- ORL et Chirurgie Cervico-faciale

Pr. RAKOTOVAO Joseph Dieudonné  
Pr. RAKOTOBÉ Pascal  
Pr. ANDRIANTSOA  
Pr. RABENANTOANDRO Casimir

### **2)- PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE RECHERCHE :**

#### **DEPARTEMENT BIOLOGIE**

- Biochimie

Pr. RANAIVO HARISOA Lala

#### **DEPARTEMENT MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES**

- Dermatologie  
Fahafahantsoa
- Néphrologie
- Neurologie

Pr. RAPELANORO RABENJA  
Pr. RABENANTOANDRO Rakotomanantsoa  
Pr. TEHINDRAZANARIVELO Djacoba Alain

## **DEPARTEMENT MERE ET ENFANT**

- Pédiatrie  
Noëline

Pr. RAVELOMANANA RAZAFIARIVAO

## **DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE**

- Médecine de Travail
- Santé Publique  
Barrysson

Pr. RAHARIJAONA Vincent  
Pr. ANDRIAMAHEFAZAFY  
Pr. ANDRIANASOLO Roger  
Pr. RAKOTOMANGA Jean de Dieu Marie

## **DEPARTEMENT TETE ET COU**

- Ophtalmologie

Pr. BERNARDIN Prisca Lala

### **3)- MAITRES DE CONFERENCES**

## **DEPARTEMENT MERE-ENFANT**

- Obstétrique

M. RAZAKAMANIRAKA Joseph

## **DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE**

- Santé Publique

M. RANDRIAMANJAKA Jean Rémi

## **DEPARTEMENT SCIENCES FONDAMENTALES ET MIXTES**

- Hématologie
- Physiologie

## **DEPERTEMENT TETE ET COU**

- Ophtalmologie

Mme. RASIKINDRAHONA Erline

## **C-ENSEIGNANTS NON PERMANENTS**

### **PROFESSEURS EMERITES**

Pr. RATOVO Fortunat  
Suzanne.U  
Pr. ANDRIANANDRASANA Arthur  
Pr. RANDRIAMAMPANDRY  
Pr. RANDRIAMBOLOLONA Aimée  
Pierre  
Pr. RAKOTOMANGA Robert  
Pr. MANAMBELONA Justin  
Pr. ZAFY Albert  
Pr. ANDRIANJATOVO Joseph  
Marthe  
Pr. KAPISY Jules Flaubert  
Pr. RAZAKASOA Armand Emile  
Pr. RANDRIANARIVO  
Pr. RABETALIANA Désiré  
Pr. RAKOTOMANGA Samuel  
Honoré Blaise  
Pr. RAJAONA Hyacinthe  
Pr. RAMAKAVELO Maurice Philippe

Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA  
Pr. RASOLOFONDRAIBE Aimé  
Pr. RAZANAMPARANY Marcel  
Pr. RASOLONJATOVO Andriananja  
Pr. RAHAROLAHY Dhels  
Pr. ANDRIMANANTSARA Lambosoa  
Pr. RABARIOELINA Lala  
Pr. SCHAFFNER RAZAFINDRAHABA  
Pr. ANDRIANAIVO Paul Armand  
Pr. RADESA François de Sales  
Pr. RATSIVALAKA Razafy  
Pr. Pierre AUBRY  
Pr. RANDRIARIMANGA Ratsiatery  
Pr. RAKOTOZAFY Georges  
Pr. RAKOTOARIMANANA Denis Roland

## **D- IN MEMORIAM**

Pr. RAJAONERA Richard  
Pr. RAMAHANDRIARIVELO Johnson  
Pr. RAJAONERA Frédéric  
Pr. ANDRIAMASOMANANA Velson  
Pr. RAKOTOSON Lucette

Pr. ANDRIAMIANDRA Aristide  
Pr. ANDRIANTSEHENO Raphaël  
Pr. RANDRIAMBOLOLONA Robin  
Pr. RAMANANIRINA Clarisse  
Pr. RALANTOARITSIMBA Zhouder

Pr. ANDRIANJATOVO Jeannette  
Dr. RAMAROKOTO Razafindramboa  
Pr. RAKOTOBÉ Alfred  
Pr. RAVELOJAONA Hubert  
Pr. ANDRIAMAMPIHANTONA Emmanuel  
Dr. RABEDASY Henri  
Pr. RATSIFANDRIHAMANANA Bernard  
Pr. RAKOTO-RATSIMAMANGA Albert

Pr. RANIVOALISON Denys  
Pr. RAKOTOVAO Rivo Andriamiadana  
Pr. RANDRIANONIMANDIMBY Jérôme  
Dr. RAKOTONANAHARY  
Pr. RAKOTONIAINA Patrice  
Pr. RANDRIANARISOLO Raymond  
Pr. MAHAZOASY Ernest  
Pr. RAZAFINTSALAMA Charles  
Pr. RANAIVOARISON Milson Jérôme

- A- SECRETAIRE PRINCIPAL  
Sahondra Henriette  
B- CHEF DE SERVICES :  
1. ADMINISTRATIF ET FINANCIER  
2. APPUI A LA RECHERCHE ET FORMATION  
CONTINUE  
3. RELATION AVEC LES INSTITUTIONS  
4. RESSOURCES HUMAINES  
Florelle  
5. SCOLARITE ET APPUI A LA PEDAGOGIE  
6. TROISIEME CYCLE LONG  
Charles Bruno

Mme RASOARIMANALINARIVO  
  
M. RANDRIARIMANGA Henri  
  
M. RAZAFINDRAKOTO Willy Robin  
M. RAMARISON Elysée  
Mme RAKOTOARIVELO Harimalala  
  
Mme RAZANAJAONA Mariette  
M. RANDRIANJAFIARIMANANA



## DEDICACES

Je dédie cette thèse :

A mes chers parents,

Qui m'ont entourée d'amour et de tendresse et qui se sont sacrifiés pour nous rendre meilleurs.

« Mon éternelle reconnaissance »

A mon cher mari, Lalaina,

Qui m'a toujours soutenue et aidée avec tant de dévouement.

« A nos joies et à nos peines »

A Mama et à ma belle famille,

Qui n'ont pas cessé de m'encourager et de me soutenir.

« Toute ma gratitude »

A mon frère, mes sœurs et leur famille,

Qui ont fait preuve de compréhension et de patience pendant mes longues années d'études.

« Toute ma tendresse »

A ma famille et à mes amis,

« Affectueuse reconnaissance »

A la famille Causse,

« Ma profonde gratitude pour vos soutiens moral et financier »

***« A Dieu qui a le pouvoir de faire infiniment plus que tout ce que nous demandons  
ou  
même pensons, à Lui soit la gloire dans tous les temps et pour toujours ! » Ephésiens  
3, 20-21.***

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur Le Docteur RAJAONA Hyacinthe Régis**

- Professeur Emérite en Médecine Interne à la Faculté  
de Médecine d'Antananarivo;
- Chef du Département Médecine et Spécialités Médicales.

Vous nous avez fait le grand honneur de vouloir présider cette Thèse,  
Veuillez trouver ici, Cher Maître, l'expression de notre haute considération  
et de notre profonde gratitude.

## **A NOS MAITRES ET JUGES**

**Monsieur Le Docteur RAKOTOMANGA Jean De Dieu Marie**

- Professeur d'Enseignement Supérieur et de Recherche  
à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

- Chef de l'UFR Epidémiologie à la Faculté de Médecine d'Antananarivo.

***Monsieur Le Docteur FIDISON Augustin***

- Professeur Titulaire d'Enseignement Supérieur et  
de Recherche en Anesthésie Réanimation à la  
Faculté de Médecine d'Antananarivo

Veuillez trouver ici l'assurance de notre profonde reconnaissance  
pour avoir accepté de juger ce travail.

## **A NOTRE RAPPORTEUR DE THESE**

**Monsieur Le Docteur RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana**

- Médecin Spécialiste des Hôpitaux  
Spécialiste en Médecine Interne.
- Chef de clinique des Universités  
Université d'Antananarivo.

Qui nous a inspiré le sujet à traiter et nous a épaulé  
dans toute sa réalisation malgré ses multiples occupations,  
Veuillez recevoir ici l'expression de nos vifs remerciements.

**A NOTRE MAITRE ET DOYEN DE LA FACULTE  
DE MEDECINE D'ANTANANARIVO**

**Monsieur Le Docteur RAJAONARIVELO Paul**

Veuillez recevoir ici l'expression de notre haute considération.

**A TOUS NOS MAITRES ET ENSEIGNANTS DE LA FACULTE  
A TOUS LES MEDECINS ENCADREURS DES STAGES HOSPITALIERS**

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance,  
pour les précieux enseignements et formations que vous nous avez dispensés

**A TOUT LE PERSONNEL ADMINISTRATIF DE LA FACULTE**

Nos remerciements les plus chaleureux pour votre étroite collaboration  
pendant toutes les années de notre formation et dans la réalisation de ce travail.

## SINCERES REMERCIEMENTS

*A toutes les personnes, qui d'une façon ou d'une autre ont contribué à la réalisation de ce travail, en particulier :*

➤ *Les Médecins et le Personnel de l'Institut Pasteur de Madagascar :*

- *Monsieur Le Docteur RATSITORAHINA Maherisoa*  
*Médecin épidémiologiste – Unité Epidémiologie*
- *Monsieur Le Docteur Pierre PFISTER*  
*Pharmacien biologiste*  
*Chef de service du Centre de Biologie Clinique*
- *Madame Le Docteur Dominique ROUSSET*  
Médecin biologiste et virologiste

**Chef de service de l'Unité Virologie**

- Monsieur Désiré ANDRIANIMANANA  
**Technicien supérieur de laboratoire**  
**Surveillant de laboratoire de l'Unité Virologie**

➤ Monsieur Le Docteur Philippe CAUSSE  
Médecin Généraliste – Ile d'Oléron (France)

➤ Le Personnel du Centre de Documentation de la Médiathèque

Votre collaboration nous a été très précieuse.

## SOMMAIRE

### Page

<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES</b>	3
<b>I. RAPPELS SUR LES HEPATITES VIRALES A, B ET C</b>	3
<b>I.1 HEPATITE A</b>	3
I.1.1. Epidémiologie	3
I.1.2. Marqueurs de l'hépatite A	5
I.1.3. Symptomatologie de l'hépatite A	6
I.1.4. Diagnostic	6
I.1.5. Evolution	6
I.1.6. Autres formes de l'hépatite A	6
I.1.7. Prévention et vaccination	7
<b>I.2 HEPATITE B</b>	8
I.2.1 Epidémiologie	8
I.2.2 Symptomatologie	11
I.2.3 Diagnostic et marqueurs de l'hépatite B	12
I.2.4 Autres formes de l'hépatite B	14
I.2.5 Evolution	16
I.2.6 Traitement et prévention	17
<b>I.3 HEPATITE C</b>	19
I.3.1 Epidémiologie	19
I.3.2 Symptomatologie de l'hépatite C	22
I.3.3 Diagnostic	23
I.3.4 Autres formes de l'hépatite C	24
I.3.5 Evolution	25

I.3.6 Prévention	28
I.3.7 Traitement	28

	<b>P age</b>
<b>II GENERALITES SUR LES TYPES D'ETUDES EN EPIDEMIOLOGIE</b>	30
<b>II.1 Les types d'études en épidémiologie</b>	30
II.1.1 L'étude transversale	30
II.1.2 L'étude cas-témoins	30
II.1.3 L'étude longitudinale	31
<b>II.2 Classification des différents modèles d'études en épidémiologie</b>	32
II.2.1 Les études à visée étiologique	32
II.2.2 Les études descriptives	32
<b>II.3 Méthode des sondages</b>	33
II.3.1 Principaux types de sondage aléatoire	34
II.3.2 Choix du mode de sondage	35
II.3.3 Choix des procédures	36
II.3.4 Choix de la méthode de tirage au sort	36
<b>III. CADRE DE L'ETUDE : PRESENTATION DE MADAGASCAR</b>	37
III.1 Géographie	37
III.2 Climat	37
III.3 Structure administrative	37
III.4 Population et niveau socio-économique	38
III.5 Situation et politique générale de la santé	38
III.6 Fonctionnement du système de santé	39
III.7 Etudes menées à Madagascar sur les hépatites virales	40
<b>DEUXIEME PARTIE : APPROCHE METHODOLOGIQUE</b>	42



1. Type d'étude	42
2. Cadre de l'étude	42
3. Méthode d'échantillonnage	42
4. Période et durée de l'étude	43
	<b>Page</b>
5. Taille de l'échantillon	43
6. Critères d'inclusion/exclusion	44
7. Circuit des échantillons de prélèvements	44
8. Techniques de laboratoire	45
9. Variables étudiées	49
10. Mode de collecte des données	50
11. Mode de saisie, traitement, analyse statistique	54
12. Budgétisation	54
<b>TROISIEME PARTIE : RESULTATS</b>	62
1. Liste des lieux	62
2. Itinéraire	65
3. Composition de l'équipe	71
4. Description des tâches	71
5. Guide de l'enquêteur	73
<b>QUATRIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET SUGGESTIONS</b>	78
<b>CONCLUSION</b>	84

	Page
<b>LISTE DES TABLEAUX</b>	
Tableau 1 :	Interprétation courante des marqueurs du VHB 13
Tableau 2 :	Interprétation en fonction du test (VIDAS Anti-HAV Total) 46
Tableau 3 :	Interprétation des résultats en fonction de la valeur du test (VIDAS HBs Ag) 47
Tableau 4 :	Interprétation des résultats (VIDAS Anti HBs Total) 48
Tableau 5 :	Répartition des indemnités journalières du personnel 54
Tableau 6 :	57-58-59
<b>Fournitures et matériels</b>	
Tableau 7 :	60
<b>Récapitulation du budget</b>	
Tableau 8 :	61
<b>Répartition des coûts par province</b>	
Tableau 9 :	61
<b>Coût par personne enquêtée et par grappe</b>	
Tableau 10 :	62
<b>Liste des 30 communes concernées</b>	
Tableau 11 :	Représentativité par rapport à la répartition provinciale de la population à Madagascar 64
Tableau 12 :	Itinéraire de l'axe Nord/Nord-Ouest 65
Tableau 13 :	Itinéraire de l'axe Antananarivo Centre 66
Tableau 14 :	66
<b>Itinéraire de l'axe Est</b>	
Tableau 15 :	67
<b>Itinéraire de l'axe Sud</b>	
Tableau 16 :	69-70
<b>Chronogramme d'exécution</b>	
Tableau 17 :	76
<b>Statut sérologique des enquêtés vis-à-vis du VHA</b>	
Tableau 18 :	Statut sérologique des enquêtés vis-à-vis du VHB 76
Tableau 19 :	Statut sérologique des enquêtés vis-à-vis du VHC 77

## LISTE DES FIGURES

## Page

Figure 1 :	Evolution de l'hépatite B	16
Figure 2 :	Evolution de l'hépatite C	27
Figure 3 :	Choix du type de sondage	35
Figure 4 :	Pourcentage de répartition du budget	60
Figure 5 :	Présentation des coûts par province	61
Figure 6 :	Pourcentage de répartition des grappes par province	63
Figure 7 :	Répartition des grappes dans tout Madagascar	68

## **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

Ac HBc	: Anticorps anti-HBc
Ac Hbe	: Anticorps anti-HBe
Ac HBs	: Anticorps anti-HBs
Ac VHA	: Anticorps anti-VHA
Ac VHC	: Anticorps anti-VHC
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
Ag HBc	: Antigène de la partie centrale du virus.
Ag HBe –	: Antigène HBe négatif
Ag HBe	: Antigène HBe
Ag HBs	: Antigène HBs
Ag HBs+	: Antigène HBs positif
ARA – A	: Adénosine Arabinoside
ARN	: Acide Ribonucléique
CEI	: Communauté des Etats Indépendants
CH	: Chiffre au Hasard
CHD	: Centre Hospitalier de District
CHR	: Centre Hospitalier Régional
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CSB	: Centre de Santé de Base
ELFA	: Enzyme Linked Fluorescent Assay
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
HVA	: Hépatite Virale A
HVB	: Hépatite Virale B
HVC	: Hépatite Virale C
HVD	: Hépatite Virale D
IC	: Intervalle d'échantillonnage
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M
INSTAT	: Institut National des Statistiques
IPM	: Institut Pasteur de Madagascar
IST	: Infections sexuellement transmissibles
PCR	: Polymerase Chain Reaction

PPN	: Produits de Première Nécessité
RFV	: Relative Fluorescence Value
RIBA	: Recombinant Immunoblot Assay
SSD	: Service Sanitaire de District
TTC	: Toutes Taxes Comprises
VHA	: Virus de l'Hépatite A
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VHD	: Virus de l'Hépatite D
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine



## INTRODUCTION

Les hépatites virales sont des affections inflammatoires du foie, dues aux virus A , B, C, D, E et G, qui l'atteignent de façon sélective. Ces virus diffèrent par leur structure, leur mode de transmission et leur évolution.

Plusieurs articles montrent que l'hépatite virale induite par les virus A, B et C pose un problème majeur de santé publique :

- l'hépatite virale A est préoccupante en étant une source d'épidémies et de létalité (1/1000 avant l'âge de 6 ans à 1/100 après l'âge de 40 ans) qui engendrent des conséquences socio-économiques (1).

- l'hépatite virale B évolue vers la chronicité dans 5 à 10% des cas et le nombre des porteurs chroniques dans le monde est estimé à 350 millions dont 1 à 2 millions meurent chaque année à la suite des complications telles que la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire ( 2)(3).

- l'hépatite virale C est une maladie potentiellement grave en raison de sa forte possibilité de passage à la chronicité (50 à 70%) ainsi que ses risques d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire dont la prise en charge engendre un coût économique non négligeable (4)(5).

Pour mieux combattre et prévenir ces maladies, des études ont été effectuées dans différentes régions, aussi bien dans les pays industrialisés que dans ceux en voie de développement, pour mesurer la séroprévalence de ces infections.

A Madagascar, les rares études menées jusqu'à présent ont été conduites chez les groupes cibles (6)(7), ou bien dans quelques régions qui ne pourraient pas représenter la population générale (8)(9).

Notre travail propose une méthodologie adéquate et réaliste pour évaluer la séroprévalence des hépatites virales A, B et C à l'échelle de Madagascar, afin de connaître l'ampleur de ces infections, ainsi que les comportements de la population

vis à vis de ces maladies. Des stratégies de lutte et de prévention au niveau national pourraient en découler par la suite.

La première partie rappelle les généralités sur les hépatites A, B, C et les études épidémiologiques, ainsi qu'une brève présentation de Madagascar.

La deuxième partie aborde l'approche méthodologique.

Les résultats sont présentés dans la troisième partie.

La quatrième partie comporte les commentaires et les suggestions.

Une conclusion termine ce travail.



## **PREMIERE PARTIE : GENERALITES**

### **I. RAPPELS SUR LES HEPATITES VIRALES A, B ET C**

#### **I.1. HEPATITE A**

##### **I.1.1 Epidémiologie**

###### **a. Virologie**

Le virus de l'hépatite A (VHA) appartient à la famille des Picornavirus. C'est un virus à acide ribonucléique (ARN) non enveloppé de 27 à 28 nm de diamètre. Il résiste fortement à la chaleur, aux solvants et au pH acide. Ainsi, il peut résister longtemps dans le milieu ambiant.

Le VHA atteint exclusivement le foie et se multiplie dans les cellules hépatiques. Il est libéré dans la circulation au moment de la lyse des cellules infectées entraînant une virémie de courte durée (environ une semaine en moyenne). Il est présent dans les matières fécales où il peut être détecté depuis la deuxième semaine d'incubation jusqu'à deux semaines après apparition des symptômes clinico-biologiques (10) (11).

###### **b. Transmission**

La contamination se fait par :

- essentiellement par voie féco-orale, par ingestion d'eau souillée ou d'aliments contaminés par les selles des malades où le virus est excrété en quantité massive. Les eaux usées constituent le vecteur essentiel de transmission.
- voie parentérale : relativement faible mais non négligeable
- voie salivaire : possible au cours des soins dentaires
- voie materno-fœtale : possible uniquement au cours des quinze derniers jours de la grossesse
- voie sexuelle : par les pratiques homosexuelles (12)
- sans facteur de risque identifié : plus d'un tiers des cas (13) (14)

### **c. Réservoir**

Le réservoir du virus est donc l'homme infecté (un malade en période d'incubation ou un porteur asymptomatique). Il n'y a pas de porteur chronique du VHA (15).

### **d. Modalités épidémiologiques et facteurs favorisants**

Les infections induites par le VHA surviennent de façon sporadique ou épidémique. Les épidémies d'hépatite A évoluent de façon cyclique tous les 5 à 10 ans. Il existe aussi un pic saisonnier à la fin de l'automne ou au début de l'hiver, en particulier dans les pays tempérés (10). Plusieurs cas d'hépatite A ont été décrits récemment en France chez des homosexuels masculins infectés par le VIH (12).

Les infections à VHA se rencontrent fréquemment dans les zones à faible niveau d'hygiène où elles surviennent précocement, favorisées par la promiscuité, l'absence d'accès à l'eau potable et l'absence de latrines. La plupart des enfants sont infectés durant les premières années de leur vie. Ainsi, à l'âge de 10 ans, la quasi totalité de la population est immunisée. En revanche, la situation est plus délicate pour les migrants et les voyageurs non immunisés qui séjournent dans ces pays (10) (15).

Trois zones sont ainsi distinguées selon le degré d'endémicité (5):

- Zone de haute endémicité : Afrique du Nord, Indonésie, CEI
- Zone d'endémicité intermédiaire : Hong Kong, Singapour, Europe du Sud
- Zone d'endémicité faible : Suisse, Scandinavie, Allemagne

Dans les pays où les conditions d'hygiène sont améliorées, la prévalence de l'infection a considérablement diminué pour les moins de 40 ans, et l'infection survient généralement après l'âge de 20 ans (10).

En France, par exemple, on estime que 10 à 30% de la population a rencontré le VHA à l'âge de 20 à 30 ans, alors que la quasi-totalité de la population Africaine l'a rencontré dans cette tranche d'âge (5) (16).

La fréquence des hépatites fulminantes (une forme grave des hépatites virales) augmente avec l'âge. Ainsi, dans les pays de l'Europe du nord où la contamination se fait à un âge tardif, 20 % des hépatites fulminantes sont dues aux VHA (15).

### **e. Population à risque**

Les populations à risque comprennent :

- les nourrissons
- les jeunes enfants
- les personnes âgées

- les voyageurs en zone d'endémie
- les militaires
- les personnels de santé
- les homosexuels
- les toxicomanes
- les cuisiniers
- les patients et soignants des institutions pour handicapés mentaux
- l'entourage familial des malades

(14) (5)

### I.1.2 Marqueurs de l'hépatite A (5)

Les marqueurs de la réponse immunitaire sont les seuls utilisés compte tenu de la fiabilité de l'information qu'ils donnent sur le caractère ancien ou récent de l'infection et sur le niveau d'immunité face à une nouvelle exposition.

L'anticorps anti-VHA (Ac VHA) de type IgM est le plus sensible et le plus spécifique d'une hépatite A aiguë. Il apparaît dès le début des symptômes clinico-biologiques et traduit une infection actuelle ou récente. Le diagnostic de l'hépatite virale A (HVA) repose ainsi sur sa présence.

L'Ac VHA de type IgG qui apparaît plus tardivement témoigne d'une rencontre ancienne avec le VHA. Il affirme la guérison et confère une immunité durable et efficace.

La recherche des anticorps totaux anti-VHA est indiquée en vue (11) :

- d'un contrôle de l'immunité chez les sujets exposés
- d'un bilan pré-vaccinal chez l'adulte de plus de 30ans
- d'une enquête épidémiologique

### I.1.3. Symptomatologie (11)

L'incubation est courte : 2 à 6 semaines. Le plus souvent l'hépatite A est asymptomatique et l'expression clinique est très variable.

Dans les autres cas, les symptômes sont marqués par une phase pré-ictérique durant une semaine environ, associant : une asthénie, une anorexie, des céphalées, des nausées, des douleurs abdominales, une fièvre modérée, des arthralgies et parfois une urticaire.

Une phase ictérique lui succède parfois, marquée par un ictère d'intensité variable et une asthénie intense. Ces manifestations sont rarement présentes chez un même malade et les symptômes sont d'autant plus importants que le sujet est plus âgé, chez les plus de 40 ans, l'hépatite A peut revêtir une forme sévère.

#### I.1.4. Diagnostic

Le diagnostic de l'hépatite A est essentiellement sérologique et se fait par la détection des Ac anti-VHA de type IgM (11).

#### I.1.5. Evolution

L'évolution est généralement simple. La guérison est de règle en moins de 2 mois avec absence complète des séquelles, il n'existe aucune évolution chronique de l'hépatite A (17).

#### I.1.6. Autres formes d'hépatite A (10)

- Les formes graves d'hépatite A due à une nécrose hépatique massive sont rares mais le risque augmente avec l'âge.

L'apparition d'une encéphalopathie qui traduit une hépatite fulminante est confirmée par l'abaissement du taux de prothrombine et impose l'hospitalisation immédiate en service de réanimation.

Le pronostic des hépatites graves, dans l'hépatite A, est moins mauvais que celui des hépatites fulminantes dues au virus de l'hépatite B (VHB) ou à l'association des virus B et D.

- Les formes prolongées au delà de 3 mois se traduisent par une cholestase intense. Elles sont rares mais pourraient être plus fréquentes dans certaines épidémies.
- Les formes à rechute peuvent se produire avec une réascension du taux des transaminases pouvant atteindre 10 à 20 fois la normale. Néanmoins, la normalisation finit toujours par survenir (10).

#### I.1.7 Prévention et vaccination :

Du fait de la contamination entérale, la prévention de l'hépatite A comprend les mesures d'hygiène : amélioration de l'hygiène fécale, contrôle des eaux de boisson. Elles permettent de prévenir les épidémies (5).

L'immunisation passive consiste en l'injection d'Immunoglobulines polyvalentes pour prévenir la survenue d'une maladie symptomatique. Elle est proposée pour les sujets séronégatifs exposés (allant en zone d'épidémie ou des sujets contacts). La protection est presque immédiate mais l'immunité est de courte durée (trois mois environ). Ce qui a conduit à la fabrication d'un vaccin plus efficace, proposé surtout pour les sujets à risque (5) (14).

Plusieurs vaccins sont actuellement produits dans le monde :

- AVAXIM (Aventis Pasteur)
- HAVRIX (SKB)

Le vaccin de l'hépatite A peut être administré conjointement avec le vaccin de l'hépatite B (18).

TWINRIX® un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B a été démontré comme efficace en induisant une forte élévation des anticorps anti-VHA et anti-HBs (19).

## **I.2 HEPATITE B**

### **I.2.1 Epidémiologie**

#### **a. Virologie**

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN), enveloppé, qui appartient à la famille des hépadnavirus. Il est fréquemment présent dans le sang des sujets atteints d'hépatite après transfusion sanguine. Trois types de particules peuvent être identifiés dans le sérum humain infectieux : les sphères et les filaments qui ne sont pas infectieux et le virion (5).

Le VHB résiste (20) :

- à l'éther
- à l'alcool à 90°C
- à la congélation pendant des années
- au chauffage à 56°C pendant 12h

Le pouvoir infectieux du virus est inactivé grâce à l'un de ces moyens (20) :

- Chaleur sèche : poupinel 1h à 170°C
- Chaleur humide : autoclave 15mn à 121°C / 20mn à 98°C
- Eau de Javel à 10% pendant 2h
- Oxyde d'éthylène à 5% pendant 30mn
- Glutaraldehyde pendant 2h

Le VHB est aussi identifié dans le pancréas, la peau, le sperme, le rein, les sécrétions vaginales, les cellules mononuclées du sang périphérique (5).

#### **b. Réservoir et transmission**

Le réservoir du virus est représenté par le porteur chronique de l'antigène HBs (Ag HBs) qui peut être (5) :

- un porteur chronique sain : Ag HBs positif (Ag HBs+) avec taux des transaminases normal. Il peut être un porteur d'Ag HBs qui reflète une réplication virale asymptomatique.

- ou un homme malade : Ag HBs + présentant une réaction inflammatoire générale.

La transmission du virus de l'hépatite B se fait :

. Par voie parentérale (21) :

- 2% des hépatites B sont dues à la transfusion sanguine
- 2% des personnels de santé sont atteints d'hépatite virale B (HVB)
- 26% des HVB sont dues à la transmission par seringue souillée utilisée par les toxicomanes par voie intraveineuse.
- 20% à 80% sont dûs aux injections à risque.

. Par voie sexuelle et contact intime : actuellement, le risque le plus fréquent est l'exposition hétérosexuelle avec un partenaire porteur de virus VHB ou avec des partenaires multiples ( 41% de la transmission du VHB) (2).

La transmission par la salive existe mais reste difficile à évaluer et à chiffrer. Elle se fait plutôt par voie sanguine à partir de microlésions de la cavité buccale et des gencives (22).

. Par voie horizontale en utilisant des objets communs qui sont en contact direct avec le corps (rasoirs, brosse à dents) (23). Elle est surtout favorisée par la promiscuité (24). En Afrique, la transmission se fait par voie horizontale dans la petite enfance (5) .

. Transmission materno-fœtale : facteur important de la dissémination du virus dans certaines régions comme l'Asie : une femme enceinte infectée au 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse peut transmettre le virus à son enfant, principalement au moment de l'accouchement par contamination du sang. Le risque est d'autant plus grand que la mère présente des signes de multiplication du VHB (Antigène HBe (Ag HBe) et ADN du VHB dans le sérum, activité ADN polymérase) (5) (25). Au moins 90% de ces nouveau-nés seront des porteurs chroniques. Ils pourront être à l'origine de contamination intrafamiliale. C'est le mode de transmission dans les pays où la vaccination n'est pas réalisée (26).

### **c. Population à risque (2) (27)**

- Enfant né de mère Ag HBs + et n'ayant pas été vacciné
- Famille proche d'un sujet infecté par VHB ou d'un porteur chronique
- Les transfusés et transplantés d'organe (hémophiles, hémodialysés)
- Sujets originaires d'un pays à forte endémicité par VHB
- Toxicomanes intraveineux
- Homosexuels et hétérosexuels à partenaires multiples
- Personnels soignants
- Patients et personnels d'Institution pour handicapés mentaux et la famille de ces patients
- Professionnels de secours d'urgence

### **d. Importance de l'infection**

L'hépatite virale B est un véritable problème de santé dans le monde à cause du risque de passage à la chronicité pouvant évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Le nombre total des porteurs chroniques du virus est estimé actuellement à 350 millions environ d'individus avec 1 à 2 millions de décès par an, par cirrhose ou par cancer primitif du foie (2)(3).

La prévalence de l'infection est irrégulièrement répartie dans le monde (2).

Il existe :

- Des régions à forte endémicité où 5 à 10% de la population générale sont porteurs de l'Ag HBs. C'est le cas de la Chine, de l'Asie du Sud-Est, l'Afrique,
- Des régions à endémicité intermédiaire : 2 à 5% de la population en Afrique du Nord, Europe du Sud, Grèce, Japon.
- Des régions à endémicité faible : 1 à 2% : Europe du Nord et l'Amérique du Nord .

L'homme est plus souvent porteur chronique que la femme et 30% des porteurs chroniques sont des porteurs sains (5).



Dans les régions de haute endémicité, la transmission se fait surtout par voie materno fœtale (de la mère à l'enfant) ou bien par voie horizontale (de l'enfant à l'enfant). Le risque de passage à la chronicité est d'autant plus important que la survenue de l'infection se fait plus tôt dans la vie. 5 à 10% des sujets infectés par VHB vont développer une infection chronique (2).

Le risque d'évolution vers la cirrhose est de 20% en 10 ou 20 ans chez les patients ayant une hépatite chronique active et le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est de 3% à 5% chez les patients cirrhotiques (5).

L'incidence du carcinome a diminué grâce à la vaccination de masse chez les enfants à leur naissance. Ainsi, chez les enfants de 6 à 14 ans, selon une étude menée à Taiwan, l'incidence annuelle a passé de 0,7/100.000 enfants entre 1981 et 1986 ; à 0,36/100.000 enfants entre 1990 et 1994 (2).

La co-infection VHB-VHD (surinfection simultanée par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite D) induit un risque élevé d'hépatite fulminante avec une prévalence de 5 à 10% des cas. L'évolution vers la chronicité dans ce cas est rare.

Par contre, la surinfection par le virus delta d'un patient ayant une hépatite chronique B ou un portage de l'Ag HBs, est plus sévère et évolue fréquemment vers la cirrhose (2).

Le risque d'évolution vers la chronicité est alors de 75%. Ces deux situations épidémiologiques rendent compte de l'infection par le virus delta (5).

Incidence de cirrhose au cours d'infection virale B : 2% par an

Incidence de carcinome hépatocellulaire virale B : 6% par an (2).

Après transplantation rénale, les patients présentant une répllication virale du VHB ou co-infectés par VHB et VHC ont un risque élevé de rejet de greffe et de mortalité (28).

### I.2.2 Symptomatology (2) (5)

L'incubation est plus longue : entre 30 et 150 jours.

L'hépatite aiguë B est asymptomatique dans 90% des cas. Elle peut évoluer vers une forme chronique.

Dans la forme symptomatique, on observe :

- Une phase pré-ictérique marquée par l'asthénie et l'anorexie. Il peut y avoir une fièvre modérée associée à des arthralgies et un urticaire. Chez la femme jeune, une oligoménorrhée ou une aménorrhée est la règle, et s'améliore suivant l'état des lésions hépatiques.
- Une phase ictérique où prédomine l'ictère. Elle dure en moyenne deux à trois semaines.

Le patient est asthénique. L'hépatomégalie est de règle, une splénomégalie est souvent présente.

Biologiquement, les tests hépatiques montrent une augmentation importante de la transaminasémie entre 10 à 100 fois la limite supérieure de la normale avec une augmentation modérée des  $\gamma$  GT.

Le taux de prothrombine est normal ou légèrement abaissé, mais toujours  $> 50\%$  (2).

### **L'hépatite chronique par le virus B :**

L'hépatite chronique par VHB est définie par le portage de l'Ag HBs pendant plus de 6 mois après l'épisode d'hépatite aiguë. Elle est le plus souvent asymptomatique et peut être une découverte fortuite devant les anomalies biologiques hépatiques. Un tiers des porteurs chroniques de l'Ag HBs sont des porteurs asymptomatiques.

Le reste va développer une hépatite chronique qui peut évoluer vers la cirrhose au risque d'engendrer un carcinome hépatocellulaire (2)(5).

Biologiquement : élévation modérée mais persistante des transaminases de 1 à 5 fois la limite supérieure à la normale.

### **I.2.3 Diagnostics et marqueurs de l'HVB (2)(5).**

#### **a. Marqueurs immunologiques de l'HVB**

Les antigènes liés à l'HVB et les anticorps correspondants :

- Ag HBs : antigène de surface du virus, détecté environ 3 semaines avant les signes cliniques et disparaît généralement dans le mois suivant. La persistance au delà de 4 mois fait craindre le passage à la chronicité.

- Ac anti-HBs : peut être décelé 2 à 16 semaines après l'apparition de l'Ag HBs. Il persiste à vie et confère une immunité contre le VHB : on peut le trouver dans l'hépatite fulminante et l'hépatite chronique.
- Ag HBc : antigène de la partie centrale du virus. Il est présent dans le noyau des hépatocytes. Il n'est pas décelable dans le sérum.
- Ac anti-HBc : apparaît dans le sérum en même temps que Ag HBs. Le type IgM est le premier anticorps détecté pendant la phase aiguë remplacé par l'IgG après guérison qui persiste toute la vie. Il n'immunise pas contre une nouvelle infection par VHB .
- Ag HBe : apparaît peu avant l'ictère et disparaît rapidement après le début des signes cliniques. Il est lié à la réplication virale et est souvent décelé chez les porteurs chroniques Ag HBs et les sujets atteints d'hépatite chronique .
- Ac anti-HBe : apparaît plus précocement que l'Ac anti-HBs. Son apparition traduit une diminution de la réplication virale. C'est un élément de bon pronostic pour l'évolution de l'hépatite aiguë, mais n'apporte en rien la certitude d'une convalescence prochaine .

Tableau 1 : Interprétation courante des marqueurs du VHB (5) (9)

Ag HBs	Ac HBs	Ag HBe	Ac Hbe	Ac HBc	SIGNIFICATION
+	—	+	—	—	Début d'infection
+		+			Porteur chronique
+	+		+		Fin de l'hépatite aiguë
	+		+	+	Guérison - immunité
	+			+	Infection ancienne

### **b. Diagnostic de l'HVB aiguë**

Le diagnostic d'une hépatite aiguë B repose essentiellement sur la détection d'Ag HBs et d'Ac anti-HBc de type IgM .

Lorsqu'on retrouve l'anticorps de type IgM, isolé dans le sérum après disparition de l'Ag HBs, une augmentation importante des transaminases associée à cette présence d'IgM anti-HBc permet de poser le diagnostic d'hépatite aiguë B (11).

### **c. Diagnostic de l'HVB chronique**

Le diagnostic de l'hépatite chronique par le virus B repose sur :

- une élévation persistante des transaminases
- la présence d'Ag HBs de façon persistante
- la persistance d'ADN viral
- avec le plus souvent la présence d'Ag HBe

Le porteur chronique asymptomatique présente, Ag HBs +, Ag HBe –, ADN viral –  
L'hépatite chronique ne peut être affirmée qu'après ponction biopsie hépatique (5)(11).

#### I.2.4 Autres formes de l'hépatite B (2)(5).

##### **a. Hépatite aiguë sévère**

Elle est définie par la diminution du taux de prothrombine < 50% et nécessite une hospitalisation rapide en milieu spécialisé. Elle peut évoluer vers une hépatite fulminante.

##### **b. Hépatite fulminante**

L'hépatite fulminante complique 1% des hépatites aiguës symptomatiques. Elle se définit par l'association d'un taux de prothrombine < 50% et d'une encéphalopathie hépatique qui évolue vers le coma hépatique, elle est mortelle dans 50 à 80% des cas, la mortalité globale est de 50% si le sujet a moins de 20 ans, de 75% entre 20 et 40 ans, de 90% entre 40 et 60 ans et de 100% au delà de 60 ans. Le risque d'insuffisance hépatocellulaire grave est de 1 à 3%, plus grand encore en cas de co-infection B-D ou B-C (5). Le traitement peut nécessiter une transplantation hépatique.

##### **c. Cirrhose**

Le risque de développer une cirrhose est indépendamment associé à la persistance de la multiplication virale. La cirrhose une fois constituée expose à des complications telles que l'hypertension portale qui peut entraîner des hémorragies digestives, une insuffisance hépatocellulaire qui peut entraîner une encéphalopathie et finalement la mort.

L'évolution de la cirrhose vers une hépatopathie plus sévère pourrait être liée à l'existence d'une immuno-dépression, d'une surinfection par le VHD ou par le VHC

et/ou la présence du virus mutant pré-C. L'alcool favorise aussi la survenue d'une cirrhose (5).

#### **d. Carcinome hépatocellulaire**

Il complique une cirrhose dans plus de 90% des cas. C'est le 8<sup>e</sup> cancer au monde par ordre de fréquence (2). Le risque relatif de développer un carcinome chez les porteurs d'Ag HBs et/ou ayant des Ac HBc est de 10 à 30% selon les zones d'endémie. Il peut survenir en l'absence de cirrhose (2).

#### **e. Formes avec manifestations extra-hépatiques**

Elles sont en rapport avec l'infection virale elle-même ou avec des réactions immunitaires provoquées par le virus.

### I.2.5 Evolution de l'hépatite B

L'évolution de l'infection par VHB peut être schématisée comme suit (5):

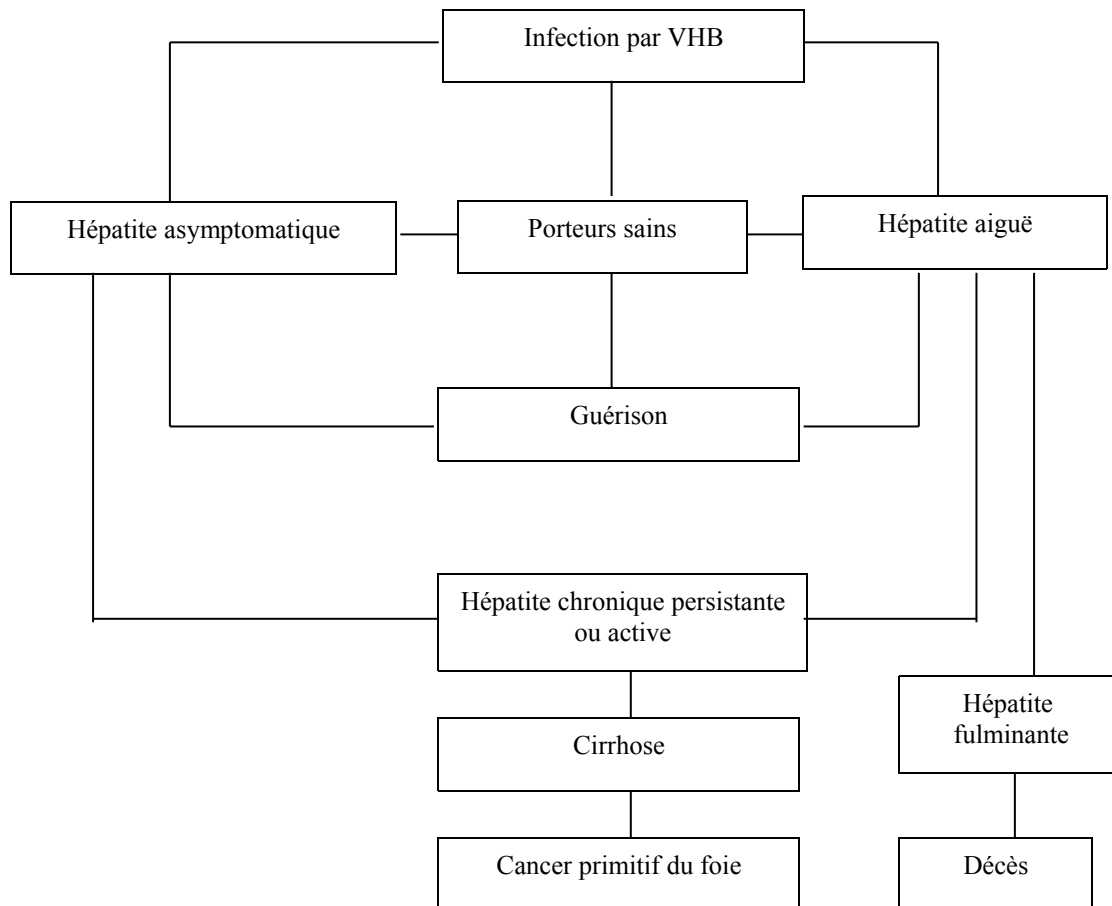


Figure 1 : Evolution de l'hépatite B

Après une infection aiguë par le VHB, l'évolution est marquée dans plus de 90% des cas par une disparition rapide de l'Ag HBs et par l'apparition de l'Ac HBs qui vont persister avec les Ac HBc de type IgG.

La coinfection ou la surinfection par VHD aggrave le pronostic car 1/10 des hépatites virales D (HVD) se présente comme une hépatite fulminante et 80% des surinfections évoluent vers la chronicité (5).

## I.2.6 Traitement et prévention de l'HVB

### a. Traitement curatif

L'hépatite aiguë B est le plus souvent bénigne. A l'apparition de l'ictère, le repos au lit est conseillé au patient et jusqu'à la normalisation des tests hépatiques, l'alcool est déconseillé.

Lors de l'hépatite chronique B, le traitement repose essentiellement sur les agents antiviraux :

- l'interféron  $\alpha$  a fait preuve de son efficacité grâce à ses propriétés antivirales, immunomodulatrice et antiproliférative. Il diminue le risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.
- l'adénosine arabinoside (ARA – A)
- la lamivudine
- la famciclovir

La transplantation hépatique est indiquée en cas d'hépatite fulminante.

Malgré l'efficacité des traitements antiviraux, seul le traitement préventif, principalement la vaccination universelle, pourrait faire disparaître l'infection par VHB (2)(5).

### b. Traitement préventif

Immunisation passive :

L'immunothérapie passive consiste en l'administration d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs en cas de risque de contamination par le VHB (contage sexuel, ou bien en cas de piqûre accidentelle avec une aiguille souillée au cours des transplantations hépatiques pour hépatopathies liées au VHB, ou encore chez les sujets-contact non immunisés ainsi que les nouveau-nés de mère Ag HBs + (2) (5).

Immunisation active :

La vaccination contre l'hépatite virale B est hautement immunogène. Elle reste le seul moyen d'éradiquer la maladie. Elle ne doit pas être limitée seulement aux groupes à risque, mais doit être universelle pour avoir un effet sur l'incidence de la maladie (3) (5).

Les vaccins dérivés du plasma ont été les premiers utilisés : HEVAC B PASTEUR® et HEPTAVAX.

Les vaccins produits par génie génétique sont actuellement disponibles : GENHEVAC B®, ENGERIX B®, RECOMBIVAX®, EUVAX B®



## I.3 HEPATITE C

### I.3.1 Epidémiologie

#### a. Virologie

Le virus de l'hépatite virale C (VHC) est un virus à ARN simple, enveloppé, apparenté à la famille des *Flaviviridae*.

Après analyse des séquences du génome viral, on a pu distinguer qu'il existe au moins 6 génotypes principaux (numérotés de 1 à 6) séparés en sous-types auxquels sont attribués des lettres (ex. 1a, 1b).

Certains sous-types seraient liés à des hépatopathies sévères comme la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire, les récurrences après transplantation hépatique.

Le virus de l'hépatite C est l'agent principal responsable des hépatites à transmission parentérale.

Il se distingue aussi par une fréquence élevée de passage à la chronicité, estimée à 50 à 70% des cas (29)(30).

#### b. Réservoir et transmission

Transmis principalement par le sang, le VHC se répand :

- Par la transfusion sanguine : le risque de contamination est bien maîtrisé dans les pays développés grâce aux moyens de dépistage des dons de sang.
- Par la toxicomanie intraveineuse récente ou ancienne. C'est la source principale de contamination qui continue à persister pour 70% des cas. Le risque de contamination augmente avec la durée de la toxicomanie. La transmission par voie transnasale des cocaïnomanes n'est pas à négliger (31).
- Par transmission nosocomiale par l'intermédiaire des matériels d'endoscopie, de biopsie per endoscopique, acupuncture etc. (tout acte médical invasif même minime : tatouage, piercing) (5)(32)(33).

La transmission sexuelle est très rare, mais existe, elle est surtout augmentée en cas de co-infection par le VIH (34)(35).

La transmission materno-fœtale notée chez 3% des enfants concerne principalement les mères co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (32) (36).

Dans de nombreux cas sporadiques, le mode de contamination reste inconnu.

Le réservoir du virus est représenté par les porteurs sains (29).

**c. Population à risque (36)**

- Transfusés
- Hémophiles
- Hémodialysés
- Enfants nés d'une mère atteinte d'hépatite C
- Toxicomanes intraveineux (toxicomanie actuelle ou passée)
- Les donneurs d'organe ou de tissu

**d. Importance de l'infection**

L'hépatite C est un problème de santé publique de premier ordre du fait de sa prévalence, du risque important de passage à la chronicité, de sa gravité potentielle et de la persistance du mode de transmission parentérale (31).

La prévalence mondiale de l'hépatite C est estimée à 3% ce qui équivaut à plus de 150 millions de porteurs chroniques du VHC dans le monde, dont 4 millions environ aux Etats-Unis, 5 millions en Europe de l'Ouest, 500.000 à 650.000 environ en France (31)(36).

La prévalence varie selon les pays : il existe 3 zones en fonction de la prévalence des anticorps anti-VHC (29):

- une zone de basse prévalence : inférieure à 0,5% : Scandinavie, Danemark, Suisse, Canada, Australie.
- une zone intermédiaire : 0,5 à 1,5% : Royaume-Uni, Allemagne, Etats-Unis, France, Pays-bas.
- une zone de haute prévalence supérieure à 1,5 à 2% : Europe de l'Est, Europe du Sud, Japon, Asie, les pays d'Afrique noire.

De nombreuses études affirment que la séroprévalence varie selon le sexe et augmente progressivement avec l'âge : faible avant 15 ans pour les africains et atteint le

maximum après 40 ans. La prévalence plus élevée chez les femmes pourrait être liée aux transfusions données après l'accouchement (32).

L'étude génotypique du VHC a permis de mettre en évidence les génotypes 1,2,3 comme responsables de la majorité des HVC chroniques dans les pays développés : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Japon, tandis que les génotypes 4, 5 et 6 se répartissent dans les autres zones géographiques (29).

L'incidence annuelle de l'hépatite C est estimée à 1 à 3 cas pour 100.000 habitants, ce qui représente 5.000 à 6000 nouveaux cas, chaque année en France, liés surtout à la toxicomanie intraveineuse dans 70% des cas (32).

Cependant, elle est en voie de diminution grâce aux différentes mesures de précaution appliquées dans les pays industrialisés, pour réduire le risque de la contamination par transfusion sanguine et par transmission nosocomiale (36). Ce qui n'est pas le cas dans notre pays (37).

La prévalence de l'hépatite C sous les tropiques est plus forte que celle enregistrée dans les pays industrialisés. La réalisation d'injections parentérales de médicaments dans des conditions d'hygiène insuffisantes constitue le principal mode de transmission (38).

Toujours, dans les pays développés : le VHC est responsable de (39) :

- 20% des hépatites aiguës
- 70% des hépatites chroniques
- 40% des cirrhoses décompensées
  
- 60% des carcinomes hépatocellulaires
- 30% des transplantations hépatiques

La prévalence des anticorps anti-VHC (Ac VHC) dans les carcinomes hépatocellulaires est très élevée.

Chez les patients porteurs d'une hépatite chronique B, elle est d'environ 10%, beaucoup plus élevée (80%) chez les toxicomanes infectés par le VHB. Chez les patients cirrhotiques, elle est de l'ordre de 25 à 50%. Le VHC pourrait être responsable chez certains patients alcooliques du passage au stade de cirrhose (29) (39). Les résultats d'une étude menée sur 20 ans chez des transplantés rénaux montrent que

l'infection à VHC après transplantation est associée avec une élévation de la mortalité (28).

### I.3.2 Symptomatologie de l'HVC

L'incubation de l'infection à VHC est de 6 semaines environ. L'infection aiguë est asymptomatique dans 90% des cas, et évolue vers la chronicité dans plus de la moitié des cas.

Dans d'autres cas, une phase pré-ictérique avec des arthralgies, un rash cutané et une fièvre. La phase ictérique est très rare.

L'asthénie est le signe le plus constant dans l'infection à VHC. Biologiquement, l'élévation des transaminases est plus modérée que dans l'hépatite B (40).

Après l'hépatite aiguë, 15% des patients guérissent spontanément mais sans aucune certitude d'une protection vis à vis d'une infection ultérieure (35).

Le passage à la chronicité complique l'évolution d'une hépatite virale aiguë C, souvent passé inaperçue. Il est à craindre devant la persistance de l'ARN du VHC au delà du 6e mois.

L'hépatite chronique persistante est une maladie bénigne qui ne nécessite aucun traitement : les transaminases sont légèrement augmentées, les anticorps anti-VHC sont présents.

L'hépatite chronique active risque d'évoluer vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire avec un risque beaucoup plus grand que pour l'hépatite B (11).

### I.3.3 Diagnostic de l' hépatite virale C.

#### **a. Marqueurs de l'HVC**

Aucun test n'est encore commercialisé pour permettre la recherche de l'Ag du VHC dans le sérum. L'anticorps anti-VHC est détecté dans le sérum 1 à 6 mois après une infection aiguë et pouvant persister pendant des années.

Au cours des séroconversions, ce sont les anticorps anti-capsides ou anti-NS3 qui apparaissent les premiers (5) (32).

#### **b. Moyens de diagnostic (35) (40) (41)**

Le diagnostic de l'infection par le VHC est fondé sur deux types de techniques :

- La sérologie virale qui détecte les anticorps spécifiques dirigés contre le VHC.  
Les tests sérologiques utilisés sont de deux types :

- Les tests ELISA de dépistage : le test ELISA de 3<sup>e</sup> génération est plus spécifique et plus sensible, mais moins efficace chez les sujets immunodéprimés ou coinfectés par VIH.
- Les tests RIBA (recombinant immunoblot assay) sont des tests analytiques permettant une analyse détaillée de la réponse anticorps (pour valider le diagnostic positif en ELISA).
- La recherche de l'ARN viral par amplification génomique : la PCR (polymerase chain reaction) est la plus utilisée pour la détection qualitative de l'ARN du VHC dans le sang.

### **c. Démarche diagnostique**

Les tests ELISA de dépistage sont à pratiquer en première intention, à contrôler par un autre test ELISA ou non, utilisant un réactif différent du premier. La détection qualitative du génome viral est indiquée (42):

En cas de sérologie VHC positive :

- Inventaire pré-thérapeutique et évaluation de l'efficacité de la thérapeutique.
- Diagnostic de l'infection chez un enfant né de mère infectée par le virus de l'hépatite C.
- Mise en évidence d'une réplication virale chez des personnes ayant des transaminases anormales de façon répétée.
- Imputabilité du virus de l'hépatite C au cours d'une hépatopathie ayant plusieurs causes possibles.

En cas de sérologie VHC négative ou discordante :

- Hépatopathie aiguë d'étiologie indéterminée après élimination des causes possibles d'hépatites (virales, toxiques, médicamenteuses, métaboliques ) en particulier sur certains terrains tels que les sujets immunodéprimés, sujets transplantés, sujets hémodialysés.
- Exploration d'une maladie systémique pouvant être associée au VHC.

- Diagnostic précoce d'un risque de contamination après piqure lors d'un prélèvement biologique ou d'une injection (si le sujet contaminant est infecté par VHC ou a un statut sérologique inconnu) (42).

Le diagnostic d'hépatite virale aiguë C repose sur la séroconversion anti-VHC.

Le diagnostic d'hépatite chronique C est quasi certain en cas d'élévation chronique des transaminases, en présence d'anticorps anti-VHC (11).

#### I.3.4 Autres formes de l'hépatite virale C :

##### **a. L'hépatite chronique C**

Environ 25% des malades infectés par le VHC ont une infection chronique asymptomatique, avec des transaminases normales et des lésions histologiques minimales. 60% des malades sont atteints d'une hépatite chronique active avec une augmentation des transaminases, et des lésions nécro-inflammatoires discrètes chez la majorité des patients. La fibrose est absente ou minime (36).

Le diagnostic d'infection chronique C est affirmé devant une élévation persistante des transaminases, en présence d'anticorps anti-VHC.

L'aggravation de l'hépatite chronique C se fait progressivement alors que l'hépatite virale B se fait par poussées (5).

##### **b. Cirrhose**

Environ 20% des malades atteints d'hépatite chronique C développent une cirrhose grâce au rôle important de certains facteurs :

- l'âge au moment de la contamination : à un âge avancé, la maladie évolue plus rapidement.
- la durée de la maladie : le risque est d'autant plus grand que la maladie évolue depuis longtemps.
- l'alcool est le facteur principal associé au développement de la cirrhose.
- la coinfection par le VIH
- la coinfection par le VHB

La cirrhose peut se compliquer d'hypertension portale, d'insuffisance hépatocellulaire, de carcinome hépatocellulaire. Le temps moyen de développer une cirrhose est de 20 ans chez les sujets ayant rencontré le VHC avant 40 ans, 9 ans après 40 ans (5) (39).

### **c. Forme fulminante**

Elle est l'apanage des surinfections par VHB.

### **d. Formes extrahépatiques**

Elles peuvent compliquer l'évolution de l'infection à VHC. Il s'agit de manifestations auto-immunes ou générale : porphyrie cutanée tardive sporadique de type I (43).

## **I.3 .5 Evolution de l'hépatite virale C**

L'évolution favorable de l'infection à VHC est caractérisée par le retour à la normale des transaminases et la disparition de l'ARN du VHC.

Environ 15% des patients guérissent spontanément après une infection aiguë, 85% évoluent vers la chronicité dont 25% ayant des transaminases normales (infection chronique asymptomatique) et 60% ayant des transaminases élevées, parmi eux, 20% évolueront vers une cirrhose en 10 à 20 ans, avec un risque élevé de développer un carcinome hépatocellulaire (35)(44).

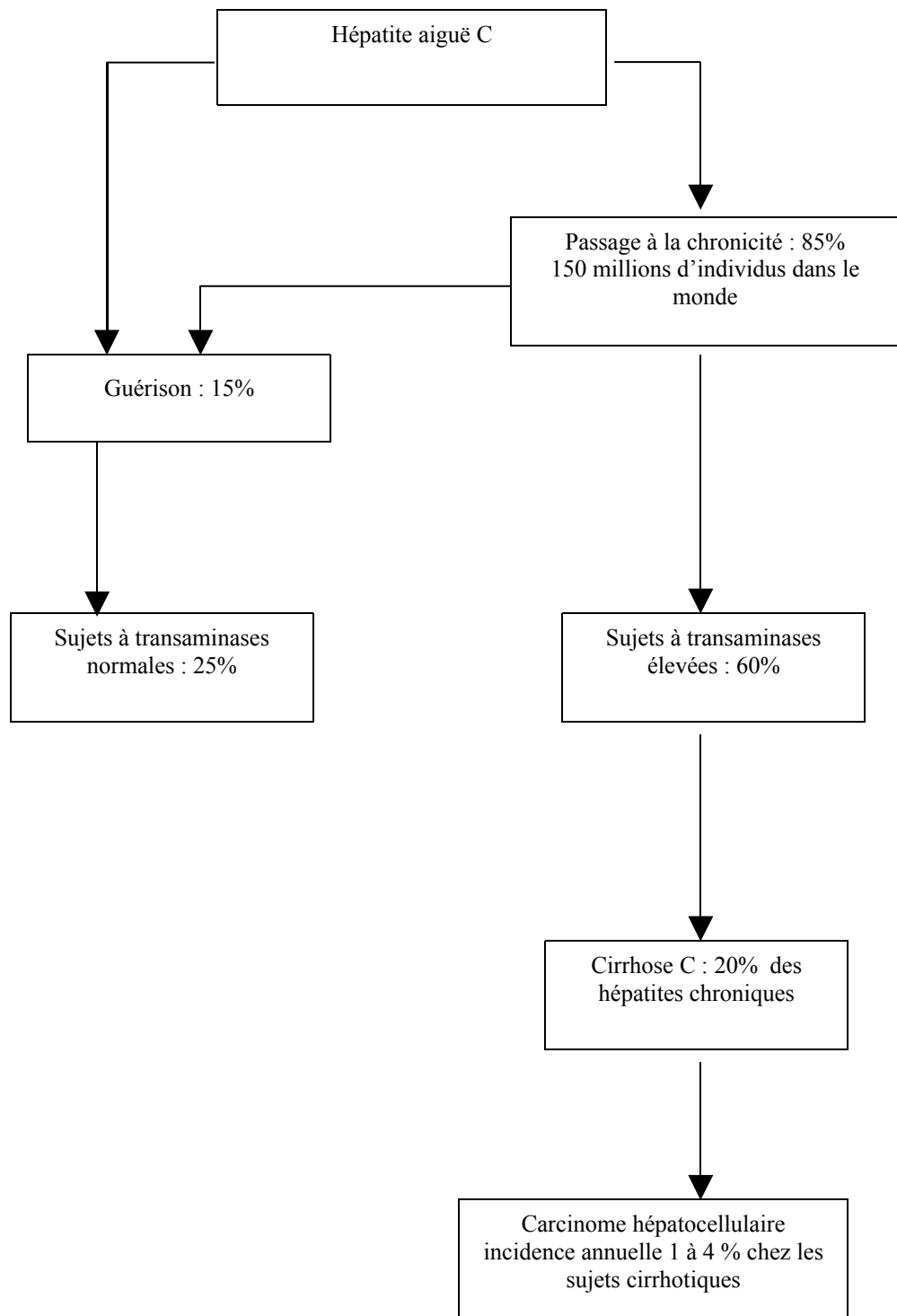


Figure 2 : Evolution de l'hépatite C



### I.3.6 Prévention de l'hépatite virale C

La prévention de l'hépatite virale C (35) (36) :

- Dépistage systématique des dons de sang
- Mise à disposition des matériels à usage unique : seringues, aiguilles
- Informations sur les risques liés à l'utilisation des matériels accessoires (cuillères, coton...)
- Utilisation de préservatifs chez les sujets à partenaires multiples
- Application des précautions universelles pour prévenir les risques de transmission nosocomiale.
- Dépistage systématique chez les groupes à risque :
  - Personnes ayant reçu des produits sanguins avant la mise en œuvre des tests ELISA
  - Les hémophiles
  - Les hémodialysés
  - Les enfants nés d'une mère atteinte d'hépatite C
  - Toxicomanie intraveineuse actuelle ou passée
  - Donneurs d'organes ou de tissu

Pas de dépistage systématique chez les femmes enceintes.

### I.3.7 Traitement de l'hépatite virale C (45)(46)

Le traitement de référence de l'hépatite C associe aujourd'hui l'interféron  $\alpha$  et la Ribavirine en l'absence de contre-indication de cette dernière. La durée du traitement dépend du génotype et du niveau de la virémie :

- 24 semaines pour les patients infectés par le virus de génotype 2 ou 3 ou bien de génotype 1 à charge virale faible.
- 48 semaines pour les patients infectés par le virus de génotype 1 à charge virale plus forte.

Pour les malades chez lesquels la Ribavirine est contre-indiquée, l'interféron seul doit être administré pendant 12 mois.

La transplantation hépatique est indiquée :

- chez les malades atteints de cirrhose sévère et si leur espérance de vie est inférieure à deux ans.
- chez les malades dont la cirrhose s'est compliquée de carcinome hépatocellulaire.

La vaccination contre l'hépatite A administrée aux patients présentant une hépatite chronique C réduirait considérablement la morbidité et la mortalité (47).

## II GENERALITES SUR LES TYPES D'ETUDES EN EPIDEMIOLOGIE (48) (49)

### II.1 Les types d'études en épidémiologie

L'épidémiologie offre trois méthodes différentes :

- L'étude transversale
- L'étude cas-témoins
- L'étude longitudinale

#### II.1.1 L'étude transversale :

Elle consiste à recueillir des données au cours d'une enquête réalisée à un moment précis dans le temps. Cette étude permet de décrire un problème de santé à un moment donné, afin d'évaluer son ampleur. Aucun suivi ne peut être effectué, par contre, une étude transversale réalisée à des intervalles de temps réguliers, permet d'obtenir les mêmes résultats qu'une étude longitudinale. La prévalence est la mesure obtenue à la suite de cette étude.

#### II.1.2 L'étude cas-témoins :

Cette étude implique la comparaison de deux groupes de personnes :

L'un regroupe les « cas » : il est composé de personnes atteintes de la maladie étudiée.

L'autre composé de personnes qui auraient pu être malades mais qui ne le sont pas. Ce sont les « témoins » .

Le résultat final est déjà connu, par exemple la maladie, l'étude consiste alors à rechercher dans le passé des malades et des témoins, les facteurs qui expliquent l'apparition de la maladie. Les mesures obtenues à la suite de cette étude sont :

- La cote de l'exposition chez les cas
- La cote de l'exposition chez les témoins

Les avantages :

- Cette étude est utile pour les maladies rares ou bien quand le facteur d'exposition est inconnu.
- Elle est moins coûteuse car plus courte.
- Plusieurs facteurs peuvent être associés à la maladie étudiée.

Les inconvénients :

- La connaissance de la maladie peut influencer la recherche de l'exposition.

- Elle ne fournit qu'une estimation du risque relatif.

### II.1.3 L'étude longitudinale

Elle se déroule dans le temps et permet d'observer l'évolution des phénomènes. Elle est utile pour l'étude d'un cas, ou d'une série de cas ou d'une ou plusieurs populations. Quand l'étude se porte sur une ou plusieurs populations, elle est appelée étude de cohorte : c'est l'ensemble d'individus qui ont vécu une situation semblable au cours d'une même période. L'étude d'une cohorte est l'étude d'un ou de quelques facteurs susceptibles de provoquer l'apparition d'une maladie dans une ou des populations.

L'étude longitudinale permet de décrire un phénomène qui se déroule dans le temps.

Les mesures obtenues sont :

- La fréquence de la maladie chez des sujets exposés à un facteur quelconque
- La fréquence de cette maladie chez les sujets non exposés à ce facteur
- Le taux d'incidence
- L'incidence cumulée
- La prévalence
- Les cotes

Elle peut être :

- Prospective : quand l'exposition constatée coïncide avec le début de l'étude
- Rétrospective : quand l'exposition constatée est antérieure au début de l'étude

L'étude de cohorte peut être :

- expérimentale : elle consiste à mener des expériences dans le but de tester l'efficacité d'un agent ou d'une intervention thérapeutique, d'un programme préventif, ou bien d'évaluer l'efficacité de différentes méthodes de distribution des services ou des soins de santé au sein d'une population.
- non expérimentale : c'est une étude qui se limite à l'observation des phénomènes tels qu'ils se produisent naturellement, quand les études expérimentales sont impossibles à mener.

- quasi expérimentale : c'est la combinaison des deux études précédentes.

Les avantages des études de cohorte :

Plusieurs maladies peuvent être associées au facteur étudié.

L'information obtenue sur l'exposition ne peut être biaisée par la connaissance du résultat, plusieurs mesures peuvent être obtenues et on obtient directement les risques relatifs.

Les inconvénients :

- Elles sont inefficaces pour les maladies rares.
- Elles sont longues et coûteuses.
- La connaissance de l'exposition peut influencer le diagnostic.

## II.2 Classification des différents modèles d'études en épidémiologie

En fonction de leur finalité, les différents types d'études peuvent être classés en deux groupes :

Les études à visée étiologique :

- Etude transversale
- Etude cas-témoins
- Etudes longitudinales de cohortes
- Expérimentales
- Non expérimentales
- Quasi expérimentales

Les études descriptives :

- Etude d'un cas ou d'une série de cas
- Etude de population
- Transversale
- Longitudinale

Etude de population transversale :

- Elle est effectuée à un moment précis dans le temps et sans groupe de comparaison
- Elle permet d'émettre des hypothèses mais elle ne fournira pas d'explications.

Etude de population longitudinale :

- Il n'y a pas de groupe de comparaison.

### II.3 Méthode des sondages

L'étude portant sur toute la population entière est impossible, le sondage consiste à observer une partie de la population à étudier (échantillon) pour en tirer des conclusions sur la population entière. Cette méthode est moins onéreuse et permet d'aller plus vite. Elle permet d'avoir une meilleure attention à chaque observation à condition que l'échantillon soit représentatif de la population entière à étudier .

Les différentes méthodes de sondage sont :

- Le sondage empirique : le nombre de personnes à enquêter est fixé
- Le sondage aléatoire : le tirage au sort se fait à partir d'une base de sondage (liste)
- Le sondage pseudo-aléatoire : faute de base de sondage, on prend les personnes se trouvant dans une même situation donnée au regard d'un critère aléatoire

Base de sondage et tirage au sort :

La base de sondage est un répertoire des individus appartenant au champ de l'enquête, ou bien d'unités collectives par lesquelles on peut avoir accès aux individus à étudier.

Le tirage au sort se fait à partir d'une table de nombres au hasard, ou bien on procède à un sondage systématique.

#### II.3.1 Principaux types de sondage aléatoire

##### **a. Sondage à un degré**

Le sondage à un degré s'effectue en une seule opération de tirage au sort, il en existe trois sortes :

- sondage élémentaire : tirage au sort des unités statistiques dans l'ensemble de la liste
- sondage stratifié : répartition en sous-groupes homogènes pour le caractère étudié (strates) puis tirage au sort à l'intérieur de chaque strate.
- sondage en grappe : il n'y a pas de liste des unités statistiques mais une liste de grappes réunissant plusieurs unités qui constituent les unités de sondage.

#### **b. Sondage à plusieurs degrés**

Dans le sondage à plusieurs degrés, plusieurs tirages au sort sont effectués :

- pour le sondage à deux degrés, procéder en deux étapes : le premier sondage désigne un échantillon d'unités collectives. Dans chacune des unités prélevées, effectuer un deuxième sondage et retenir seulement certaines unités statistiques à étudier, puis procéder comme pour le sondage en grappe.
- le sondage à plusieurs degrés sont généralement stratifiés, il permet d'atténuer l'effet de grappe.

### II.3.2 Choix du mode de sondage

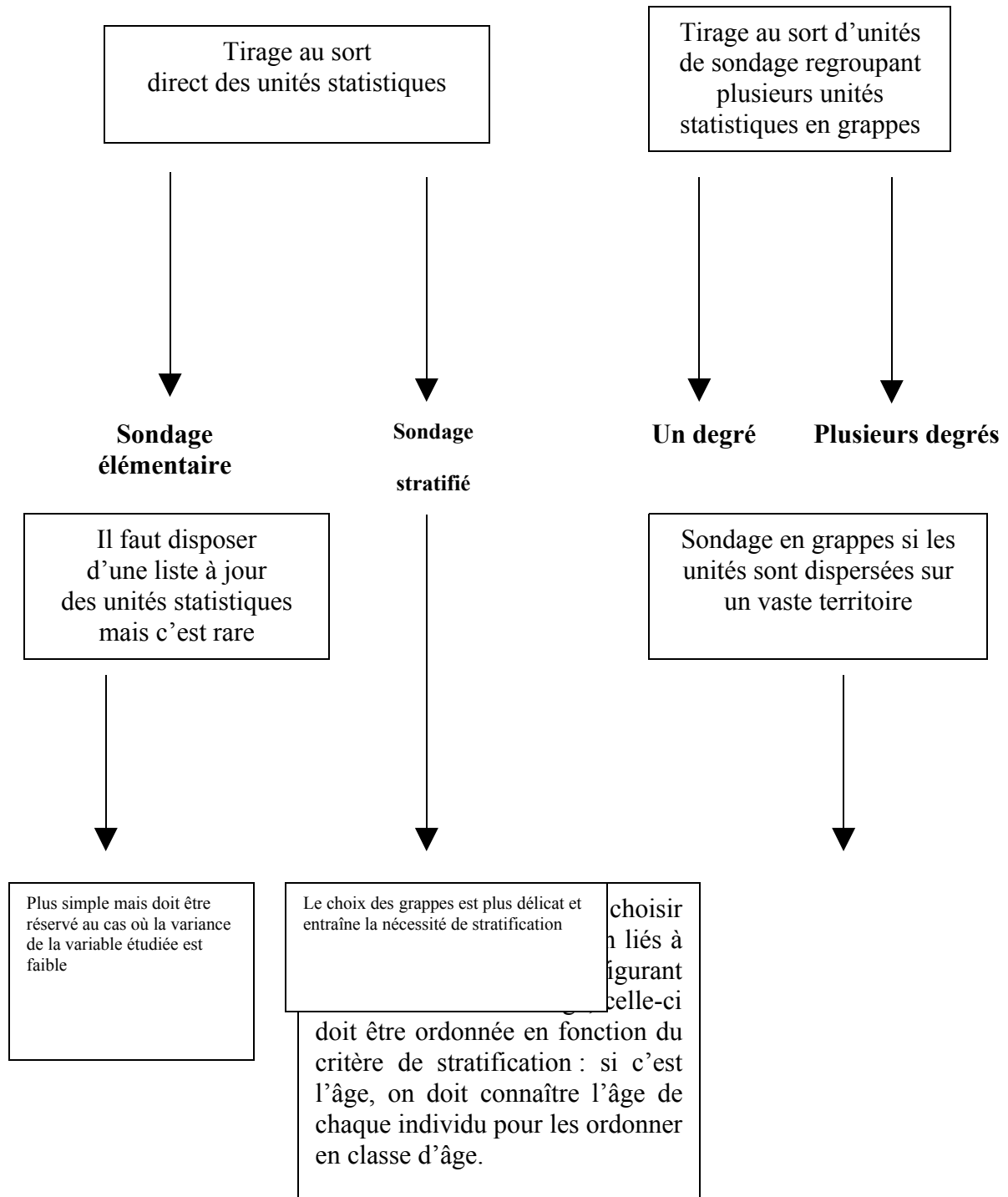


Figure 3 : Choix du type de sondage



### II.3.3 Choix des procédures

Il faut bien examiner la base de sondage. Les unités de sondage doivent faire l'objet d'une réflexion approfondie, s'il s'agit de sondage en grappe, une discussion s'impose sur leur homogénéité ou leur hétérogénéité interne et leurs ressemblances et dissemblances.

Il faut aussi définir,

- La nature : cantons, usines, écoles
- La localisation des régions
- La date de leur enregistrement dans la base

Il faut tenir compte du problème de stratification.

- S'il s'agit d'un sondage à un degré, choisir une fraction de sondage uniforme
- S'il s'agit d'un sondage à plusieurs degrés, choisir des fractions différentes qui se compensent.

### II.3.4 Choix de la méthode de tirage au sort

- Utiliser la table de nombre au hasard
- Sondage systématique : les unités listées dans la base de sondage sont à parcourir de bout en bout en prélevant une unité sur  $k$  (inverse du taux de sondage) auparavant, la première unité à retenir a été tirée au sort parmi les  $k$  premières.
  - avantage : simple
  - inconvénient : aucun moyen de connaître la variance des estimateurs et la précision du sondage reste inconnue.

### **III. CADRE DE L'ETUDE : PRESENTATION DE MADAGASCAR (50)**

#### **III. 1 Géographie :**

Située dans le Sud Ouest de l'Océan Indien et séparée du continent africain par le Canal de Mozambique, l'Ile de Madagascar est vaste d'une superficie de 587.041 Km<sup>2</sup>. Elle s'étend sur 1500 Km du Cap d'Ambre (Nord) au Cap Sainte Marie (Sud), atteint une largeur de 600 Km entre Mahavelona (Est) et Tambohorano (Ouest). La « Grande Ile » présente 5000 Km de côtes.

#### **III. 2 Climat :**

Madagascar a des climats diversifiés qui subdivisent le pays en plusieurs régions climatiques :

- ✓ sur les hautes terres centrales, le climat est de type tropical d'altitude avec des variations de température entre l'Est et l'Ouest de 16 à 23 degrés.
- ✓ le climat de la côte Est est dominé par une très forte humidité et une chaleur constante. Les cyclones fréquents constituent un frein au développement durable.
- ✓ la région Ouest jouit d'un climat tropical à saisons contrastées, où la chaleur est constante (température moyenne annuelle de 25 degrés).
- ✓ le nord appartient à la zone tropicale à saison sèche. On observe des variations climatiques qui portent essentiellement sur la pluviométrie et la température selon l'altitude.
- ✓ le Sud s'individualise par son climat généralement aride et sujet à la sécheresse. Les pluies y sont rares et irrégulières.

#### **III. 3 Structure administrative :**

La Grande Ile est organisée en :

- ✓ 6 Faritany (provinces)
- ✓ 111 Fivondronampokontany (sous-préfectures)
- ✓ 1252 Firaismampokontany (communes-cantons-arrondissement)
- ✓ 13 476 Fokontany (villages-quartiers)

### **III. 4 Population et niveau socio-économique :**

En 1999, la population malgache comptait 14 444 471 habitants. Elle est composée de 18 tribus différents mais unis par une même langue diversifiée par ses accents et ses dialectes.

Diverses religions sont librement pratiquées dans le pays, dont la religion traditionnelle, chrétienne et musulmane. Tous les peuples ont en commun le culte des ancêtres.

La population malgache est jeune (plus de la moitié de la population a moins de 20 ans) et essentiellement rurale avec 77,8% contre 22,2% en milieu urbain, ce qui occupe une place fondamentale dans l'économie nationale et qui offre une main d'œuvre rurale jeune et abondante.

Du point de vue rapport homme/femme, les femmes prédominent à 50,5% contre 49,5% des hommes.

### **III.5 Situation et politique générale de la santé :**

La politique nationale de santé en général découle de la situation de la santé de la population. La santé de la mère et de l'enfant ainsi que les maladies transmissibles sont les plus préoccupantes.

Le déclin économique qui a aggravé la pauvreté en est une des principales causes. Environ 70% de la population n'a plus d'accès financier aux soins de base.

En raison de la faiblesse de la protection sanitaire, les indicateurs de santé se situent à un niveau particulièrement bas (espérance de vie de l'ordre de 50 ans, taux de mortalité pour les enfants de moins de 5 ans approchant les 20%, etc.).

Sont parmi les plusieurs orientations stratégiques prioritaires :

- ✓ la déconcentration du système de santé par la mise en place et le renforcement des districts de santé chargés de planifier et de coordonner les activités de santé et de superviser la qualité des soins dispensés dans les formations sanitaires de base.
- ✓ la réhabilitation et l'équipement des formations sanitaires de base du district (centre de santé et hôpitaux de premier recours)

- ✓ l'amélioration du financement du secteur de la santé
- ✓ la promotion et la protection de la santé
- ✓ la disponibilité des médicaments essentiels et consommables médicaux

L'objectif principal est donc l'abaissement significatif des taux de prévalence des maladies ayant la plus grande incidence sur la mortalité et la morbidité. Ce qui implique de généraliser, dans les meilleurs délais, l'accès aux soins de santé primaire préventif et curatif à l'ensemble de la population ainsi que de privilégier les actions relatives à la planification familiale, à la santé maternelle et infantile et à la lutte contre les maladies transmissibles.

### **III.6 Fonctionnement du système de santé :**

#### **Pour les institutions,**

Au niveau central, elles sont gérées autour du Ministère, du Cabinet, du Secrétariat Général ainsi que les divers Directions et Services la conception, coordination, planification, évaluation et mise en œuvre de la politique de santé.

Au niveau intermédiaire, 6 Directions Inter-Régionales du Développement Sanitaire ont pour rôle d'apporter un appui technique aux districts sanitaires ainsi que de planifier les besoins de la région.

Au niveau périphérique, le District Sanitaire constitue la pièce maîtresse de la politique de décentralisation mise en œuvre. Il existe actuellement 111 districts sanitaires dont les limites géographiques se superposent à celles des Fivondronana.

Le District Sanitaire comprend en moyenne un Centre Hospitalier de District et 17 Centres de Santé de Base.

#### **Pour les établissements de soins,**

Ils peuvent être répartis en 3 catégories essentielles :

- ✓ Centres de Santé de Base (CSB) pour les premiers contacts. Ils étaient, en 1999, au nombre d'environ 1965 auxquels il faut ajouter une centaine d'infirmes et de postes de santé de l'armée, 12 centres de santé des organisations sanitaires interentreprises, 8 dispensaires d'entreprises et environ 279 centres de santé à but non lucratif, soit environ 2244 CSB.

- ✓ Centres Hospitaliers de District (CHD) ou centre de référence de premier recours. Il s'agit des centres hospitaliers implantés dans chaque Chefs-lieux de Fivondronana, à l'exception des Fivondronana chefs-lieux des provinces, auxquels il faut ajouter 8 hôpitaux du secteur privé non lucratif et 4 cliniques privées.
- ✓ Centres Hospitaliers Régionaux et Universitaires (CHR et CHU) ou centre de référence de deuxième recours. Ils sont représentés par les CHR de 450 lits en moyenne.

Le CHU d'Antananarivo est composé de :

Hôpital de Befelatanana à 426 lits, Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona à 587 lits, Maternité de Befelatanana, Centre de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale de Befelatanana, Hôpital des Enfants de Tsaralalàna, Hôpital Pédiatrique d'Ambohimiandra, Institut d'Hygiène Social Analakely, Hôpital Psychiatrique d'Anjanamasina, Hôpital de Fenoarivo, Hôpital Hospice de Manakavaly, Centre de Rééducation Motrice de Madagascar, Centre National de Créno-Thermo-Climatisme d'Antsirabe, Centre Hospitalier de Soavinandriana.

Le CHU de Mahajanga qui a une capacité de 396 lits et où est implantée une Faculté de Médecine.

### **III.7 Etudes menées à Madagascar sur les hépatites virales.**

De rares études ont été réalisées jusqu'à présent sur les hépatites virales et celles

menées sur le VHB et le VHC ont été conduites chez des groupes cibles ou bien dans des régions qui ne pourraient pas représenter la population entière, risquant de sous-évaluer l'ampleur de ces infections.

Les études menées sur l'hépatite B :

En 1993, une équipe de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a menée une enquête exhaustive dans deux villages ruraux avec l'évaluation de tous les marqueurs de l'hépatite virale B (51).

En 1994, une autre enquête séro-épidémiologique a été réalisée sur la population générale âgée de plus d'un an, dans les provinces d'Antananarivo et de Toamasina.

Madagascar était alors situé parmi les pays à haute endémicité avec une prévalence de 20,5% pour l'Ag HBs et de 6,9% pour l'Ag HBe ; une grande différence a été observé sur la prévalence de l'Ag HBs dans le milieu rural (26%) et dans le milieu urbain (5,3%) (8).

En 1996, une étude de la prévalence de l'Ag HBs a été menée dans les différentes îles de l'Océan Indien (52).

Une étude des séroprévalences de l'hépatite B et de la syphilis chez les donneurs de sang a été réalisée à Antananarivo en 1998. Sur un échantillon de 5215 donneurs, âgés de 17 à 60 ans, 307 ont été identifiés comme porteurs de l'Ag HBs, soit une prévalence estimée à 5,9% (6).

En juillet 1999, une enquête a été effectuée dans la ville de Mahajanga portant sur l'évaluation de la séroprévalence de l'hépatite virale B. Les résultats confirment ceux des enquêtes précédentes (9).

Concernant l'hépatite C :

L'étude d'une sérothèque de 86 sérums constituée de 1982 à 1986 a permis d'estimer à 0 à 3,4%, la prévalence de l'hépatite C à Madagascar. C'est une prévalence estimée avec un test ELISA (enzyme linked immuno sorbent assay) de première génération sans confirmation par immunoblot (53).

En 1994, une autre étude conduite dans la province d'Antananarivo et de Toamasina a permis de mesurer la séroprévalence globale de l'infection à VHC en population générale : 1,2% avec 0,6% pour le sexe féminin et 1,9% pour le sexe masculin, classant Madagascar dans la zone à prévalence intermédiaire (37).

Une étude de la prévalence de l'infection par le VHC a été réalisée chez les donneurs de sang à Antananarivo en 1998, en parallèle avec l'étude des prévalences de l'hépatite B et de la syphilis décrite précédemment (7).

## DEUXIEME PARTIE : APPROCHE METHODOLOGIQUE

### 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective pour évaluer la séroprévalence des hépatites virales à Madagascar, notamment celles induites par les virus A, B et C, chez les 15 ans et plus.

Le travail consiste à mener une enquête épidémiologique transversale unique, par sondage et par examens individuels.

### 2. Cadre de l'étude

Madagascar est une grande île située dans l'océan indien. Ses caractéristiques géographiques et son climat tropical diffèrent d'une région à une autre. Sa population actuelle compte dans les quinze millions environ d'habitants. La Grande Ile est organisée en 6 Faritany (provinces), 111 Fivondronampokontany (sous-préfectures), 1252 Firaismampokontany (communes-cantons-arrondissement), 13.476 Fokontany (villages-quartiers).

Une estimation à partir des résultats des enquêtes menées dans quelques régions, situe Madagascar parmi les pays à haute endémicité en ce qui concerne l'hépatite virale B, à endémicité faible pour l'hépatite virale C.

### 3. Méthode d'échantillonnage

L'étude porte sur un échantillon représentatif de la population âgée de 15 ans et plus. La méthode d'échantillonnage est celle du sondage aléatoire en grappes à deux degrés. Le recensement général de la population en 1993 de l'INSTAT constitue la base du sondage (54). Les provinces, les fivondronampokotany et les communes sont classés au hasard, à la suite d'un tirage de nombre placé dans une urne.

Les provinces sont classées en premier, puis dans chaque province, un tirage au sort est effectué pour classer les fivondronampokotany, et dans chaque fivondronana un dernier tirage pour classer les communes. Le nombre placé dans l'urne varie selon le nombre de sites à classer.

A la fin, 1147 communes sont numérotées et classées selon le tirage au sort, 30 d'entre elles doivent être tirées au sort pour constituer 30 grappes (nombre choisi pour des raisons statistiques). Pour ce faire, la méthode des effectifs cumulés a été adoptée.

Pour notre étude, la population totale est de 12.226.814. L'intervalle d'échantillonnage (IC) est obtenu par la formule :

$$IC = \frac{\text{Population totale}}{40} = 407.560$$

### *Nombre de grappes*

Un chiffre au hasard (CH) inférieur à IC a été tiré , et le nombre 84.737 a été retenu. La première commune dont le nombre de population cumulé est supérieur ou égal à CH constitue la première grappe.

Celle dont le nombre de population cumulé est supérieur ou égal à CH + IC constitue la deuxième grappe, jusqu'à CH + 29IC. C'est le tirage de premier degré.

Au second degré, pour chaque commune tirée au sort, l'échantillon de foyer est sélectionné de façon aléatoire simple. Dans chaque foyer sélectionné, les sujets de plus de 15 ans qui consentent à participer à l'étude seront enquêtés.

#### **4. Période et durée de l'étude**

Comptant en moyenne 6 jours par commune, incluant la durée du voyage, la durée du travail et celle du retour ou des imprévus, l'étude durera en tout 180 jours.

Compte tenu du mauvais état de certaines routes, il est préférable de réaliser l'étude en dehors de la saison des pluies.

#### **5. Taille de l'échantillon**

La taille de l'échantillon est calculée selon la formule de Schwartz :

$$N = \frac{E^2 p(1-p)}{i^2}$$

N: taille de l'échantillon

$$E^2 = (1,96)^2 = 3,84 \text{ pour } \alpha = 0,05$$

i : précision = 2 %

$$= \frac{(1,96)^2 \times 0,2 (1-0,2)}{(0,02)^2}$$

p : proportion attendue dans la population : 20%

$$= 1536$$

$$\text{nombre de sujets par grappe} = \frac{\text{taille échantillon}}{\text{nombre de grappes}} = \frac{1536}{30} = 51,2 \text{ arrondi à } 52 \text{ soit } \mathbf{1560} \text{ sujets à enquêter}$$

#### **6. Critères d'inclusion/exclusion**

Sont inclus : tous les sujets de sexe masculin ou de sexe féminin âgés de 15 ans et plus.

Sont exclus : tous les sujets non consentants.

tous les sujets malades.



## **7. Circuit des échantillons de prélèvements**

### **a. Technique de prélèvement**

- Avoir au préalable le consentement du sujet
- Attribuer à chaque sujet, un numéro unique correspondant au numéro de prélèvement, le noter sur le questionnaire et sur l'étiquette de chaque tube contenant son sérum.
- Prélever du sang veineux au pli du coude pour avoir au moins 5 ml et le mettre dans un tube sec, sans réactif, toujours vérifier le numéro.
- Matériels de prélèvements : garrot, aiguille vacutainer, corps vacutainer, gant, tube sec, portoir, cotons, alcool.

### **b. Préparation, conservation et acheminement des prélèvements**

S'il y a électricité ou groupe électrogène,

Le mieux est de centrifuger les échantillons prélevés dans la journée. Le sérum recueilli est à répartir dans différents aliquots dont le nombre correspond au nombre d'analyses à faire ( 3 aliquots pour hépatites A, B et C )

Conserver ensuite les sérums aliquotés placés dans des tubes de NUNC dans un container à azote liquide jusqu'à l'arrivée dans le laboratoire d'analyse.

Sinon, les mettre dans des tubes TREFF, les conserver dans une glacière et les transporter le plus rapidement possible vers un endroit où ils pourront être congelés ou bien conservés au réfrigérateur (pas plus de deux semaines) avant leur acheminement vers le laboratoire d'analyse, au moyen d'une glacière.

S'il n'y a pas de courant électrique :

Mettre les échantillons prélevés à + 4°C, jamais à la température ambiante et les transporter le plus rapidement possible vers un endroit pourvu d'électricité pour pouvoir les centrifuger et les stocker. Ils y seront congelés avant leur acheminement vers le laboratoire d'analyse.

## **8. Techniques de laboratoire**

Les sérums seront soumis à la détection des marqueurs sérologiques des hépatites A, B et C. Les analyses se feront aux laboratoires de l’Institut Pasteur de Madagascar. La technique utilisée est l’immunoenzymologie.

- Pour l’hépatite virale A : la recherche d’anticorps anti-VHA sera effectuée par le test VIDAS Anti-HAV Total (HAVT) (BioMérieux). C’est un test automatisé sur le système Vidas, permettant le dépistage et la détermination quantitative des immuno-globulines totales dirigées contre le VHA dans le sérum par technique ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay).  
Le principe du dosage associe une méthode immunoenzymatique par inhibition (compétition en deux étapes) à une détection finale en fluorescence ELFA.

Toutes les étapes sont réalisées automatiquement dans l’appareil.

Lors de l’étape finale de révélation, la fluorescence émise est inversement proportionnelle à la quantité d’immunoglobulines anti-VHA présentes dans l’échantillon.

A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par le VIDAS par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés.

Dès le test terminé, les résultats sont analysés automatiquement par le système informatique. L’appareil effectue deux mesures de fluorescence dans la cuvette de lecture pour chacun des tests.

La première lecture prend en compte le bruit de fond dû à la cuvette et au substrat. La seconde lecture est effectuée après incubation du substrat dans le cône. Le calcul de la RFV (Relative Fluorescence Value) est le résultat de la différence des deux mesures. Il apparaît sur la feuille de résultat.

La RFV du patient est interprétée par le système VIDAS. Les résultats sont exprimés en mUI/ml (étalon OMS) et leurs interprétations sont imprimées sur la feuille de résultat. L’interprétation en fonction de la valeur du test est la suivante :

Tableau 2 : Interprétation en fonction de la valeur du test  
(VIDAS Anti-HAV Total)

Titre	Interprétation
< 15 mUI/ml	Négatif
≥ 15 à < 20 mUI/ml	Positif limite
≥ 20 mUI/ml	Positif

Performances du test :

Domaine de mesure : le domaine de mesure du coffret VIDAS Anti-HAV Total s'étend jusqu'à 400 mUI/ml.

Sensibilité- Spécificité :

Sur plusieurs lots d'échantillons testés, la sensibilité et la spécificité avoisinent les 100 % avec un intervalle de confiance à 95 %.

- Pour l'hépatite Virale B : les marqueurs Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc seront recherchés par la technique ELFA avec ces réactifs :

VIDAS HBs Ag (HBS) (BioMérieux): c'est un test qualitatif qui utilise la technique ELFA automatisable sur le système VIDAS. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par le module analytique du VIDAS.

Lors de l'étape finale, l'intensité de la fluorescence émise est proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.

Dès le test terminé, les résultats sont analysés automatiquement par le système informatique. La RFV du patient est interprétée par le système VIDAS de la manière suivante :  $i = \text{valeur du test} = \text{RFV patient} / \text{RFV standard}$ .

Cette valeur du test ainsi que l'interprétation figurent sur la feuille de résultat.

Tableau 3 : Interprétation des résultats en fonction de la valeur du test  
(VIDAS HBs Ag)

Valeur du test		Interprétation
HBS protocole court	HBS protocole long	
$i < 0,13$	$i < 0,10$	négatif
$i \geq 0,13$	$i \geq 0,10$	positif

Performances du test :

Sensibilité analytique :

pour le protocole court, la sensibilité est de 0,40 ng/ml

pour le protocole long, la sensibilité est de 0,14 ng/ml

Sensibilité clinique :

pour le protocole court, la sensibilité relative est de 100 % (intervalle de confiance à 95 % : 98,54 % - 100 %)

pour le protocole long, la sensibilité relative après confirmation est de 99,50 % (intervalle de confiance à 95 % : 98,17 % - 99,87 %)

Spécificité :

pour le protocole court, spécificité relative après confirmation : 99,60 %  
(intervalle de confiance à 95 % : 98,96 % - 99,85 %)

pour le protocole long, spécificité relative après confirmation : 99,85 %  
(intervalle de confiance à 95 % : 99,56 % - 99,95 %)

Précision : elle a été déterminée à partir de l'évaluation de la répétabilité et de la reproductibilité.

VIDAS Anti HBs Total (HBST) (BioMérieux): c'est un test quantitatif qui utilise la technique ELFA automatisable sur le système VIDAS. L'intensité de la fluorescence est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-HBs présents dans l'échantillon.

La RFV du patient est interprétée par le système VIDAS. Le titre en mUI/ml ainsi que l'interprétation figure sur la feuille de résultat.

Tableau 4 : Interprétation des résultats  
(VIDAS Anti HBs Total)

Titre en mUI/ml	Interprétation
< 5 mUI/ml	Absence d'anticorps anti-HBs
≥ 5 mUI/ml	Présence d'anticorps anti-HBs

Performances du test évaluées à partir des études effectuées :

Spécificité : 99,01 % par technique de référence.

Sensibilité : 96,6 % par technique de référence.

Les tests utilisés pour le VHA et le VHB sont très sensibles et spécifiques et ne nécessitent aucune confirmation.

Pour l'hépatite virale C : les anticorps anti-VHC seront détectés par technique immunoenzymatique avec le test de 3<sup>ème</sup> génération MONOLISA® anti-HCV PLUS

Version 2 (BIO-RAD). L'absorbance mesurée pour un échantillon permet de conclure quant à la présence ou l'absence d'anticorps anti-VHC. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'anticorps anti-VHC.

La présence ou l'absence des anticorps anti-VHC est déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée à celle de la valeur seuil calculée.

Pour le contrôle négatif : chaque valeur individuelle de l'absorbance mesurée doit être inférieure à 0,150.

Pour le contrôle positif : la moyenne des absorbances mesurées doit être supérieure ou égale à 1,000 et inférieure ou égale à 2,400. Si l'une des valeurs individuelles du contrôle positif s'écarte de plus de 30 % de la moyenne, refaire le calcul avec les deux valeurs de contrôle positif restantes. Le test est à recommencer si tous les contrôles sont hors de l'intervalle des valeurs ci-dessus.

Pour l'interprétation des résultats :

Les échantillons dont la densité optique est inférieure à la valeur seuil sont considérés négatifs. Toutefois, les résultats situés juste au dessous de la valeur seuil doivent être interprétés avec prudence et les échantillons correspondants retestés en double.

Les échantillons dont la densité optique est supérieure ou égale au seuil sont considérés comme initialement positifs et doivent être retestés en double avant l'interprétation finale.

Après répétition de l'essai, l'échantillon est considéré positif d'après le test MONOLISA® anti-HCV PLUS Version 2 si la deuxième et/ou la troisième mesure est (sont) positive(s), c'est à dire supérieure ou égale à la valeur seuil. L'échantillon est considéré négatif si ces deux valeurs sont trouvées inférieures à la valeur seuil.

Dans le cadre de quelques études pour confirmer les performances du test :

la sensibilité a été évaluée à 100 %

la spécificité à 99,86 %

la précision a été déterminée à partir de l'évaluation de la répétabilité de la technique et de la reproductibilité.

En raison de la diversité des réponses immunologiques des patients infectés par le VHC (notamment lors de séroconversions), des différences de détection entre tests peuvent être observées en fonction de la nature des protéines antigéniques utilisées. Aussi, après ce test de dépistage, les sérums positifs seront soumis à un test de confirmation par immunoblot (RIBA de 3<sup>ème</sup> génération) avec le réactif Deciscan HCV. En cas de discordance entre les tests de dépistage et de confirmation, un test de biologie moléculaire en qualitatif est indiqué pour la recherche de l'ARN du VHC.

## **9. Variables étudiées**

L'étude sera menée pour évaluer la prévalence de l'hépatite virale induite par les virus A, B et C à Madagascar. Les variables sont définies à partir des indicateurs de prévalence de ces infections :

- âge,
- sexe,
- localité,
- ethnie,
- statut marital : marié ou non marié
- niveau d'instruction : ni lire ni écrire, primaire, secondaire ou universitaire.
- profession
- antécédents :
  - ✓ les actes médicaux ou chirurgicaux subis, même minimes.
  - ✓ maladies contractées : Infections sexuellement transmissibles (IST)
  - ✓ vaccination : contre l'HVA et l'HVB.
- état de grossesse actuelle.
- habitudes toxiques : toxicomanie intraveineuse, toxicomanie transnasale, cannabisme, consommation d'alcool.
- habitudes sexuelles : hétérosexuel, homosexuel, bisexuel.
- statut du sujet vis à vis des infections par le VHA, le VHB et le VHC.

## **10. Mode de collecte des données**

Les données seront recueillies, grâce à un questionnaire déjà testé au préalable pour sa faisabilité et sa pertinence. L'enquêteur devrait le remplir soigneusement en interrogeant le sujet. Il sera complété par la suite avec les résultats des examens de laboratoire.

## QUESTIONNAIRE

# Enquête sur la séroprévalence des hépatites A, B et C à Madagascar

## I. Identification :

Commune : Rurale Urbaine

Numéro grappe :

Numéro ménage :

Numéro enquêté :

Nom de l'enquêteur :

Date de l'enquête :

## II. Renseignements individuels :

Nom :

Age :

Sexe : Masculin Féminin

Adresse :

Ethnie :

Statut matrimonial :

marié

non marié(e)

Niveau d'instruction : ni lire, ni écrire

primaire

secondaire

universitaire

Profession :

### III. Niveau socio-économique :

✓ Combien de personnes vivent dans votre ménage ?

7

✓ Combien y a-t-il de chambres à coucher ?




✓ Approvisionnement en eau :

	Pour la boisson et le repas	Pour la lessive et l'irrigation des cultures
<b>Eau du robinet</b>		
<b>Eau d'une borne fontaine</b>		
Eau de source protégée		
Eau de puits protégé		
Eau en bouteille		
Camion citerne		
Captage des eaux de pluie		
Lac/rivière/ruisseau		
Eau de puits ou de source non protégés		

✓ Utilisation des moyens sanitaires d'évacuation des excréments :

TYPE DE TOILETTE	
fosse septique	
latrines avec dalle	
latrines traditionnelles	
tout à l'égout	
fosse improvisée/perdue	
Aucun	
pratique du jangoany*	

\*espace dans la ville où la population fait ses besoins

**V. Antécédents :**

✓ Avez-vous déjà subi une : quand  
(année)

Transfusion sanguine	oui	non	si oui	<input type="text"/>
Intervention chirurgicale	oui	non	si	<input type="text"/>
Petite chirurgie		oui	non	<input type="text"/>
Acupuncture		oui	non	<input type="text"/>
si oui		Tatouage	oui	non
si oui		Transplantation d'organe	oui	non

					<input type="text"/>
si oui	Endoscopie, biopsie	oui	non		<input type="text"/>
si oui					<input type="text"/>
Avortement	oui	non	si oui		<input type="text"/>
✓ Avez-vous déjà contracté des IST ?      Oui      Non					
✓ Avez vous été vacciné contre :      à quel âge					
L'hépatite virale A :	oui	non	si oui		<input type="text"/>
L'hépatite virale B :	oui	non	si oui		<input type="text"/>

**Etes-vous enceinte actuellement?**    oui     mois de grossesse  
non

**Habitudes toxiques :**

Toxicomanie intraveineuse	oui	depuis quand	<input type="text"/>
	non		
Toxicomanie transnasale	oui	depuis quand	<input type="text"/>
	non		
Cannabisme	oui	depuis quand	<input type="text"/>
	non		
Alcool	oui	depuis quand	<input type="text"/>
	non		

**Habitudes sexuelles :**

			nombre de partenaires
Hétérosexuel	oui	non	si oui <input type="text"/>
Homosexuel	oui	non	si oui <input type="text"/>
Bisexuel	oui	non	si oui <input type="text"/>

**II. Résultats des examens de laboratoire :**

	VHA	VHB			VHC
	Ac VHA	Ag HBs	Ac HBs	Ac HBc	Ac VHC
POSITIF					
NEGATIF					

**11. Mode de saisie, traitement et analyse des données**

Une fois l'enquête terminée, les informations collectées seront minutieusement vérifiées avant la saisie sur micro-ordinateur. Les données seront analysées sur logiciel Epi Info 6. Le test de l'écart-réduit sera utilisé pour la comparaison des variables qualitatives, l'analyse de la variance pour la comparaison des moyennes.

La précision réelle i sera recalculée et le coefficient de grappe sera réestimé.

## 12. Budgétisation

### 1. Perdiem :

Tableau 5 : Répartition des indemnités journalières du personnel

PERSONNEL	Nombre	Nombre de jours de travail par commune	Nombre de communes	Perdiem Fmg	Total en Fmg
.Coordonnateur	1	6	30	300.000	54.000.000
.Superviseur	1	6	30	200.000	36.000.000
.Enquêteurs					
Médecin	1	6	30	100.000	18.000.000
Infirmier/CSB	1	6	30	100.000	18.000.000
<b>Total</b>					<b>126.000.000</b>

### 2. Transport :

#### . AXE NORD/NORD-OUEST

Billet d'avion pour une personne (Coordonnateur)

. Antananarivo – Sambava : 953.300 Fmg (\*)

. Antsohihy – Mahajanga : 463.300 Fmg (\*)

. Mahajanga – Tambohorano : 480.300 Fmg (\*)

. Tambohorano – Antananarivo : 569.300 Fmg (\*)

(\*) Prix TTC Air Madagascar

#### Location de voiture :

. 6 jours x 5 communes x 500.000 Fmg : 15.000.000 Fmg

#### Carburant voiture :

. 907 Km x 0,15\* x 4200 Fmg : 571.410 Fmg

(\* 15litres/100Km : Consommation en gas-oil, voiture 4x4)

#### ANTANANARIVO ET PERIPHERIE

Location de voiture :

Antananarivo ville :

. 6 jours x 3 communes x 250.000 Fmg : 4.500.000 Fmg

Antananarivo périphéries :

. 6 jours x 2 communes x 500.000 Fmg : 6.000.000 Fmg

Carburant voiture :

. 578 Km x 0,15\* x 4200 Fmg : 364.140 Fmg

(\* 15litres/100Km : Consommation en gas-oil, voiture 4x4)

#### AXE EST

Location de voitures :

. 6 jours x 5 communes x 500.000 Fmg : 15.000.000 Fmg

Carburant voiture :

. 1684 Km x 0,15\* x 4200 Fmg : 1.060.920 Fmg

(\* 15litres/100Km : Consommation en gas-oil, voiture 4x4)

#### AXE SUD

Location de voitures :

. 6 jours x 15 communes x 500.000 Fmg : 45.000.000 Fmg

Carburant voiture :

. 4208 Km x 0,15\* x 4200 Fmg : 2.651.040 Fmg

(\* 15litres/100Km : Consommation en gas-oil, voiture 4x4)

. Déplacements sur place dans chaque commune et consommation en carburants y afférent :  $100 \text{ Km} \times 30 \text{ communes} \times 0,15^* \times 4200 \text{ Fmg}$  : 1.890.000 Fmg

(\* 15litres/100Km : Consommation en gas-oil, voiture 4x4)

3. Fournitures et matériels de prélèvements et de conservation : 127 670 420 Fmg

( Cf. Tableau pour les détails )

4. Coût des analyses :

- Dosage des Ig totales anti HVA : 87.500 Fmg
- Recherche d'Ag HBs : 105.000 Fmg
- Dosage des Ac anti HBs : 87.500 Fmg
- Recherche Ac totaux anti HBc : 87.500 Fmg
- Recherche Ac totaux anti VHC : 150.000 Fmg

Coût d'un dossier : 517.500 Fmg

Total pour 1560 dossiers : 807.300.000 Fmg

Figure 6 : Fournitures et matériels

Désignation	Présenta				Observations
<b>Fournitures:</b>					
Ordinateur et périphérique	Portable Pentium III	20.000.000	1	10.000.000	Ordinateur , Imprimante, Onduleur etc.
Papiers pour questionnaires	Ramette de A4 / 500 feuilles	35.000	7	245.000	( 1560 sujets + 80 surplus ) x 2 feuilles par questionnaire : 3280 feuilles
Bloc note	Petits carreaux	7.000	10	70.000	
Stylos bleus	Boîte de 20	20.000	1	20.000	
Stylos rouges	Boîte de 20	20.000	1	20.000	
Carte routière	Echelle 1/100.000	36.000	5	180.000	
Carte routière	Echelle 1/500.000	40.000	8	320.000	
Photocopie	Par feuille	250	3280	820.000	( 1560 sujets + 80 surplus ) x 2 feuilles par questionnaire : 3280 feuilles
Médicaments et PPN		25 000	1560	39.000.000	Valeur de 25 000 Fmg / personne enquêtée

<b>Matériels de prélèvement et de conservation :</b>					
Aiguille vacutainer 21G	Boîte de 100	194.000	17	3.298.000	1560 + 80 surplus = 1640 ~ 17 boîtes
Corps vacutainer	Boîte de 10	39.000	164	6.396.000	1560 + 80 surplus = 1640
Alcool	Par litre	25.000	20	500.000	
Coton	Paquet GM	10.000	30	300.000	
Garrot	Par unité	10.000	10	100.000	
Gants	Boîte de 100	150.000	17	2.550.000	1560 + 80 surplus = 1640 ~ 17 boîtes
Tube sec de 5 ml	Boîte de 100	215.000	17	3.655.000	1560 + 80 surplus = 1640 ~ 17 boîtes
Pipette	Par unité	891.000	3	2.673.000	
Microtube eppendorf 1,5 ml	Boîte de 1000	130.000	5	650.000	1560 x 3 aliquots / sérum : 4680 ~ 5 boîtes

Cryotube NUNC 1,8 ml	Carton de 500	345.000	10	3.450.000	1560 x 3 aliquots / sérum : 4680 ~ 10 boîtes
Pointe Gilson bleue	Sachet de 1000	91.450	2	182.900	1560 ~ 2 sachets
Boîte de rangement / 100 tubes	Carton de 14,5x14,5cm2	36.910	47	1.734.770	1560 x 3 : 4680 ~ 47 boîtes
Séparateur (14,5 x 14,5cm2)	Paquet de 10 pièces	19.950	5	99.750	1560 x 3 : 4680 ~ 47 boîtes
Portoir pour 50 à 72 tubes	Par unité	40.000	1	40.000	
Centrifugeuse	Pour 8 tubes	30.000.000	1	30.000.000	
Dewar à sec 5,4 litre	Pour 102 tubes	5.701.000	1	5.701.000	
<b>Glacière</b>	Capacité 30 litres	250 000	1	250.000	
Accumulateur de froid	Par unité	21 500	6	129 000	

<b>Matériels électriques</b>					
<b>Groupe électrogène</b>	Portable – 2200W	4 700 000	1	4.700.000	
Accessoires électriques	Pour installation	100 000	1	100.000	
Essence (groupe électrogène)	Par litre	4 200	90	378 000	
Huile moteur (groupe électrogène)	<b>Bidon de 5 litres</b>	54 000	2	108 000	
<b>TOTAL</b>				<b>127.670.4200</b>	

Tableau 7 : Récapitulation du budget

Désignation	Coût	
	en Fmg	en USD
Fournitures et matériels	127 670 420	18 238.63
Personnel	126 000 000	18 000.00
Transport et déplacements	94 503 710	13 500.53
Analyse de laboratoire	807 300 000	115 328.57
Contingence	115 547 413	16 506.77
<b>Total</b>	<b>1 271 021 543</b>	<b>181 574.50</b>

\* 1 USD : 7000 Fmg

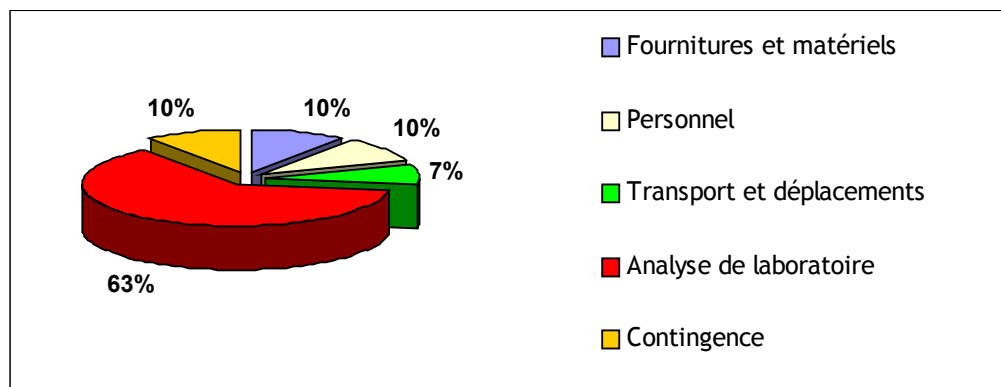


Figure 4 : Pourcentage de répartition du budget



Tableau 8 : Répartition des coûts par province

P rovince s	Nombre de grappes	Coût		Pourcentage %
		Fmg	USD	
Fianarantsoa	7	296 571 693,98	42 367.38	23
Toliary	4	169 469 539,67	24 209.93	13
Toamasina	5	211 836 924,43	30 262.42	17
Antananarivo	9	381 306 459,87	54 472.35	30
Mahajanga	3	127 102 154,91	18 157.45	10
Antsiranana	2	84 734 770,14	12 104.97	7
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>1 271 021 543</b>	<b>181 574.50</b>	<b>100</b>

Figure 5 : Présentation des coûts par province

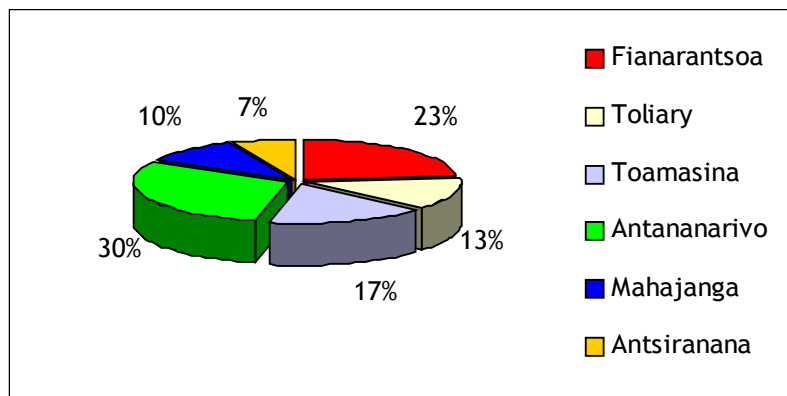


Tableau 9 : Coût par personne enquêtée et par grappe

	Coût	
	Valeur en Fmg	Valeur en USD
. Par personne enquêtée	814 757,40	116.39
. Par grappe (commune)	42 367 384,76	6 052.48

## TROISIEME PARTIE : RESULTATS

### 1. Liste des lieux où l'enquête aura lieu

Tableau 10 : Liste des 30 communes concernées

GRAPPE	COMMUNE	SOUS -PREFECTURE	PROVINCE
	<b>Firaisana</b>	<b>Fivondronana</b>	<b>Faritany</b>
1	Kianjandrakefina	Ambositra	Fianarantsoa
2	Ambatofinandrahana	Ambatofinandrahana	Fianarantsoa
3	Mananjary	Mananjary	Fianarantsoa
4	Ranoroahimahatsinjo	Fianarantsoa II	Fianarantsoa
5	Ambohinamboarina	Ambohimahasoa	Fianarantsoa
6	Ikongo	Ikongo	Fianarantsoa
7	Manakara	Manakara	Fianarantsoa
8	Iabarotra	Betroka	Toliary
9	Betioky	Betioky	Toliary
10	Ankilizato	Mahabo	Toliary
11	Sakaraha	Sakaraha	Toliary
12	Ambatondrazaka	Ambatondrazaka	Toamasina
13	Ambohijanahary	Amparafaravola	Toamasina
14	Morarano	Toamasina I	Toamasina
15	Ambinanidilana	Mahanoro	Toamasina
16	Ambalavolo	Vatomandry	Toamasina
17	Antsenakely	Antsirabe I	Antananarivo
18	Firavahana	Fenoarivo afovoany	Antananarivo
19	Bemahatazana	Tsiroanomandidy	Antananarivo
20	Mahaiza	Betafo	Antananarivo
21	Ampitatafika	Antanifotsy	Antananarivo
22	Antananarivo III	Antananarivo Renivohitra	Antananarivo
23	Antananarivo II	Antananarivo Renivohitra	Antananarivo

Suite du Tableau 10 (Liste des 30 communes concernées)

24	Alakamisy	Antsirabe II	Antananarivo
		Antananarivo	
25	Antanetikely	Atsimondrano	Antananarivo
26	Tambohorano	Maintirano	Mahajanga
27	Mahajamba Usine	Mahajanga II	Mahajanga
28	Bealanana	Bealanana	Mahajanga
29	Ampanfena	Vohimarina	Antsiranana
30	Ambilobe	Ambilobe	Antsiranana

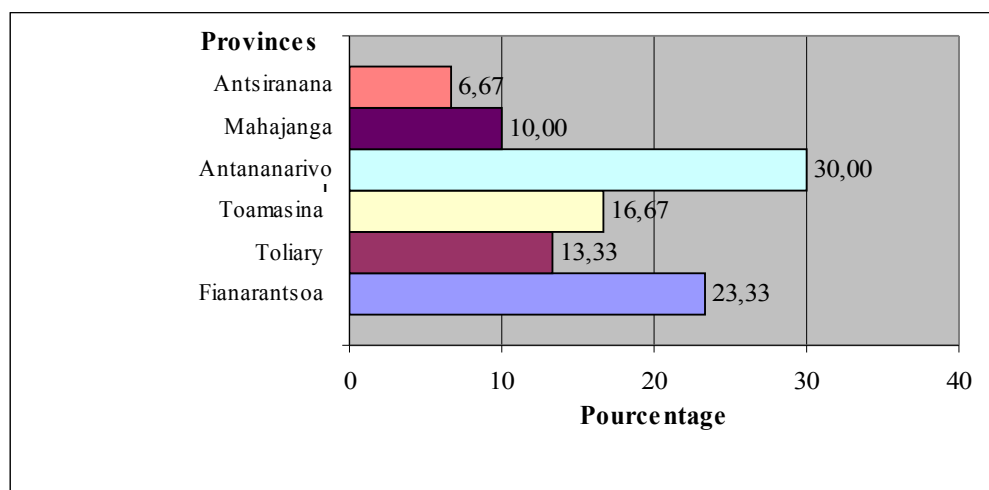


Figure 6 : Pourcentage de répartition des grappes par province

Tableau 11 : Représentativité de l'échantillon par rapport à la répartition provinciale de la population de 15 ans et plus à Madagascar.

<i>Nombre de grappes par province</i>	<b>Nombre de sujets enquêtés par province</b>	<b>Pourcentage de sujets enquêtés par province</b>	<b>Pourcentage de la population par province par rapport à la population totale pour les 15 ans et plus</b>
---	---	--	---

Fianarantsoa ( 7 )	$7 \times 52 = 364$	23,00	$\frac{1.560.784 \times 100}{6.787.067} = 23$
Toliary ( 4 )	$4 \times 52 = 208$	13,30	$\frac{974.364 \times 100}{6.787.067} = 14,4$
Toamasina ( 5 )	$5 \times 52 = 260$	16,70	$\frac{1.097.539 \times 100}{6.787.067} = 16,2$
Antananarivo ( 9 )	$9 \times 52 = 468$	30,00	$\frac{1.931.365 \times 100}{6.787.067} = 28,5$
Mahajanga ( 3 )	$3 \times 52 = 156$	10,00	$\frac{704.384 \times 100}{6.787.067} = 10,3$
Antsiranana ( 2 )	$2 \times 52 = 104$	7,00	$\frac{518.631 \times 100}{6.787.067} = 7,6$
<b>Total ( 30 )</b>	<b>1560</b>	<b>100 %</b>	<b>100 %</b>

## 2. Itinéraire

La progression dans chaque commune s'effectue de proche en proche et orientée suivant 4 axes principaux :

- ✓ Axe Nord/Nord-Ouest
- ✓ Axe Antananarivo Centre
- ✓ Axe Est
- ✓ Axe Sud

Tableau 12 : Itinéraire de l'axe Nord/Nord-Ouest

<b>AXE NORD/NORD-OUEST</b>	Moyen de transport	Kilométrage ( Km)	Durée du voyage (Heure)
Antananarivo - Sambava	Avion		
Sambava – Ampanefena*	Voiture	85	2
Ampanefena – Ambilobe*	Voiture	246	24
Ambilobe - Antsohihy	Voiture	320	24
Antsohihy – Bealanana*	Voiture	128	3
Bealanana - Antsohihy	Voiture	128	
Antsohihy – Mahajanga			
(Mahajamba usine* / Mahajanga II)	Avion		
Mahajanga – Tambohorano*	Avion		
Tambohorano - Antananarivo	Avion		
<b>Total pour 5 communes</b>		<b>907</b>	

Tableau 13 : Itinéraire de l'axe Antananarivo Centre

<b>AXE ANTANANARIVO CENTRE</b>	Moyen de transport	Kilométrage ( Km)	Durée du voyage (Heure)
Anta/rivo renivohitra : Firaisana III*	Voiture		
Anta/rivo renivohitra : Firaisana II*	Voiture		
Anta/rivo Atsimondrano : Antanetikely*	Voiture		
Anta/rivo – Analavory – Bemahatazana*	Voiture	164	6
Bemahatazana – Analavory – Anta/rivo	Voiture	164	6
Anta/rivo – Mahitsy – Firavahana*	Voiture	125	9
Firavahana - Mahitsy - Antananarivo	Voiture	125	9
<b>Total pour 5 communes</b>		<b>578</b>	

Tableau 14 : Itinéraire de l'axe Est

<b>AXE - EST</b>	Moyen de transport	Kilométrage ( Km)	Durée du voyage (Heure)
Ant/rivo – Moramanga – Ambato/zaka*	Voiture	272	11
Ambatondrazaka – Ambohijanahary*	Voiture	140	4
Amb/hary – Moramanga – Ambalavolo*	Voiture	402	19
Ambalavolo – Vatomandry – Mahanoro – Ambinanindrano – Ambinanidilana*	Voiture	160	10
Amb/nidilana – Toamasina : Morarano*	Voiture	341	14
Morarano - Antananarivo	Voiture	369	7
<b>Total pour 5 communes</b>		<b>1684</b>	

Tableau 15 : Itinéraire de l'axe Sud

<b>AXE SUD</b>	Moyen de transport	Kilométrage ( Km)	Durée du voyage (Heure)
Antananarivo – Ampitatafika*	Voiture	110	3
Ampitatafika - Antsirabe	Voiture	59	1
Antsirabe II : Alakamisy*	Voiture		
Antsirabe I : Antsenakely Andraikiba*	Voiture		

Antsirabe – Mahaiza*	Voiture	37	1
Mahaiza – Betafo – Miandrivazo – Ankilizato*	Voiture	435	16
Ankilizato - Antsirabe	Voiture	442	15
Antsirabe – Ambatofinandrahana*	Voiture	172	5
Ambato/hana – Ambositra – Kianjandrakefina*	Voiture	112	4
Kia/fina – A/sitra – Ambohinamboarina*	Voiture	155	5
Amb/rina – Ifanadina – Ikongo*	Voiture	193	18
Ikongo – Irondro – Mananjary*	Voiture	211	18
Mananjary – Irondro – Manakara*	Voiture	177	9
Manakara – A/mahasoa – Fianarantsoa II: Ranoroahimahatsinjo*	Voiture	301	15
Ran/tsinjo – Ihosy – Betroka – Iabarotra*	Voiture	359	16
Iabarotra – Betroka – Ihosy – Sakaraha*	Voiture	382	18
Sakaraha – Andranovory – Betioky*	Voiture	151	7
Betioky – Fia/tsoa - Antananarivo	Voiture	912	22
<b>Total pour 15 communes</b>		<b>4208</b>	





REPARTITION DES GRAPPES  
DANS TOUT MADAGASCAR  
Echelle : 1/5.000.000

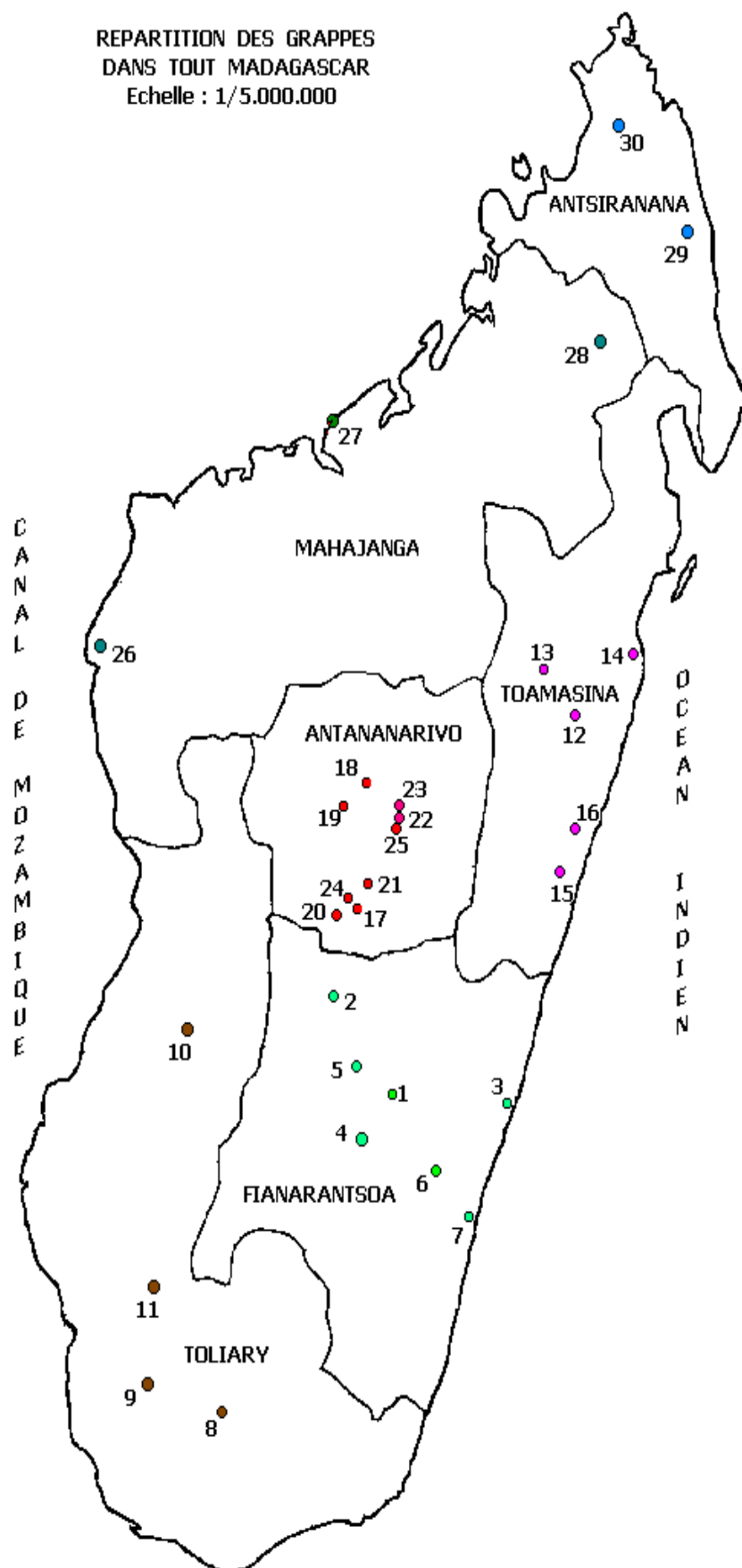


Tableau 16 : Chronogramme d'exécution

## CHRONOGRAMME D'EXECUTION

N°	Commune	Temps		Semaine 14							Semaine 15							Semaine 16							Semaine 17						
		91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
16	Ampitatafika	X	X	X	X	X																									
17	Antsirabe II						X	X	X	X	X																				
18	Antsirabe I											X	X	X	X	X	X	X	X												
19	Mahaiza																			X	X	X	X	X	X						
20	Ankilizato																								X	X	X	X	X	X	

N°	Temps Commune	Semaine 18							Semaine 19							Semaine 20							Semaine 21							
		121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149
21	Ambato/drahana	X	X	X	X	X	X																							
22	Kianjandrakafina						X	X	X	X	X	X																		
23	Ambo/boatina											X	X	X	X	X	X	X												
24	Ikongo																		X	X	X	X	X	X	X					
25	Mananjary																								X	X	X	X	X	X

N°	Temps Commune	Semaine 22							Semaine 23							Semaine 24							Semaine 25								
		151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180
26	Manakara	X	X	X	X	X																									
27	Rano/mahatsinjio							X	X	X	X	X																			
28	labarotra												X	X	X	X	X	X													
29	Sakaraha																			X	X	X	X	X	X						
30	Betoky																									X	X	X	X	X	X

# CHRONOGRAMME D'EXECUTION

N°	Temps	Semaine 1							Semaine 2							Semaine 3							Semaine 4								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
1	Commune																														
	Ampanelena	X	X	X	X	X	X																								
2	Ambilobe							X	X	X	X	X																			
3	Bealanana												X	X	X	X	X	X													
4	Malajamba Usine																		X	X	X	X	X	X							
5	Tambohorano																								X	X	X	X	X	X	X

N°	Temps	Semaine 5					Semaine 6					Semaine 7					Semaine 8														
Commune		31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
6 Antananarivo III	X	X	X	X	X	X	X																								
7 Antananarivo II								X	X	X	X	X	X																		
8 Antirivo Asimo														X	X	X	X	X													
9 Benabatazama																			X	X	X	X	X	X							
10 Firavahana																								X	X	X	X	X	X	X	X

N°	Temps	Semaine 9					Semaine 10					Semaine 11					Semaine 12					Semaine 13									
		61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90
Commune																															
11	Ambatondrazaka	X	X	X	X	X	X																								
12	Ambolijahary							X	X	X	X	X																			
13	Ambalavolo												X	X	X	X	X														
14	Ambinandilana																	X	X	X	X	X	X								
15	Morarano																							X	X	X	X	X	X	X	

Suite du Tableau 16 (Chronogramme d'exécution)

En tenant compte de l'accessibilité des lieux, 6 jours sont nécessaires pour chaque commune comprenant la durée du voyage, la durée du travail et celle du retour ou des différents imprévus, ce qui donne en tout 180 jours à dépenser pour mener l'enquête au sein des 30 communes.

### **3. Composition de l'équipe**

L'équipe est formée de :

- Un coordonnateur
- Un superviseur assuré par Le Médecin Chef du Service Sanitaire de District (SSD) de la localité concernée. Son intégration au sein de l'équipe assisté par un infirmier de la région facilite les tâches sachant qu'ils sont les mieux placés pour connaître la région et la population.
- Deux enquêteurs dont l'infirmier de la localité et un médecin ayant été formé entre autre pour assurer une bonne manipulation des matériels utilisés.

Le nombre de jours de travail par commune a été calculé selon la durée moyenne d'une enquête. Pour six heures de travail par jour et une durée moyenne de 15 minutes pour enquêter une personne, les enquêteurs assureront en moyenne 17 personnes par jour, ce qui nécessite 3 jours pour assurer les 52 personnes à enquêter.

Compte tenu de l'accessibilité des lieux, 3 jours sont aussi nécessaires pour les voyages aller et retour, le temps dépensé pour les premiers contacts à l'arrivée dans la commune et le repli à la fin de l'enquête dans cette localité.

En somme, 6 jours sont nécessaires pour chaque commune donnée.

### **4. Description des tâches**

. Coordonnateur : Le Chef de projet aura pour responsabilités de :

- Concevoir le projet (Objectifs, Stratégies, Planning de travail, Budgétisation etc.)
- Représenter le projet dans toutes les relations avec les autorités concernées et les partenaires financiers.
- Participer à la formation des enquêteurs
- Mettre en œuvre le projet et le suivi

- Communiquer les consignes et les recommandations aux superviseurs et enquêteurs
- Gérer le budget (Comptabilité)
- Gérer les matériels
- Acheminer les prélèvements jusqu'au laboratoire d'analyse
- Soumettre le rapport de travail auprès du partenaire financier et autres concernés

. Superviseur : Représentant local du projet

- Préparer le terrain
- Sensibiliser les habitants et les mettre en confiance
- Chercher les moyens de conservation disponibles dans la localité (réfrigérateur, congélateur)
- Informer sur l'état de la route pour l'accessibilité
- Assurer l'accueil de l'équipe :
  - moyens d'hébergement
  - informations sur la localité
  - guide
- Exécuter les consignes émanant du coordonnateur
- Assister le coordonnateur
- Assurer le bon déroulement des enquêtes suivant les objectifs établis
- Assister les enquêteurs en cas de besoin
- Collecter les questionnaires et les prélèvements
- Corriger éventuellement des questionnaires après les travaux des enquêteurs
- Assurer le suivi et le contrôle de la conservation des prélèvements stockés dans la localité si tel est le cas.
- Distribuer gratuitement des médicaments essentiels et des Produits de Première Nécessité PPN (huile, savon) aux sujets enquêtés.
- Participer à l'enquête en cas de besoin
- Assister à la fermeture des activités et le repli
- Soumettre le rapport de travail auprès du coordonnateur

. Enquêteur

- Réaliser l'enquête proprement dite : remplissage des questionnaires et prélèvement de sang
- Exécuter les consignes émanant du coordonnateur et du superviseur
- Etiqueter les tubes de prélèvement et contrôler la correspondance des numéros (tube-questionnaire)
- Assurer la bonne gestion et la manipulation des matériels, entre autre, la centrifugation et l'aliquotage des sangs prélevés ainsi que l'étiquetage des tubes d'aliquots.
- Soumettre le rapport de travail auprès du superviseur :
  - ✓ Remettre les questionnaires remplis, accompagnés d'éventuelles observations
  - ✓ Remettre les sérums aliquotés

### **5. Guide de l'enquêteur**

Chaque enquêteur observera les recommandations suivantes :

#### **a. Visite de courtoisie.**

Arrivée dans une commune donnée, se présenter au Médecin-Chef du SSD de la commune, munie de l'Autorisation du Ministère de la Santé. Le Médecin Chef accompagne l'équipe pour la visite de courtoisie auprès des autorités administratives locales.

L'autorisation pour la mise en œuvre de l'enquête devrait en découler et éventuellement l'assistance de ces autorités. L'équipe pourrait se procurer d'une carte ou d'un plan de la région ainsi que d'une liste des foyers ou d'une liste électorale.

#### **b. Installation.**

Une fois l'autorisation obtenue, le Médecin Chef s'occupe de l'installation de l'équipe dans le local qu'il a prévu pour l'hébergement et en même temps pour servir de paillasse.

### **c. Mise au point.**

Informations et recommandations données par le Médecin Chef qui fait partie de l'équipe en tant que superviseur pendant le déroulement de l'enquête dans la localité.

Procéder ensuite à la méthode de sélection au hasard des foyers où l'on va enquêter : choisir en premier lieu le point de départ au hasard, et en second lieu choisir le premier foyer, par exemple, la troisième maison en marchant vers une direction donnée et y enquêter les sujets de 15 ans et plus.

Répéter la même opération pour choisir le foyer suivant en cas de refus de participer ou une fois le premier foyer visité.

En cas d'absence, revenir au même foyer à un autre moment si le nombre de sujets à enquêter est encore insuffisant.

### **d. Enquête proprement dite.**

Après consentement du sujet à participer à l'étude, il faut choisir un endroit agréable et rassurant pour le mettre en confiance, tout en adoptant une bonne méthode d'approche. Les deux enquêteurs s'organisent pour répartir les tâches : l'un des deux remplit le questionnaire, l'autre effectue la prise de sang.

Commencer par donner quelques explications au sujet, puis recueillir les informations sur lui en remplissant soigneusement le questionnaire. Attribuer toujours un numéro unique à chaque personne enquêtée. Reformuler la question (si besoin est) dans la dialecte du sujet pour l'aider à mieux comprendre.

Prélever ensuite, après asepsie rigoureuse, 5 ml de sang veineux au pli du coude et le mettre dans un tube sec portant le même numéro mentionné sur le questionnaire (toujours vérifier la correspondance des numéros).

Avant de quitter le sujet, s'assurer qu'il n'a eu aucun malaise, vérifier une dernière fois le questionnaire pour ne rien oublier, remercier le sujet de sa coopération et le rassurer.

Bien classer les questionnaires remplis et mettre les tubes secs dans une caisse isotherme. A la fin de l'enquête, les enquêteurs les remettent au superviseur.

En fin de journée, décanter les sérums par centrifugation et remettre dans 3 aliquots pour chaque sérum dont 1 pour l'analyse de l'hépatite A, 1 pour l'hépatite B, 1 pour l'hépatite C.

Stocker ensuite dans le réfrigérateur ou au mieux les congeler avant de les transporter dans une glacière au moment du retour.

Distribuer des produits de première nécessité et des médicaments aux sujets enquêtés pour les remercier de leur collaboration.

**e. Repli.**

Etablir un système de rangement et nettoyage du local utilisé.

Destruction des matériels usagés par incinération dans un endroit retiré de la ville.

Vérification rigoureuse :

- de tous les matériels de logistique
- des questionnaires
- des pièces justificatives

Visite auprès des autorités locales :

- remerciements
- règlement d'éventuels frais rattachés au déroulement de l'enquête dans la localité

Une fois l'enquête terminée au sein des trente communes, les prélèvements arrivés au laboratoire seront testés à la recherche des marqueurs des hépatites A, B et C. Les résultats des analyses seront notés dans les questionnaires selon la correspondance des numéros. Ils détermineront les profils sérologiques des sujets enquêtés.

La présentation de l'échantillon montrera le nombre exact de sujets enquêtés, leurs caractéristiques (âge, sexe, lieu de résidence, ethnie, statut marital, profession, niveau d'instruction, niveau socio-économique), les facteurs de risques auxquels ils sont exposés, le sexe-ratio homme/femme. Les taux de prévalence des infections par VHA, VHB, VHC seront étudiés selon les variables définies. L'infection par VHB est définie par la présence d'au moins un des marqueurs sériques du VHB.

Le test de l'écart-réduit sera utilisé pour la comparaison des variables qualitatives, l'analyse de la variance pour la comparaison des moyennes.



La précision  $i$  sera recalculée pour obtenir sa valeur réelle  $i_i$  selon la formule ci-après :

$$i_i = \sqrt{\frac{2 \left( \sum X_i^2 - 2p \sum X_i Y_i + p^2 \sum Y_i^2 \right)}{(c-1) (\sum Y_i)^2}}$$

$p$  : pourcentage observé

$X_i$  : sujets identifiés ayant la caractéristique

$Y_i$  : sujets enquêtés

$c$  : nombre de grappe

L'effet de grappe sera réestimé selon cette formule :

$$g_i = \frac{i_i \sum Y_i}{4p(1-p)}$$

$p$  : pourcentage observé

$Y_i$  : sujets enquêtés

Tableau 17 : Statut sérologique des enquêtés vis-à-vis du VHA

	<b>Ac VHA</b>
Patient séropositif	+
Patient séronégatif	-

Tableau 18 : Statut sérologique des enquêtés vis-à-vis du VHB

<b>Profils sérologiques</b>	<b>Ac HBs</b>	<b>Ac HBc</b>	<b>IgM HBc</b>	<b>Ag HBs</b>
Contact ancien avec le virus	+	+	-	-
Contact ancien avec le virus	-	+	-	-
Séroconversion en cours	-	+	+	-
Portage chronique du VHB	-	+	-	+
Immunisation vaccinale	+	-	-	-
Patient séronégatif	-	-	-	-

Tableau 19 : Statut sérologique des enquêtés vis-à-vis du VHC

	<b>Ac VHC</b>
Patient séropositif	+

Patient séronégatif	
---------------------	--

## **QUATRIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET SUGGESTIONS**

Notre étude propose une méthodologie adéquate en vue de réaliser une enquête pour l'évaluation de la séroprévalence des hépatites A, B et C à Madagascar. En effet, ces infections sont encore peu documentées chez nous alors qu'elles sont largement répandues dans le monde, suscitant beaucoup de pays à les étudier (55) (56).

Elle offre l'avantage de réaliser une seule enquête pour évaluer la prévalence de ces infections et en même temps de pouvoir constituer une sérothèque nationale pour d'autres études ultérieures (sur le VIH ou le VHD par exemple).

L'étude transversale est la mieux indiquée pour déterminer uniquement la prévalence d'une infection et son coût est moindre par rapport à une étude longitudinale qui se déroule dans le temps et qui s'avère plus onéreuse. Les données recueillies déterminent la fréquence des infections parmi les sujets enquêtés, ainsi que les facteurs de risque auxquels ils sont les plus exposés.

Contrairement aux études effectuées jusqu'à présent, c'est une enquête à l'échelon national, basée sur un échantillon représentatif de la population générale. Le tableau n° 11 compare le pourcentage des sujets enquêtés par province et celui de la population par province par rapport à la population totale pour les 15 ans et plus. Les résultats obtenus montrent la correspondance des chiffres, confirmant la représentativité de l'échantillon par rapport à la répartition provinciale de la population cible.

Le choix du sondage aléatoire diminue le risque d'erreur en donnant à chaque population la même probabilité d'être tirée au sort.

Les sujets âgés de 15 ans et plus ont été choisis en raison de la sexualité précoce (57), compte tenu du mode de transmission des virus et aussi de la facilité d'obtenir leur consentement par rapport à un enfant qui aurait encore besoin de celui de ses parents.

L'itinéraire est établi en fonction de la proximité des lieux d'enquête et en tenant compte des voies d'accès les plus proches et les plus praticables. Il est divisé en quatre axes pour mieux faciliter les déplacements et la progression d'une commune à une autre. Six jours sont nécessaires pour chaque commune donnée, comprenant la durée du travail et celle des voyages aller et retour.

Le nombre de jours de travail par commune a été calculé selon la durée moyenne d'une enquête. Pour 6 heures de travail par jour et une durée moyenne de 15 minutes

pour enquêter une personne, les enquêteurs assureront en moyenne 17 personnes par jour, ce qui nécessite 3 jours pour assurer les 52 personnes à enquêter.

Compte tenu de l'accessibilité des lieux, 3 jours sont aussi nécessaires pour les voyages aller et retour et le temps dépensé pour les premiers contacts à l'arrivée dans la commune et le repli à la fin de l'enquête dans cette localité.

En somme, 6 jours sont nécessaires pour chaque commune donnée.

La composition d'une seule équipe mobile pour mener l'enquête est plus rentable car il est difficile de distribuer des matériels onéreux (dewar à sec, centrifugeuse) à chaque équipe formée dans chaque province ou dans chaque localité. Exception faite pour l'axe Nord où le coordonnateur s'y rend seul en voyage aérien, à cause des difficultés du voyage sur route, et rejoint une équipe formée sur place.

L'équipe est composée du coordonnateur, du Médecin Chef du SSD de la localité, d'un infirmier de la région et d'un médecin formé entre autre pour assurer une bonne manipulation des matériels.

Le médecin et l'infirmier assurent ensemble l'enquête proprement dite : l'un recueille les informations sur le sujet en remplissant le questionnaire, l'autre effectue la prise de sang. Puisque chaque commune représente une seule grappe, ces deux enquêteurs suffisent pour effectuer l'enquête. De cette manière, le risque d'erreur est réduit car aucun chevauchement avec d'autres enquêteurs ne sera pas possible.

L'implication du Médecin Chef du SSD et d'un infirmier de la région facilite la tâche des enquêteurs en préparant le terrain bien avant l'enquête. Une bonne préparation comprend :

- ✓ une information auprès des autorités locales, sur le projet en vue, afin d'accélérer les démarches.
- ✓ une sensibilisation massive des habitants pour mieux les informer sur la nécessité de mener ces enquêtes et de l'importance de leur collaboration.
- ✓ une mobilisation des agents de santé pour contribuer à la quête des moyens de conservation des prélèvements disponibles dans la région.

Une négociation avec le Chef du SSD est aussi envisageable pour l'emprunt de véhicule à la disposition du projet si besoin est. Les frais y afférents (chauffeur, carburant) seront à la charge du projet.

L'élaboration d'un guide au service des enquêteurs rend facile la réalisation du travail en leur offrant un outil pour les recommandations et les démarches à suivre.

Les questionnaires d'enquête devraient être préalablement testés pour leur faisabilité et leur pertinence. Ils devraient être remplis avec soin au moment de l'enquête pour éviter les ratures qui mènent à la confusion, lors des exploitations des données.

Les nom et adresse de l'enquêté sont notés dans le questionnaire, afin de lui remettre ultérieurement les résultats des examens de son prélèvement s'il le désire. Ce suivi est assuré par le Médecin Chef du SSD de la localité qui a participé à l'enquête.

Il se chargera aussi de conseiller les sujets enquêtés sur les mesures à prendre, selon les résultats de leurs analyses.

Dans le questionnaire :

- une personne est dite mariée si elle est unie avec une personne du sexe opposé par le mariage civil, le mariage traditionnel ou le concubinage.
- une personne non mariée peut être un célibataire, un veuf ou un divorcé.
- une profession dont les activités sont à risque comprend : les personnels de santé, les personnels des institutions pour handicapés mentaux, les militaires, les cuisiniers, les routiers, les guides touristiques, les professionnels du sexe.
- le niveau socio-économique est reflété par :
  - ✓ le nombre de personnes par chambre à coucher : plus le ménage est pauvre, moins il dispose d'assez d'espace pour abriter ses membres (58).
  - ✓ la principale source d'approvisionnement en eau du ménage : l'eau est considérée comme potable lorsqu'elle provient de : eau de robinet, borne fontaine publique, puits protégé ou source protégée, eau en bouteille et captage des eaux de pluie. L'eau de puits ou de source non protégés, ainsi que l'eau des rivières, lac et ruisseau ne sont pas considérés comme potable (58).
  - ✓ l'utilisation des moyens sanitaires d'évacuation des excréments : un ménage utilise ces moyens s'il dispose de l'un des types de toilette suivants : fosse septique, latrines avec dalle, latrines traditionnelles. Les fosses improvisées ou perdues, la pratique du jangoany (espace dans la ville où la population fait ses besoins) et tout à l'égout ne sont pas considérés comme des moyens sanitaires d'évacuation des excréments (58).

Les questionnaires, une fois remplis, feront toujours l'objet d'une vérification rigoureuse.

L'étude du coût/efficacité fait ressortir certains points :

- ✓ pour éviter la lyse des cellules qui pourrait éventuellement gêner les analyses rendant les prélèvements inexploitable, il est indispensable de respecter la chaîne du froid, ce qui nécessite beaucoup de matériels coûteux, mais la qualité des résultats en dépend.
- ✓ par souci d'obtenir des résultats fiables en réduisant au minimum les risques d'erreur, une seule équipe assure l'enquête avec plus d'efficacité. Deux enquêteurs suffisent puisqu'il n'y a qu'une seule grappe dans chaque commune. De cette manière, le risque de chevauchement est réduit mais le temps de la réalisation du travail est beaucoup plus long.
- ✓ au cours de l'enquête, il pourrait y avoir des localités qui n'auraient pas rempli leur quota à cause du nombre insuffisant de sujets à enquêter, ce qui pourrait induire au risque d'erreur.

Le choix de la période de l'enquête est donc très important pour inclure le maximum de personnes susceptibles d'être enquêtés, à titre d'exemple, il faut éviter les moments où les habitants ruraux sont occupés par les travaux des champs.

Après l'enquête, les échantillons seront acheminés vers le laboratoire d'analyse. L'Institut Pasteur de Madagascar a été choisi pour sa longue expérience en matière d'exploitation de prélèvements à l'échelle nationale. Les analyses sont onéreuses mais les tests utilisés sont sensibles et spécifiques.

Les questionnaires seront complétés par les résultats des sérologies.

Une fois les informations collectées, les données seront analysées, après vérification des fiches, sur le logiciel Epi-Info 6.

La présentation de l'échantillon montrera le nombre exact de sujets enquêtés, leurs caractéristiques (âge, sexe, ethnie, statut marital, profession, niveau d'instruction, niveau socio-économique). La séroprévalence des hépatites A, B et C sera étudiée selon les variables définies.

Les données sur l'épidémiologie de ces infections dans notre pays seront ainsi actualisées afin de déterminer pour la population des 15 ans et plus :

- les facteurs de risque les plus fréquents
- les principaux modes de contamination

- l'âge préférentiel de ces infections
- les groupes à risque
- les sujets à dépister
- les sujets à vacciner

Les mesures de prévention les mieux adaptées à la situation de Madagascar seront dictées par la suite.

A la fin du projet,

- le coordonnateur soumettra le rapport final aux partenaires financiers et au Ministère de la Santé.
- tous les matériels utilisés seront offerts, à titre de don, au Ministère de la tutelle.

Dans toute la réalisation de cette étude, il est indispensable de bien respecter les modalités de l'enquête, ainsi, la fiabilité des résultats dépend essentiellement de la performance des enquêteurs.

Une enquête sur les femmes enceintes et les nouveau-nés serait aussi souhaitable pour évaluer l'importance de la transmission verticale.

Etant donné l'importance et la priorité d'une telle étude sur les plans épidémiologique et socio-économique, sa réalisation nécessite l'assistance financière des bailleurs de fonds à travers le gouvernement, en l'occurrence Le Ministère de la Santé, ou par le biais du Système des Nations Unies œuvrant dans le domaine de la santé.

## CONCLUSION

C'est une méthodologie en vue d'une enquête à l'échelon national, basée sur un échantillon représentatif de la population, dans le but de déterminer la prévalence des infections par VHA, VHB, VHC ainsi que les facteurs de risques y associés.

Il s'agit d'une enquête épidémiologique transversale par sondage et par examens individuels, sur un échantillon de la population âgée de 15 ans et plus, estimé à 1560, réparti en 30 grappes de 52 personnes.. Les données recueillies seront analysées sur le logiciel Epi Info 6.04. La technique immunoenzymatique sera utilisée pour les tests sérologiques à la recherche des Ac VHA, Ac VHC, Ag HBs, Ac HBs et Ac HBc.

Les résultats permettront d'actualiser et d'enrichir les données sur ces infections dans notre pays afin de pouvoir déterminer les mesures spécifiques à prendre, pour être à même de les prévenir et de les maîtriser.

Le coût des analyses sont onéreuses et le respect de la chaîne du froid nécessite des matériels coûteux mais la qualité des résultats en dépendent.

Une bonne préparation du terrain avant l'enquête et le choix de la période de sa réalisation permettent d'optimiser les résultats escomptés.

La fiabilité des résultats dépend essentiellement de la performance des enquêteurs.

Une enquête sur les femmes enceintes et les nouveau-nés serait aussi souhaitable pour évaluer l'importance de la transmission verticale.

Devant l'importance d'une telle étude, nous suggérons sa réalisation dans les meilleurs délais.



## **ANNEXE**

## DETERMINATION DES LIEUX DES GRAPPES

. Intervalle d'échantillonnage (IC)  $PN/30 =$

407.560

. Chiffre au hasard (CH) = 84.737

**Détermination des lieux des grappes :**

**Lieu où le nombre de population « Cumulé » est supérieur ou égal à G1, G2, G3.....G30**

G1 =	CH		84737
G2 =	CH + IC =	$84737 + 407560 =$	492297
G3 =	CH + 2IC	$84737 + 2 \times 407560 =$	899857
G4 =	CH + 3IC	$84737 + 3 \times 407560 =$	1307417
G5 =	CH + 4IC	$84737 + 4 \times 407560 =$	1714977
G6 =	CH + 5IC	$84737 + 5 \times 407560 =$	2122537
G7 =	CH + 6IC	$84737 + 6 \times 407560 =$	2530097
G8 =	CH + 7IC	$84737 + 7 \times 407560 =$	2937657
G9 =	CH + 8IC	$84737 + 8 \times 407560 =$	3345217
G10 =	CH + 9IC	$84737 + 9 \times 407560 =$	3752777
G11 =	CH + 10IC	$84737 + 10 \times 407560 =$	4160337
G12 =	CH + 11IC	$84737 + 11 \times 407560 =$	4567897
G13 =	CH + 12IC	$84737 + 12 \times 407560 =$	4975457
G14 =	CH + 13IC	$84737 + 13 \times 407560 =$	5383017
G15 =	CH + 14IC	$84737 + 14 \times 407560 =$	5790577
G16 =	CH + 15IC	$84737 + 15 \times 407560 =$	6198137
G17 =	CH + 16IC	$84737 + 16 \times 407560 =$	6605697
G18 =	CH + 17IC	$84737 + 17 \times 407560 =$	7013257
G19 =	CH + 18IC	$84737 + 18 \times 407560 =$	7420817
G20 =	CH + 19IC	$84737 + 19 \times 407560 =$	7828377
G21 =	CH + 20IC	$84737 + 20 \times 407560 =$	8235937
G22 =	CH + 21IC	$84737 + 21 \times 407560 =$	8643497
G23 =	CH + 22IC	$84737 + 22 \times 407560 =$	9051057
G24 =	CH + 23IC	$84737 + 23 \times 407560 =$	9458617
G25 =	CH + 24IC	$84737 + 24 \times 407560 =$	9866177
G26 =	CH + 25IC	$84737 + 25 \times 407560 =$	10273737
G27 =	CH + 26IC	$84737 + 26 \times 407560 =$	10681297
G28 =	CH + 27IC	$84737 + 27 \times 407560 =$	11088857
G29 =	CH + 28IC	$84737 + 28 \times 407560 =$	11496417

$$G30 = CH + 29IC$$

$$84737 + 29 \times 407560 =$$

$$11903977$$

**Lieux des grappes et nombre de population de 15 ans et plus par province (NbP)**

	G	Commune	Sous-Préfecture	Province	NbP
r					
a					
p					
p					
e					
1		Kianjandrakefina	Ambositra	Fianarantsoa	<b>1.560.784</b>
2		Ambatofinandrahana	Ambatofinandrahana		
3		Mananjary	Mananjary		
4		Ranoroahimahatsinjo	Fianarantsoa II		
5		Ambohinamboarina	Ambohimahasoa		
6		Ikongo	Ikongo		
7		Manakara	Manakara		
8		Iabarotra	Betroka	Toliary	<b>974.364</b>
9		Betioky	Betioky		
10		Ankilizato	Mahabo		
11		Sakaraha	Sakaraha		
12		Ambatondrazaka	Ambatondrazaka	Toamasina	1.097.539
13		Ambohijanahary	Amparafaravola		
14		Morarano	Toamasina I		
15		Ambinanidilana	Mahanoro		
16		Ambalavolo	Vatomandry		

17	Antsenakely Andraikiba	Antsirabe I	Antananarivo	<b>1.931.365</b>
18	Firavahana	Fenoarivo Centre		
19	Bemahatazana	Tsiroanomandidy		
20	Mahaiza	Betafo		
21	Ampitatafika	Antanifotsy		
22	Antananarivo III	Antananarivo Renivohitra		
23	Antananarivo II	Antananarivo Renivohitra		
24	Alakamisy	Antsirabe II		
25	Antanetikely	Antananarivo Atsimo	Mahajanga	<b>704.384</b>
26	Tambohorano	Maintirano		
27	Mahajamba Usine	Mahajanga II		
28	Bealanana	Bealanana	<i>Antsiranana</i>	<b>518.631</b>
29	Ampañefena	Vohimarina (Vohémar)		
30	Ambilobe	Ambilobe		

## BIBLIOGRAPHIE

1. Buisson Y et coll. L'eau et les hépatites virales. Bull Soc Path Ex. 1993; 86: 479-483.
2. Cadranel JF, Caron C, Collot G, Van Batten C, Dumochel P. Hépatite B: Epidémiologie, histoire naturelle, biologie, surveillance du traitement. Path Biol. 1999; 47: 918-922.
3. Erlinger S. Vaccination contre l'hépatite B :Beaucoup plus d'avantages que d'inconvénients. La Presse Médicale. 1997; 26: 60-61.
4. Poynard T. Le coût du VHC. Impact Médecin. 2000; 489: 10.
5. Pol S, Fontaine H. Hépatites virales. Encyclopédie Médico-Chirurgicale. 1998; 8-065-F.10: 1-21.
6. **Raherivololona FM. Etude des séroprévalences de l'hépatite B et de la syphilis chez les donneurs de sang à Antananarivo en 1998. Thèse Médecine Antananarivo. 1999; N° 5030.**
7. Rajhonson RC. Etude de la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C chez les donneurs de sang à Antananarivo en 1998. Thèse Médecine Antananarivo. 1999; N° 5032.
8. Boisier P, Rabarijaona L, Piollet M, Roux JF, Zeller HG. Hépatitis B virus infection in general population in Madagascar : evidence for different epidemiological patterns in urban and in rural areas. Epidemiol Infect. 1996; 117: 133-137.
9. Rajaonarivony V. Hépatite virale B: Evaluation de sa séroprévalence dans la ville de Mahajanga. Juillet 1999. Thèse Médecine. Antananarivo. 2000; N°5468.

10. Degos F. Hépatite A : Le virus, l'épidémiologie. *Impact Médecin*. 1994; 244: 4-5.
11. Janot C et coll. Diagnostic biologique des hépatites virales. *Le Concours Médical* Novembre. 2000; 122: 2692.
12. **Delarocque-Astaneau E, Valenciano M, Dariosecq JM, Rousselle C, Bouvet E, Laporte A. Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2001; 44: 207-209.**
13. **Roche C. Hépatite A, Pourquoi vacciner ? *Impact Médecin*. 1998; 445: 20.**
14. Bader TF. Hepatitis A vaccine : Who Should Use It ? *Infection in Medicine*. 1997; 196: 802-805.
15. Marlet G, Morillon M, Desbonne JM, Louis FJ. Hépatite virale A: Quand une épidémiologie mouvante implique une prophylaxie adaptée. *Cahiers Santé*. 1998; 8: 113-117.
16. Reinert P. Vaccins contre l'hépatite A. *Hépatogastro Montrouge*. 2001; 85: 351-354.
17. **Allemand H, Miguet JP. Epidémiologie de l'hépatite à virus A. *MDN*. 1983; 26: 51-57.**
18. **Degos F. Prévention et vaccination contre l'hépatite A. *Impact Médecin*. 1994; 244: 5-7.**
19. Abraham B, Baine Y, De-Clercq N, Tordeur E, Gérard PP, Manouvriez PL, Parenti DL. Magnitude and quality of antibody response to a combination hepatitis A and hepatitis B vaccine. *Antiviral research*. 2002; 53: 63-73.

- 20. Bond WE, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet March. 1981; 7.**
21. Andriantoanina JS. Etude de la prévalence de l'antigène de surface de l'hépatite virale B dans la région Tananarivienne sur un échantillon de 430 individus. Thèse Médecine. Antananarivo. 1988; N°1545.
22. Vildé JL. Transmission du VIH et du VHB par la salive. Le Concours Medical Novembre. 2000; 122: 2692.
23. Candan F, Alagozlu H, Poyraz O, Sumer H. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in barbers in the Sivas region of Turkey. Occupational Medecine Oxford. 2002; 52: 31-34.
24. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet. 1989; 889-893.
25. Messer J. Hépatite B et grossesse. Nouv Dermatol. 1999; 9: 500-501.
26. Soulie JC. Infection précoce par le virus de l'hépatite B. La transmission du VHB est ses conséquences. Concours Med. 1992; 114: 656-659.
- 27. Eveillard M, Daroukh A, Desjardins P, Legrand S, Odzo-Gakala M, Bourlioux P. Séroprévalence des virus des hépatites B et C en milieu institutionnel psychiatrique. Path Biol. 1999; 47: 508-516.**
28. Breitenfeldt MK, Rasenack J, Berthold H, Olschewski M, Schroff J, Strey C, Grotz WH. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. Clinical transplantation. 2002; 16: 130-136.
29. Richard V. Epidémiologie des hépatites C dans le monde. Med Trop. 1996; 56: 394.

30. Hall AJ. Viral hepatitis: control, seroepidemiology and surveillance. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1996; 90: 1-2.

**31. OMS Genève. Relevé Epidémiologique Hebdomadaire. 1997; 72: 341-343.**

32. Desenclos JC. Epidémiologie de l'hépatite C. La Revue du Praticien. 2000; 50:1066-1077.

33. Luminet B, Guyonnet JP. Sécurité sanitaire, tatouage et piercing, des pratiques professionnelles à risques. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2002; 4:15-17.

34. Dhumeaux D. Les facteurs de risque de l'hépatite C. Impact Médecin. 2000; 489: 5.

35. Pawlotsky JM. Nouveautés dans le diagnostic et la prise en charge des infections par le virus de l'hépatite C. Supplément Revue Française des Laboratoires. 1999; 318: 1-4.

36. Marcellin P et coll. Conférence Internationale de Consensus sur l'hépatite C. Le Concours Médical. 2000; 122: 177-181.

37. Zeller H, Rabarijaona L, Rakoto Andrianarivelo M, Boisier P. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C en population générale à Madagascar. Bull Soc Path Ex. 1997; 90: 3-5.

38. Debonne JM, Nicand E, Boutin JP, Carre D, Buisson Y. L'hépatite C sous les tropiques. Med Tropic. 1999; 59: 508-516.

39. Roudot-Thoraval F. Prévalence de l'hépatite C: principales données chiffrées. Impact Medecin. 2000; 489: 2-4.



40. Pol S. Hépatite C : du diagnostic au traitement. Impact Médecin. 2000 ; 489: 11-13.
- 41. Pawlotsky JM. Conduite à tenir devant une sérologie d'hépatite C positive. Revue Française des Laboratoires. 1999; 312: 144-150.**
42. Goudeau A, Dubois F. Diagnostic et surveillance biologiques des infections par le virus de l'hépatite C. La Revue du Praticien. 2000; 50: 1071-1076.
43. Loustaud-Ratti V, Lunel F. Manifestations extrahépatiques des infections par le virus de l'hépatite C. La Revue du Praticien. 2000; 50: 1089-1093.
44. Pol S, Zylberberg H. Formes cliniques et évolution de l'hépatite C. La Revue du Praticien. 2000; 50: 1083-1087.
45. Trinchet JC. Cirrhoses liées au virus de l'hépatite C. La Revue du Praticien. 2000; 50: 1095-1099.
46. Poynard T. Les bénéfices de la bithérapie. Impact Medecin. 2000 ; 489: 14.
47. Jacobs RJ, Koff RS, Meyerhoff AS. The cost-effectiveness of vaccinating chronic hepatitis C patients against hepatitis A. The American journal of gastroenterology. 2002; 97: 427-434.
48. Rumeau-Rouquette C, Blondel B, Keminski M, Breart G. Epidémiologie: Méthodes et pratiques. Paris Flammarions. Médecine Sciences. 1994. 312p.
49. Schwartz D. Statistique en médecine et en biologie: exercices corrigés et commentés. 1994.
50. Ministère de la Santé / Secrétariat Général / Direction des Etudes et de la Planification. Annuaire des Statistiques du Secteur Santé de Madagascar. 1999.

51. Morvan JM et coll. Marqueurs sérologiques des hépatites A, B et C à Madagascar. Première enquête en zone rurale. Bull Soc Path Ex. 1994; 87: 138-143.
52. Roblin X, Gaüzère BA, Paganin F. Prévalence de l'AgHBs dans les îles de l'Océan Indien. Bull Soc Path Ex. 1998; 91: 44.
53. Deparis X, Louis FJ, Rey P, Merlin M. Que sait-on de la prévalence de l'hépatite virale C en Afrique? Med Trop. 1996; 56: 117-121.
54. INSTAT.RGPH. Vol 1. Tableaux statistiques, Tome VII – Madagascar. 1996. 314p.
55. Thierfelder W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in German population. Results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. European journal of epidemiology. 2001; 17: 429-435.
56. Michault A, Faulques B, Sevadjan B, Troalen D, Marais A, Barau G. Prévalence des marqueurs des virus des hépatites A, B, C à La Réunion (Hôpital Sud et prison de Saint-Pierre). Bull Soc Path Ex. 2000; 93: 34-40.
57. Ministère de la Jeunesse, FNUAP. Enquêtes C.A.P sur la Santé de la Reproduction des Adolescents. Rapport 1999; 70-71.
58. Direction de la Démographie et des Statistiques Sociales, INSTAT, UNICEF. Ménage - Habitat - Eau et Assainissement. Enquête à Indicateur Multiple, Madagascar. 2000.

## VELIRANO

« Eto anatrehan'i ZANAHARY, eto anoloan'ireo Mpampianatra ahy sy ireo mpiara-mianatra tamiko eto amin'ity toeram-pampianarana ity ary eto anoloan'ny sarin'i HYPPOCRATE.

Dia manome toky sy mianiana aho fa hanaja lalandava ny fitsipika hitandrovana ny voninahitra sy ny fahamarinana eo am-panatontosana ny raharham-pitsaboana.

Hotsaboiko maimaim-poana ireo ory ary tsy hitaky saran'asa mihoatra noho ny rariny aho, tsy hiray tetika maizina na oviana na oviana ary na amin'iza na amin'iza aho mba hahazoana mizara aminy ny karama mety ho azo.

Raha tafiditra an-tranon'olona aho dia tsy hahita izay zava-miseho ao ny masoko , ka ho tanako ho ahy samirery ireo tsiambaratelo haboraka amiko ary ny asako tsy avelako hatao fitaovana hanatontosana zavatra mamoaafady na hanamoràna famitan-keloka.

Tsy ekeko ho efitra hanelanelana ny adidiko amin'ny olona tsaboiko ny anton-javatra ara-pinoana, ara-pirazanana, ara-pirenena, ara-pirehana ary ara-tsaranga.

Hajaiko tanteraka ny ain'olombelona na dia vao notorontoronina aza, ary tsy hahazo mampiasa ny fahalalako ho enti-manohitra ny lalàn'ny maha olona aho na dia vozonana aza .

Manaja sy mankasitraka ireo Mpampianatra ahy aho, ka hampita amin'ny taranany ny fahaizana noraisiko tamin'izy ireo.

Ho toavin'ny mpiara-belona amiko anie aho raha mahatanteraka ny velirano nataoko.

Ho rakotra henatra sy ho rabirabian'ireo Mpitsabo namako kosa anie aho raha mivadika amin'izany. »

**PERMIS D'IMPRIMER**

**LU ET APPROUVE**

**Le Président de thèse**

Signé : Professeur RAJAONA Hyacinthe

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Le Doyen de la Faculté de Médecine d 'Antananarivo

Signé : Professeur RAJAONARIVELO Paul

Name : ANDRIAMAHADIMANANA Domoina Sarah

Title of thesis : **METHODOLOGY FOR A SEROPREVALENCE SURVEY OF  
HEPATITIS A, B AND C IN MADAGASCAR**

## **SUMMARY**

Classification: Public Health                      Number of pages : 84                      Number of diagram : 0

Number of figures : 7                      Number of pictures : 0                      Number of tables : 19

Number of annex : 3                      Number of references : 58

Subject: Viral hepatitis A, B and C are widely spread throughout the world and are a major public health. In Madagascar, few surveys have been carried out on these infections, only within some areas and among critical groups.

Purposes: Our survey is suggesting an appropriate methodology to find out seroprevalence of these infections within the whole country in order to evaluate their width and to consider fighting and preventing strategies on the national level.

Methodological approach: It is a transversal epidemiological inquiry by poll and by individual examinations, on a population sample of 15 years old and more, estimated at 1560, shared out in 30 clusters of 52 persons. The collected data will be analysed on the Epi Info 6.04 program. The immunoenzymological technique will be used to detect HAV antibodies, HCV antibodies, HBs antigen, HBs antibodies and HBc antibodies.

Results: Balance between the cluster's assessment and population density within each province as well as its representativity is proved. The sample output will indicate the exact number of inquired persons, their characteristics, their serological profiles regarding the HAV, HBV and HCV, the frequency of these infections within the surveyed population, the most frequent risk factor. The i precision will be then recalculated in order to know its real value and thus to re-estimate the g cluster effect.

The respect of inquiring modality requires the inquisitors ability. The laboratory analysis is expensive but reliable.

Considering the importance and the priority of such epidemiological survey, we are suggesting that the soon it will be achieved, the better it will be.

Keywords : hepatitis A – hepatitis B – hepatitis C – seroprevalence – methodology- Madagascar.

<u>Director of the thesis</u> :	Professor RAJAONA Hyacinthe
<u>Rapporteur</u> :	Doctor RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana
<u>Address of the author</u>	Lot IVX 58 Ankazomanga Antananarivo 101

## RESUME

Nom et Prénoms : ANDRIAMAHADIMANANA Domoina Sarah

Titre de la thèse : METHODOLOGIE POUR UNE ETUDE DE LA SEROPREVALENCE

DES HEPATITES VIRALES A, B ET C A MADAGASCAR Rubrique : Santé

Publique

Nombre de pages : 84

Nombre de tableaux :

19

Nombre de figures : 7

Nombre de schémas : 0

Nombre de photos :

0

Nombre d'annexes : 3 Nombre de Références Bibliographiques : 58

Propos : Les hépatites virales A, B et C sont largement répandues dans le monde et posent un problème majeur de santé publique. A Madagascar, les rares études effectuées sur ces infections ont été seulement conduites dans quelques régions et chez des groupes cibles.

Objectifs : Notre étude propose une méthodologie adéquate pour connaître la séroprévalence de ces infections dans l'ensemble du pays, afin d'évaluer leur ampleur et d'envisager des stratégies de lutte et de prévention à l'échelle nationale.

Approche méthodologique : C'est une enquête épidémiologique transversale par sondage et par examens individuels, sur un échantillon de la population âgée de 15 ans et plus, estimé à 1560, réparti en 30 grappes de 52 personnes. Les données recueillies seront analysées sur le logiciel Epi Info 6.04. La technique immunoenzymatique sera utilisée pour les tests sérologiques.

Résultats : La répartition des grappes est proportionnelle à la densité de la population dans chaque province et la représentativité de l'échantillon a été démontrée. La présentation de l'échantillon indiquera le nombre exact de sujets enquêtés, leurs caractéristiques, leurs profils sérologiques vis-à-vis des VHA, VHB et VHC, la fréquence de ces infections dans la population d'étude et les facteurs de risques les plus fréquents. La précision i sera alors recalculée pour connaître sa valeur réelle ainsi que l'effet de grappe g qui sera réestimé.

Le respect des modalités de l'enquête exige la performance des enquêteurs. Les analyses de laboratoire sont onéreuses mais fiables.

Etant donné l'importance et la priorité d'une telle étude sur le plan épidémiologique, nous suggérons sa réalisation dans les meilleurs délais.

Mots-clés : hépatite A – hépatite B – hépatite C – séroprévalence – méthodologie- Madagascar Directeur de thèse : Professeur

RAJAONA Hyacinthe Régis Rapporteur :

Docteur RAMANAMPAMONJY Rado Manitrana Adresse de l'auteur :

**Lot IVX 58 Ankazomanga Antananarivo 101**