

ACTUALITES SUR LA PESTE A MADAGASCAR

S. CHANTEAU, L. RAHALISON, J-M. DUPLANTIER, B. RASOAMANANA, M. RATSITORAHINA, J.A. DROMIGNY, S. LAVENTURE, J-B. DUCHEMIN, P. BOISIER, D. RABESON, J. ROUX

RESUME • Après avoir été contrôlée efficacement pendant une trentaine d'années, la peste a donné les premiers signes de sa réémergence à Madagascar en 1978 avec la réapparition de cas humains à Antananarivo, puis à Mahajanga lors de l'épidémie de 1991 après plus d'un demi-siècle de silence. En 1997, ce sont 459 cas confirmés ou probables qui ont été notifiés, au lieu de 150 à 250 cas annuels au cours des dernières années. Cette recrudescence apparente doit être relativisée au vu d'un ensemble de progrès réalisés dans le programme national de lutte, tels que la meilleure déclaration des cas suspects et la meilleure performance du diagnostic bactériologique. Les recherches récentes ont abouti à de nouveaux outils performants de diagnostic immunologique (détection d'anticorps et d'antigène F1) qui permettent d'une part une meilleure surveillance de la peste humaine et animale, et d'autre part la reprise des recherches sur le cycle épidémiologique dans le contexte environnemental actuel. La capacité vectrice de plusieurs puces endémiques et le rôle comme réservoir de bacilles du rat *Rattus norvegicus* et de la musaraigne *Suncus murinus* sont actuellement étudiés. Une analyse génétique des souches de 1936 à 1996 a montré l'émergence de 3 nouveaux ribotypes de *Yersinia pestis* depuis 1982, dans la zone la plus active de peste du pays. Une souche multirésistante aux principaux antibiotiques recommandés dans le traitement de la peste a été isolée en 1995. La peste, problème prioritaire à Madagascar, reste une menace pour le reste du monde.

MOTS-CLES • Peste - Epidémiologie - Diagnostic - Ribotypes - Résistance - *Yersinia pestis*.

UPDATE ON BUBONIC PLAGUE IN MADAGASCAR

ABSTRACT • After a thirty year period of successful control, bubonic plague showed the first signs of return in Madagascar where a fatal outbreak occurred in Antananarivo in 1978. A second outbreak was observed in Mahajanga in 1991 after more than a half century. In 1997, 459 confirmed or presumptive cases were reported, as compared to 150 to 250 cases during the last years. However the actual extent of this recrudescence must be placed in the perspective of a more efficient control program that has led to better reporting of suspected cases and availability of more accurate diagnostic techniques. Recent research has led to the development of highly effective immunological diagnostic tools (detection of antibodies and F1 antigen) allowing not only better surveillance of the disease in man and animals but also renewed study of the epidemiological cycle in the current environment. In this regard the capacity of several endemic fleas as vectors and the role of the rat *Rattus norvegicus* and the musk shrew *Suncus murinus* are currently under investigation. Genetic study of strains collected from 1936 to 1996 has demonstrated the appearance of 3 new ribotypes of *Yersinia pestis* since 1982 in the zones of strongest plague activity in Madagascar. A strain showing multiresistance to standard therapeutic antibiotic agents was isolated in 1995. Bubonic plague is a priority health problem in Madagascar but remains a major concern for the rest of the world.

KEY WORDS • Plague - Epidemiology - Diagnosis - Ribotypes - Resistance - *Yersinia pestis*.

Med. Trop. • 1998 • 58 • 25S-31S

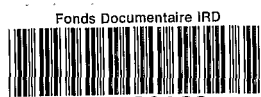
• Travail de l'Unité Peste/Tuberculose (S.C., Scientifique, Chef de l'Unité ; L.R., Scientifique ; J.A.D., Pharmacien), de l'Unité d'Epidémiologie (M.R., Médecin ; P.B., Médecin, Chef de l'Unité) , de l'Unité d'Entomologie Médicale (S.L., Médecin ; J-B.D., Médecin, Chef de l'Unité) de l'Institut Pasteur de Madagascar, (J.R., Professeur Agrégé du SSA, Directeur) du Programme RAMSE-Orstom (J-M.D., Scientifique, Chef de l'Unité Rongeur) et du Programme National de Lutte contre la Peste (B.R., Médecin, Chef du Laboratoire Central Peste ; D.R., Médecin, Directeur de la Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles) du Ministère de la Santé, Antananarivo, Madagascar.

• Correspondance : S. CHANTEAU, Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274, Antananarivo, Madagascar. Fax 261 20 22 415 34 • e-mail : chantreau@pasteurmg •

La peste, maladie des rongeurs transmise par leurs puces, est due au développement dans l'organisme d'une entérobactérie Gram négative *Yersinia pestis*. L'homme pendant longtemps considéré comme la principale cible, n'en est en fait qu'une victime occasionnelle. Maladie que l'on croyait en voie d'éradication, sa réémergence actuelle à Madagascar (et dans le monde) la place au premier plan des préoccupations de santé publique (1-3).

Fonds Documentaire IRD

Cote : Bx 26083 Ex : unique



010026083

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

La situation de la peste dans l'ensemble de Madagascar.

Lors de son introduction à Madagascar en 1898 (4, 5), la peste a d'abord donné lieu à quelques épidémies portuaires, avant d'atteindre en 1921 les Hautes Terres où elle a trouvé les conditions favorables à son endémisation (6, 7). Après les épidémies meurtrières des années 20-30, les actions conjuguées de vaccination massive des populations par le vaccin EV (8), les efforts d'urbanisation et d'assainissement des villes et des villages, le traitement des malades et de leurs sujets contacts par les sulfamides et la streptomycine (9, 10), et enfin les campagnes de désinsectisation par le DDT ont permis de réduire notablement l'endémie puis de la maintenir à un niveau inférieur à 50 cas par an, pendant près de 30 ans (11, 12). Les prémices de sa réémergence remontent à 1978, date à laquelle des cas autochtones de peste sont réapparus dans la capitale après 28 ans de silence apparent (13). Depuis, l'augmentation sans cesse croissante du nombre de cas déclarés dans le pays a confirmé cette recrudescence (2, 14). Enfin, son retour brutal dans le port de Mahajanga en 1991 alors qu'aucun cas n'avait été notifié depuis 1928, et son endémisation depuis 1995 montrent que la peste est toujours une maladie d'actualité à Madagascar (15, 16). De par les épidémies qu'elle peut provoquer et son extension (ou réactivation) toujours possible dans des zones indemnes, la

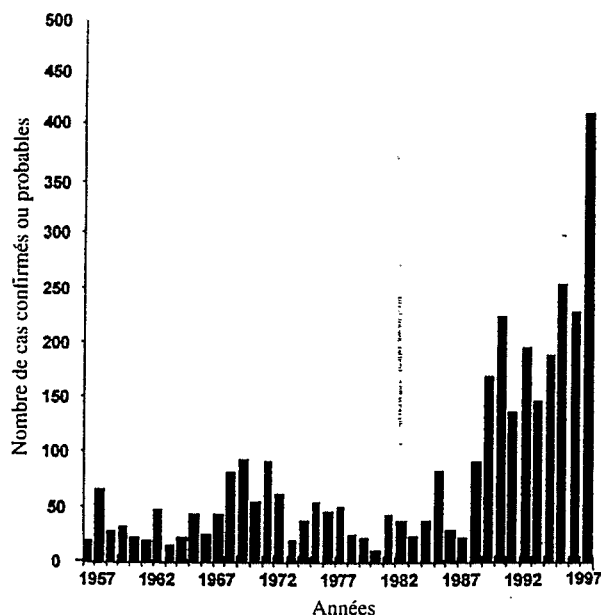


Figure 1 - Situation de la peste humaine à Madagascar. Les cas confirmés sont ceux pour lesquels *Yersinia pestis* a été isolé; les cas probables sont ceux positifs à la microscopie mais négatifs à la culture. Les cas confirmés et probables sont ceux notifiés à l'Organisation Mondiale de la Santé.

peste est aujourd'hui considérée par le Ministère de la Santé comme une maladie prioritaire à prendre en compte dans sa politique nationale de santé.

A l'exception de Mahajanga, les cas humains de peste se répartissent sur l'ensemble des hauts plateaux du Centre et du Nord de l'île, au dessus de 800 m d'altitude. La saison de transmission humaine s'étale d'Octobre à fin Mars sur les hautes terres (période plus chaude et humide), tandis qu'à Mahajanga elle se situe de Juillet à fin Novembre (période plus fraîche et sèche sur la côte Nord-Ouest).

Maladie à déclaration obligatoire, on note depuis 1995 une augmentation significative des cas suspects notifiés (1 312 en 1995, 1 611 en 1996 et 2 863 en 1997) accompagnée d'une augmentation du nombre des cas biologiquement confirmés ou probables (Fig. 1). De 130 à 200 cas confirmés ou probables entre 1989 et 1994 (2), ce sont 252 cas en 1995, 229 cas en 1996 et 459 cas en 1997 qui ont été enregistrés (3). La peste est endémique dans 5 provinces (Antananarivo, Fianarantsoa, Mahajanga, Antsiranana, Toamasina), soit 36 districts sanitaires parmi lesquels environ 25 sont annuellement atteints. Cette recrudescence apparente doit cependant être relativisée par le fait que depuis 2 à 3 ans, d'importants efforts ont été consentis pour une meilleure formation du corps médical à la déclaration des cas suspects, une meilleure sensibilisation des populations à l'accès aux soins gratuits de la peste, une amélioration du système de transport des prélèvements et une augmentation des capacités de diagnostic bactériologique au laboratoire central. Par contre, tout cet ensemble contribue à un suivi épidémiologique satisfaisant de la peste à Madagascar.

La forme bubonique de la maladie représente près de 95 % des malades et le taux de létalité moyen brut, sans tenir compte des cas non notifiés et non traités, est d'environ 20 % (sur 2 025 cas confirmés ou probables). Il y a un déséquilibre dans le sexe ratio homme/femmes (1,3 : 1) et la tranche d'âge des jeunes de 5 à 14 ans est significativement sur-représentée par rapport à la population générale (2).

Les cas sporadiques de peste dans la capitale Antananarivo.

A Antananarivo (Fig. 2), on assiste depuis 2 ans à une forte augmentation des cas suspects (de 50 à 100 cas annuels jusqu'en 95, il y eût plus de 300 cas en 97) mais sans augmentation significative des cas confirmés ou probables. Ces derniers (15 à 25 cas sporadiques annuels) se répartissent dans une vingtaine de quartiers parmi les plus défavorisés de la ville, inondables pendant la saison pesteuse humaine (17).

D'année en année, le surmulot *Rattus norvegicus* est devenu largement majoritaire sinon exclusif à Antananarivo (88 à 100 % selon des quartiers) en supplantant le rat noir *Rattus rattus* considéré jusque là comme seul réservoir de peste à Madagascar, et encore dans les foyers ruraux. La surveillance de la peste murine a été instaurée dans la capitale depuis 1995, par piégeage mensuel des rongeurs vivants, détermination de l'index puliciden (*Xenopsylla cheopis*) et

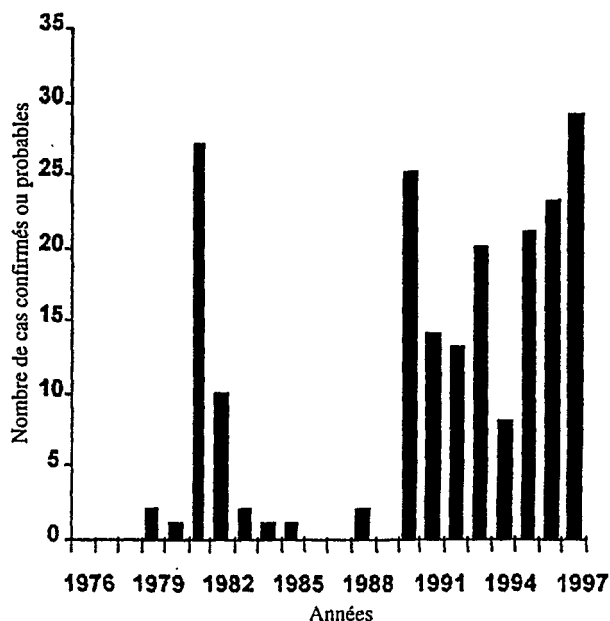


Figure 2 - Situation de la peste humaine dans la ville d'Antananarivo.

Les cas confirmés sont ceux pour lesquels *Yersinia pestis* a été isolé; les cas probables sont ceux positifs à la microscopie mais négatifs à la culture. Les cas confirmés et probables sont ceux notifiés à l'Organisation Mondiale de la Santé.

analyse bactériologique et sérologique des rongeurs. Une étude dans 9 quartiers à risque a montré chez les rongeurs capturés y compris *Rattus norvegicus*, d'une part une séro-prévalence annuelle moyenne en anticorps anti-F1 variant de 6 à 79 % selon le quartier, et d'autre part un pourcentage annuel moyen des animaux porteurs de *Yersinia pestis* variant de 0 à 10 %. L'index pulicidien moyen est de 4 puces/rat avec des pics mensuels de 8 puces/rat pendant la saison pesteuse d'octobre à mars. Des lots de puces sont trouvés infectés surtout avant et pendant la saison de transmission. Ces chiffres sont le témoignage d'une circulation très importante du bacille de la peste dans les populations de rats. La surpopulation et la dégradation des conditions générales d'hygiène et d'environnement dans ces quartiers contribuent à créer à Antananarivo une situation potentiellement explosive. Ce risque est aggravé par l'augmentation de la résistance des puces vectrices aux insecticides, et en particulier à la delta-

méthrine recommandée par le programme de lutte (18, 19). Des tests sont en cours avec d'autres familles d'insecticides afin de proposer au programme de lutte une alternance possible de produits.

Les épidémies de peste à Mahajanga.

La peste s'était manifestée pour la première fois à Mahajanga sous la forme de 2 épidémies en 1902 et 1907 (20). Après quelques bouffées plus limitées entre 1924 et 1928, elle n'avait plus jamais fait parler d'elle jusqu'en juillet 1991 où elle réémergea sous forme d'une épidémie sévère (41 cas confirmés ou probables). Depuis, elle semble s'y être installée durablement puisque des épidémies se reproduisent annuellement depuis 1995, de juillet à Novembre (16, 21). En 3 ans (1995 à 1997), ce sont 280 cas confirmés ou probables qui ont été recensés (Tableau I). A partir des quartiers peuplés et insalubres du sud de la ville, la peste semble se propager lentement depuis 1997, vers les zones périurbaines à l'hygiène sensiblement moins déplorable.

LE DIAGNOSTIC

La peste se manifeste sous deux formes cliniques principales selon le mode de contamination. La peste bubonique faisant suite à une piqûre par des puces infectées, débute par un syndrome infectieux caractérisé par une adénopathie douloureuse (inguinale ou axillaire le plus souvent) accompagnée d'une forte fièvre. La peste pulmonaire résulte d'une transmission inter-humaine (elle peut être secondaire à la peste bubonique) ; d'invasion brutale elle se traduit par une pneumopathie, une forte fièvre vite accompagnée de signes généraux sévères. La durée moyenne de l'incubation est de 2 à 5 jours pour la peste bubonique, et de 1 à 2 jours pour la peste pulmonaire. Sans traitement, la majorité des cas de peste bubonique et la quasi totalité des cas de peste pulmonaire évoluent vers la mort en quelques jours. En dehors d'un contexte épidémique, le diagnostic clinique précoce n'est pas aisé. Il est fréquent que la peste ne soit suspectée qu'après 1 ou 2 décès successifs dans une même famille ou dans un même village. L'évolution mortelle rapide oblige à traiter tout suspect clinique, sans attendre les résultats tardifs de l'analyse bactériologique (6 à 12 jours) elle-même insuffisamment sensible.

Tableau I - Notifications des cas suspects de peste à Mahajanga de 1995 à 1997.

Année	1995	1996	1997	Total
Cas confirmés ou probables	76	51	153	280
Cas Négatifs	266	289	354	909
Suspects cliniques non prélevés	218	73	44	335
Total	560	413	551	1524

Les cas confirmés sont ceux pour lesquels *Yersinia pestis* a été isolé ; les cas probables sont ceux positifs à la microscopie mais négatifs à la culture ; et les cas négatifs sont ceux négatifs à la culture et à la microscopie.

Le diagnostic de certitude est basé sur l'isolement de *Yersinia pestis* à partir de ponction d'adénite ou de crachat. L'examen du frottis au microscope après coloration de Gram ou de Wayson, permet de poser un diagnostic de présomption. A Madagascar, les prélèvements parviennent au laboratoire central, transportés en milieu gélosé de Cary Blair à température ambiante, dans un délai variant de quelques jours à 4 mois.

Le laboratoire central de la peste situé à l'Institut Pasteur est chargé du diagnostic de confirmation de tous les prélèvements et de la mise à jour du fichier central des notifications. L'activité de diagnostic du laboratoire a été multipliée par 10 en 4 ans. En 1997, 5607 prélèvements ont été analysés (2506 bubons, crachats ou organes pots-mortem, 2 549 broyats de rate d'animaux, 552 lots de puces).

Malgré la diffusion générale du milieu de transport de Cary Blair et la diminution des délais de transport des prélèvements, le taux de confirmation bactériologique reste faible (en moyenne 12 %) et variable en fonction des districts sanitaires. Cette variabilité est liée à la qualité du diagnostic clinique, à la qualité du prélèvement, aux conditions et délai de transport jusqu'au laboratoire central. L'inoculation à la souris conjuguée à la culture sur milieu YCIN améliore nettement le taux de confirmation (22). Sur 707 souches isolées en 3 ans, 15 % n'étaient isolées qu'à partir d'une culture primaire sur YCIN, 33 % uniquement à partir de souris, et 52 % par les deux voies. Une sensibilisation des souris par injection d'une solution de sulfate de fer 0,05 % (200 µL/souris) améliore le taux de confirmation tout en accélérant d'un jour le délai de décès des souris. Malgré tout cela, de nombreux faux négatifs subsistent.

Des recherches ont été entreprises pour mettre au point des méthodes de diagnostic immunologique et génétique plus rapides, plus sensibles et applicables à Madagascar. Ces études ont abouti en premier lieu à un sérodiagnostic par détection des IgG anti-F1 (méthode ELISA) dont la spécificité est de 98,5 % et la sensibilité de 91,4 % à Madagascar (23). Ce test est utilisé à présent en routine pour le diagnostic rétrospectif individuel de la peste mais aussi pour des enquêtes séroépidémiologiques à l'échelle d'une région ou des villages (24). Depuis 1997, nous avons mis au point plusieurs tests semblables de sérodiagnostic pour la peste animale (rats, souris, musaraignes). Ils sont utilisés actuellement pour la surveillance et les recherches épidémiologiques.

Une deuxième méthode d'approche immunologique est la détection de la protéine F1 spécifique de *Yersinia pestis* qui, contrairement à celle des anticorps, autorise un diagnostic pendant la phase aiguë de la maladie. L'antigène F1 est thermostable et excrété en grande quantité à 37°C. Les deux tests évalués sont l'immunocapture de l'antigène par ELISA et l'immunochromatographie sur bandelette réactive en 15mn, développés par le *Naval Medical Research Institute* (Bethesda). Dans une étude faite à l'hôpital de Mahajanga, l'antigène F1 est trouvé positif avant la mise sous traitement, dans 100 % des pus de bubon de malades confirmés par la bactériologie. De plus, cet antigène reste positif pendant 2 à

3 jours chez les malades sous traitement, pour lesquels la bactériologie est devenue négative. En ce qui concerne les prélèvements post-mortem très contaminés par des germes à croissance rapide, l'antigène F1 est positif dans deux fois plus de prélèvements que la bactériologie (25). Avec ces nouvelles méthodes de diagnostic, nous estimons que le nombre de cas de peste actuellement déclarés à Madagascar doit en fait être multiplié par 2 ou 3. Le dosage de l'antigénémie F1 avant le traitement s'est révélé être un bon marqueur de la gravité et du pronostic de la peste (26). Tous ces nouveaux tests basés sur la recherche de l'antigène F1 ou des anticorps anti-F1, sont d'une part des outils performants d'investigation des épidémies et ils ouvrent d'autre part des possibilités de recherches épidémiologiques nouvelles.

Quant aux méthodes génétiques, certes plus coûteuses et délicates à réaliser que les précédentes, elles présentent théoriquement l'avantage d'une grande sensibilité et d'une capacité à détecter des bacilles non viables. Evalués sur des prélèvements reçus au laboratoire central, aucun des 2 tests PCR n'a donné la performance souhaitée pour être utilisée en diagnostic de routine (27). Cette faible performance s'explique par les mauvaises conditions de conservation de l'ADN pendant le transport des prélèvements. Nous réservons la réaction PCR aux activités de recherche (détection individuelle et non par lot des puces infectées). Une technique d'hybridation sur membrane plus simple et moins coûteuse que la PCR est en cours de développement pour l'analyse des puces, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris.

LES DIFFERENTS TYPES DE FOYERS DE PESTE

Il est connu que le maintien de la peste dans une région nécessite la présence d'une part de rongeurs dit enzootiques, c'est à dire plus résistants à la peste et constituant le réservoir sauvage de bacilles (marmottes, chiens de prairie, mérions, gerbilles) et d'autre part de rongeurs sensibles vivant au contact de l'homme (les rats *Rattus rattus*, *Rattus exulans*, *Rattus norvegicus*). A Madagascar, les seuls rongeurs actuellement présents dans la zone d'endémie pesteuse sont le rat noir *Rattus rattus*, le surmulot *Rattus norvegicus* et la souris domestique *Mus musculus*. *Rattus rattus* est toujours l'unique rongeur dans les foyers ruraux de peste et semble donc être à la fois la victime et le réservoir de peste. Le surmulot jusqu'aux années 60 n'était présent que dans quelques grandes villes et ne semblait pas jouer de rôle dans la peste. Il en est autrement aujourd'hui où la peste a refait son apparition à Antananarivo et à Mahajanga, ville où *Rattus norvegicus* est plus abondant que *Rattus rattus*. Quand aux insectivores, réputés résistants à la peste, seule une famille endémique (Tenricidae) et deux musaraignes introduites sont présentes à Madagascar. Citée comme réservoir potentiel au Viêt-Nam, la musaraigne *S murinus* n'est pas considérée jusque là comme un protagoniste important. En 1991, lors de la réémergence de la peste à Mahajanga, la densité

très importante de ces musaraignes par rapport aux rats, leur index pulicidien très élevé et la découverte en 1995 puis les années suivantes de musaraignes positives en bactériologie, suggéraient alors sa participation active dans le cycle de la peste (21).

La puce cosmopolite *Xenopsylla cheopis* est la principale sinon l'unique puce vectrice dans les habitations que cela soit dans les foyers urbains ou dans les villages (28), tandis que *Synopsyllus fonquerniei* est une puce endémique très répandue en milieu rural extérieur (29, 30).

La réapparition de la peste dans les anciens foyers après des périodes de silence apparent, ou au contraire sa périodicité régulière dans d'autres foyers, ou encore son expression sous forme de cas sporadiques ou explosive sont encore mal comprises. L'évolution progressive de l'écosystème malgache a probablement modifié quelque peu le cycle épidémiologique de la peste. Il est aujourd'hui possible de distinguer trois différents types de foyers de peste à Madagascar: le foyer de type rural des hautes terres avec *Rattus rattus* comme seul rongeur, le foyer de type urbain toujours des hautes terres avec *Rattus norvegicus* comme rongeur principal (Antananarivo) et enfin le foyer de type urbain côtier avec *Rattus norvegicus*, *Rattus rattus* mais surtout la musaraigne *S. murinus* comme réservoir probable pendant la période inter-épidémique (Mahajanga). Ces trois types de foyers de peste sont actuellement étudiés par des équipes pluridisciplinaires de l'IPM, de l'ORSTOM et du Laboratoire Central (biologistes, rodentologue, entomologistes, épidémiologistes et géographe), en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris.

En ce qui concerne les foyers ruraux, la zone de Mandoto dans le Moyen Ouest a été choisie en raison de la recrudescence des cas humains depuis 1993. Une douzaine de villages de cette zone sont suivis par piégeage mensuel des rongeurs. La dynamique de la densité des rongeurs, leur index pulicidien, leur taux de portage de *Yersinia pestis* et leur séro-prévalence en anticorps anti-F1 sont étudiés dans plusieurs biotopes autour de ces villages (31). Cette étude est associée à une enquête socio-géographique faite par l'ORSTOM (P. Handschumacher). Des transects d'échantillonnage partant de la côte jusqu'aux plateaux sont en cours de réalisation pour comprendre la répartition altitudinale de la peste à Madagascar. Enfin au laboratoire, la capacité vectorielle de plusieurs espèces endémiques de puces et la susceptibilité comparative de *Rattus norvegicus* et de *Rattus rattus* sont en cours d'études.

EMERGENCE DE NOUVEAUX VARIANTES GENETIQUES DE *YERSINIA PESTIS*

Dans un travail conjoint entre l'Institut Pasteur et l'IPM, les souches de Madagascar de 1939 à 1996 ont été étudiées par ribotypage (32). Cette étude a, d'une part confirmé que la peste a bien été introduite à Madagascar au cours de la troisième pandémie puisque seul le ribotype

B responsable de cette pandémie a circulé jusqu'en 1982 (33), d'autre part montré l'émergence récente de trois nouveaux ribotypes Q, R et T. Ces nouveaux variants ont été isolés en 1982, 1983 et 1994 dans la région d'Ambositra, foyer le plus actif de peste de Madagascar depuis les 15 dernières années. Un suivi temporel et géographique de ces nouveaux variants indique que les ribotypes R et Q sont à présent bien établis dans leurs écosystèmes et qu'ils ont tendance à s'étendre vers de nouvelles aires géographiques en supplantant le ribotype d'origine. Il sera intéressant de déterminer par une étude de l'écosystème de cette région, les facteurs hôtes ou niches écologiques favorisant l'émergence et l'extension de ces variants.

SENSIBILITE DES SOUCHES DE *YERSINIA PESTIS* AUX ANTIBIOTIQUES

Une collection de 2 412 souches de *Yersinia pestis* malgaches est conservée depuis 1926 (2 156 d'hommes, 175 de rats, 71 de puces, 4 de musaraignes et 6 de provenances diverses). Cela a permis une première étude en 1989 sur la sensibilité de 277 souches de 1926 à 1988 vis à vis de 18 antibiotiques (34): une souche résistante à la Streptomycine et quelques souches résistantes à la tétracycline ont été rapportées. Dans une deuxième étude plus récente sur 775 souches de 1989 à 1995 (35), il a été détecté 1 souche résistante à la tétracycline (puces de Mahajanga 1995), 1 souche de résistance intermédiaire à la tétracycline (rat de Mahajanga 1995) et surtout 1 souche (17/95) multirésistante aux antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de la peste. Cette souche a été isolée d'un malade habitant un village de la pointe Sud de la zone d'endémie pesteuse (district sanitaire d'Ambalavao). Il s'agit de la première souche multirésistante de *Yersinia pestis* décrite au monde. La multirésistance de haut niveau est médiée par un plasmide supplémentaire pIP202-2 d'environ 150kb, provenant probablement d'une autre famille d'Entérobactéries (36). De plus, ce plasmide est transférable entre différentes souches de *Yersinia pestis* mais aussi chez *Echerichia coli*. Cette souche reste cependant sensible aux céphalosporines, quinolones et triméthoprime. Toutes les souches isolées depuis 3 ans de ce district sont sensibles aux antibiotiques habituels. De ce village, aucune souche n'a pu être isolée de rats, ni de puces et aucun nouveau cas de peste n'a été suspecté depuis 1995. Une attention toute particulière est prêtée à cette région.

En 1996, sur 215 souches testées vis-à-vis de la streptomycine, tétracycline, gentamycine, chloramphénicol et sulfaméthoxazole, 1 souche résistante au chloramphénicol, 20 souches de résistance intermédiaire au chloramphénicol (15 souches), à la streptomycine (4 souches) et à la tétracycline (1 souche) ont été détectées. En 1997, sur 447 souches testées, 36 présentaient une résistance intermédiaire à la tétracycline (17 souches) ou au chloramphénicol (19 souches).

TRAITEMENT

La Streptomycine (SMY) reste à Madagascar le médicament recommandé par le programme national de lutte. Cependant dans le contexte malgache, surtout en milieu rural, les protocoles d'emploi préconisés pour la SMY posent des problèmes tels la disponibilité des personnels sanitaires pour réaliser les injections multiples dans des lieux parfois très éloignés des dispensaires et les graves lacunes de stérilisation du matériel d'injection. Il y a donc nécessité de chercher à simplifier les traitements. Deux axes sont actuellement explorés, ce sont les médicaments à administration orale pour leur acceptabilité et efficacité en conditions opérationnelles malgaches (la tétracycline et la doxycycline) et le chloramphénicol en suspension huileuse à dose unique qui doit être auparavant testé sur un modèle animal, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Paris.

CONCLUSION

La peste est redevenue un problème préoccupant de santé publique à Madagascar. Le Ministère de la Santé y consacre d'importants moyens et s'efforce de réduire la morbidité et la mortalité dues à cette endémie. Mais à l'évidence, le sujet est complexe et fait intervenir de nombreux facteurs. Les solutions ne peuvent donc venir du seul Ministère de la Santé.

Le Programme National de Lutte contre la Peste, sous la responsabilité de la DLMT (Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles), s'est fixé comme objectifs spécifiques la meilleure prise en charge des malades, le renforcement des moyens de prévention (lutte anti-vectorielle et anti-réservoir, campagne d'information et d'éducation), des activités de surveillance épidémiologique et des capacités de diagnostic biologique et enfin le développement de la recherche opérationnelle. Récemment, un Comité Technique de Pilotage chargé de l'orientation et de la coordination de toutes les activités de lutte et de prévention, a été créé sous la présidence du Ministère de la Santé, avec la participation d'autres Ministères du Gouvernement, de l'Organisation Mondiale de la Santé, de l'Institut Pasteur de Madagascar, de l'ORSTOM et d'autres partenaires techniques.

A l'heure du développement croissant du tourisme à Madagascar, des transports aériens rapides, des liaisons maritimes entre les ports de l'Océan Indien et d'ailleurs, l'endémie pesteuse à Madagascar ne peut être considérée uniquement comme un problème purement local. Sa propagation à l'extérieur du pays n'est pas une hypothèse d'école. Il s'agit au contraire d'une menace permanente pour le reste du monde. C'est pourquoi la lutte contre cette endémie devrait concerner davantage l'ensemble de la communauté internationale.

REFERENCES

- 1 - WHO - Human plague in 1994. *Wkly Epidemiol. Rec.* 1996 ; **71** : 165-172.
- 2 - CHAMPETIER DE RIBES G., RASOAMANANA B., RANDRIAMBELOSOA J. et Coll. - La peste à Madagascar: données épidémiologiques de 1989 à 1995 et programme national de lutte. *Cahiers de Santé de l'AUPELF-UREF* 1997 ; **7** : 53-60.
- 3 - CHANTEAU S., RATSIFASOAMANANA L., RASOAMANANA B. et Coll. - Plague, a reemerging disease in Madagascar. *Emerg. Infect. Dis.* 1998 ; **4** : 101-104.
- 4 - ANONYME - La peste à Diego et Tamatave. La politique Coloniale du 28 et 29 décembre 1898.
- 5 - ANONYME - 1900 La peste à Majunga. *Echo de Madagascar (Tananarive)* du 25 Octobre 1902.
- 6 - ALLAIN J. - L'épidémie de peste pulmonaire de Tananarive (juin-juillet 1921). *Ann. Med. Pharm. Col.* 1921 ; **19** : 247-263.
- 7 - THIROUX A. - La marche récente de la peste à Madagascar. *Bulletin Officiel International Hygiene Publique* 1924 ; **16** : 598-591.
- 8 - GIRARD G., ROBIC J. - Vaccination contre la peste au moyen d'une souche de bacilles de Yersin vivants, de virulence atténuée. *Bull. Acad. Med.* 1934 ; **111** : 939-945.
- 9 - ESTRADE F. - Résultats obtenus avec le sulfamide 693 (Dagenan) dans le traitement des pesteux au lazaret d'Ambohimandra. Société des Sciences Médicales de Madagascar. 1939, séance du 26 décembre.
- 10 - ESTRADE F. - Premiers cas de peste bubonique et pulmonaire guéris à Madagascar par la streptomycine. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1949 ; **42** : 324.
- 11 - BRYGOO E.R. - Epidémiologie de la peste à Madagascar. *Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar* 1966 ; **35** : 7-147.
- 12 - COULANGES P. - La peste à Madagascar, 1956-1976. Répartition géographique, données épidémiologiques. *Archives Institut Pasteur de Madagascar* 1978 ; **46** : 397-426.
- 13 - COULANGES P. - La peste à Antananarivo, de son apparition en 1921 à sa résurgence en 1979. *Archives Institut Pasteur de Madagascar* 1989 ; **56** : 9-37.
- 14 - BLANCHY S., RANAIVOSON G., RAKOTONJANABELO A. - Epidémiologie clinique de la peste à Madagascar. *Archives Institut Pasteur de Madagascar* 1993 ; **60** : 27-34.
- 15 - RASOLOMAHARO M., RASOAMANANA B., ANDRIANIRINA Z. et Coll. - Plague in Mahajanga, Madagascar. *Lancet* 1995 ; **346** : 1234.
- 16 - BOISIER P., RASOLOMAHARO M., RANAIVOSON G. et Coll. - Urban epidemic of bubonic plague in Mahajanga, Madagascar. Epidemiological aspects. *Trop. Med. Int. Health* 1997 ; **2** : 422-427.
- 17 - CHANTEAU S., RASOAMANANA B., DROMIGNY J.A. et Coll. - Situation actuelle de la peste à Tananarive, Madagascar. Compte-rendu des Quatrième Actualités du Pharo et Hôpital Laveran. *Med. Trop.* 1997 ; **57** : 91.
- 18 - FONTENILLE D., COULANGES P. - Note sur la sensibilité des puces *Xenopsylla cheopis* de la région de Tananarive à la deltaméthrine et au propoxur. *Archives Institut Pasteur de Madagascar* 1987 ; **53** : 209-213.
- 19 - RATONJATOVO J.J. - Etude de la sensibilité des puces pestigènes malgaches aux insecticides et implications pour la lutte anti-vectorielle. Résumé de Thèse Doctorat Médecine. *Archives Institut Pasteur de Madagascar* 1998 ; **65** (sous presse).
- 20 - LERAY P. - Epidémie de peste à Majunga en 1907. *Ann. Hyg. Med. Col.* 1908 ; **11** : 212-241.
- 21 - LAVENTURE S., RASOAMANANA B., BOISIER P. et Coll. - Epidémies de peste urbaine à Majunga, côte ouest de Madagascar. Compte-rendu du V^e congrès de Médecine Tropicale de langue française, Ile Maurice novembre 96. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1998 ; **91** : 85-86.

- 22 - RASOAMANANA B., RAHALISON L., RAHARIMANANA C., CHANTEAU S. - Comparison of Yersinia CIN agar and mouse inoculation assay for the diagnosis of plague. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996 ; 90 : 651.
- 23 - RASOAMANANA B., LEROY F., BOISIER P. et Coll. - Field evaluation of an immunoglobulin G anti-F1 ELISA for serodiagnosis of human plague in Madagascar. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1997 ; 4 : 587-591.
- 24 - LEROY F. - Etude séroépidémiologique de la peste humaine à Madagascar. Abc de mémoire d'interna. *Ann. Biol. Clin.* 1997 ; 56 : 332-336.
- 25 - CHANTEAU S., RAHALISON L., RATSITORAHINA M. et Coll. - Clinical and field evaluation of F1 antigen ELISA and rapid tests for the diagnosis of bubonic plague in Madagascar. Abstract 7th International Congress on Yersiniosis. June 1998, Nijmegen, The Netherlands.
- 26 - CHANTEAU S., RABARIJAONA L., HAGER J. ET Coll. - F1 antigenaemia in bubonic plague patients, a marker of gravity and prognosis of treatment. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1998 (in press)
- 27 - RAHALISON L., MANGOLD B., RASOAMANANA B. et Coll. - Field evaluation of 2 PCR procedures for human plague diagnosis in Madagascar. Abstract 7th International Congress on Yersiniosis. June 1998, Nijmegen, The Netherlands.
- 28 - GIRARD G., LEGENDRE F. - Premières observations sur les puces de rat des régions pesteuses de Madagascar. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1925 ; 18 : 730-731.
- 29 - GIRARD G. - Le comportement de la puce *Synopsyllus fonqueniei* et son rôle dans la transmission de la peste. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1942 ; 35 : 177-181.
- 30 - KLEIN J-M. - Données écologiques sur *Synopsyllus fonqueniei* Wagner et Roubaud 1932 (Siphonaptera) puce du rat péri-domestique, dans la région de Tananarive. *Cahiers ORSTOM, Entomologie Medicale* 1966 ; 4 : 3-29.
- 31 - DUPLANTIER J-M., RAHELINIRINA S., LAVENTURE S. et Coll. - Rural plague in the highlands of Madagascar: dynamic of fleas and rats populations. Abstract 7th International Congress on Yersiniosis. June 1998, Nijmegen, The Netherlands.
- 32 - GUIYOULE A., RASOAMANANA B., BUCHRIESER C. et Coll. - Recent emergence of new variant of *Yersinia pestis* in Madagascar. *J. Clin. Microbiol.* 1997 ; 35 : 2826-2833.
- 33 - Guiyoule A., Grimont F., Iteban I. et Coll. - Plague pandemics investigated by ribotyping of *Yersinia pestis* strains. *J. Clin. Microbiol.* 1994 ; 32 : 634-641.
- 34 - RASOAMANANA B., LEROY F., RAHARIMANANA C., CHANTEAU S. - Surveillance de la sensibilité aux antibiotiques des souches de *Yersinia pestis* à Madagascar de 1989 à 1995. *Archives Institut Pasteur de Madagascar* 1995 ; 62 : 108-110.
- 35 - RASOAMANANA B., COULANGES P., MICHE P., RASOLOFONIRINA N. - Sensibilité de *Yersinia pestis* aux antibiotiques : 277 souches isolées à Madagascar entre 1926 et 1989. *Archives Institut Pasteur de Madagascar* 1989 ; 56 : 37-53.
- 36 - GALIMAND M., GUIYOULE A., GERBAUD G. et Coll. - Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. *N. Engl. J. Med.* 1997 ; 337 : 677-680.