Impacts de l'environnement sur les diarrhées infantiles à Madagascar : Analyse du risque Campylobacter

Rindra Vatosoa Randremanana

▶ **To cite this version:**

Rindra Vatosoa Randremanana. Impacts de l'environnement sur les diarrhées infantiles à Madagascar : Analyse du risque Campylobacter. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2012. Français. ⟨NNT : 2012GRENS040⟩. ⟨tel-00872059⟩

HAL Id: tel-00872059

https://theses.hal.science/tel-00872059v1

Submitted on 11 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

HAL Authorization

UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **"Modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement"**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

Rindra RANDREMANANA

Thèse préparée au sein du Laboratoire **"Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité - Informatique, Mathématiques et Applications de Grenoble" (TIMC-IMAG) -** École Doctorale **"Ingénierie pour la santé, la Cognition et l'Environnement" (EDISCE)**

Impacts de l'environnement sur les diarrhées infantiles à Madagascar : Analyse du risque Campylobacter

Thèse soutenue publiquement le **« 18/12/2012 »**, devant le jury composé de :

Mr Francis MEGRAUD Professeur, Université Bordeaux Segalen, Bordeaux	*Rapporteur*
Mr Renaud PIARROUX Professeur, Université de la Méditerranée, Marseille	*Rapporteur*
Mme Muriel CORNET Professeur, Université Joseph Fourier, Grenoble	*Examinateur*
Mme Gláucia PARANHOS-BACCALA Directeur de Recherche, Fondation Merieux	*Examinateur*
Mr Vincent RICHARD Directeur de Recherche, Institut Pasteur,	*Co-directeur de thèse*
Mr Philippe SABATIER Professeur, VetAgroSup, Lyon	*Directeur de thèse*

Avant-propos

Cette thèse n'a pas toujours été un long fleuve tranquille…Tout de même, j'ai eu l'occasion de rencontrer, d'échanger avec de nombreux acteurs. Dans ces quelques lignes, je tiens à remercier les premiers rôles en sachant que ma gratitude va également à tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de ce travail de recherche.

Je remercie :

Madame Muriel CORNET, professeur de parasitologie à l'Université Joseph Fourier de Grenoble d'avoir accepté d'examiner ce travail et d'être le président de jury malgré ses autres occupations

Madame Gláucia PARANHOS-BACCALA, Directeur de recherche à la fondation Mérieux pour avoir examiné ces travaux et enrichi ma réflexion par ses commentaires

Monsieur Francis MEGRAUD, professeur à l'Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, je lui exprime ma gratitude pour avoir accepté d'être rapporteur de ce travail

Monsieur Renaud PIARROUX, professeur à l'Université de la Méditerranée, Marseille, je suis très honorée qu'il ait accepté d'être rapporteur de ce mémoire et qu'il l'ait fait avec autant de soin et d'intérêt.

Ma gratitude envers **Monsieur Vincent RICHARD**, Directeur de recherche à l'Institut Pasteur de Dakar, va bien au-delà des remerciements d'usage. Vincent m'a initié à la recherche, et a permis l'aboutissement de ce travail en veillant à sa qualité tout en trouvant l'énergie de motiver son thésard quand cela était nécessaire. Sincèrement, merci.

Monsieur Philippe SABATIER, professeur à l'Université Joseph Fourier de Grenoble, qui a accepté de diriger ce travail malgré ses lourdes responsabilités. J'espère que ce travail que nous avons mené aura un impact sur la santé des « zazakely » du pays comme tu disais ! Merci de m'avoir accueilli de temps en temps dans ton laboratoire avec ton équipe. Cette reconnaissance s'étend à tous les personnels de l'équipe Epidémiologie et Biomathématiques du Vet Agro sup de Lyon en particulier à Dominique Bicout pour les statistiques, à Martine Meyer et à Feresteh Firouzi.

Notre recherche a été réalisée au sein de l'Unité d'épidémiologie de l'institut Pasteur de Madagascar. Je remercie le directeur de l'IPM, le Professeur Christophe ROGIER d'avoir suivi mes travaux avec intérêt, de m'avoir conseillé. Je tiens à remercier l'ensemble du personnel de l'unité d'épidémiologie. Sans pouvoir tous les citer, je veux distinguer Patrice PIOLA, le responsable de l'unité d'épidémiologie, merci de m'avoir laissé du temps pour finaliser ma thèse malgré mes responsabilités professionnelles. Je tiens à remercier le Docteur Arthur qui a assuré la collecte des données auprès des enfants de la cohorte, le Docteur Rila qui a initié l'étude de cohorte Campylobacter à Moramanga, l'équipe SIG (Fanja et Florian) pour les cartes, ma collègue Soatiana pour ses encouragements vu que nous étions dans la même situation , les 2 data managers de l'unité : Anny et Reziky, à Caroline gestionnaire du site de Moramanga pour son accueil.

Je tiens à manifester ma reconnaissance à tous les personnels des autres unités de l'IPM : le Centre de Biologie Clinique, l'unité de virologie, le Laboratoire d'Epidémiosurveillance de l'IPM, le Laboratoire d'Hygiène et des Aliments de l'IPM, les moyens généraux, l'administration, l'approvisionnement, la comptabilité.

Je tiens également à remercier Monsieur Renaud LANCELOT, Directeur Adjoint, CIRAD, Montpellier pour ses conseils sur les analyses statistiques et les commandes sur le logiciel R

Toute ma famille, mes parents, ma sœur et mes frères avec leurs enfants pour leurs soutiens et prières.

Enfin mon cher époux Zo et mes filles Andy et Irina. Je n'aurais pu aller jusqu'au bout de cette aventure s'ils n'avaient été là, et cette aventure n'aurait eu aucun sens sans leur présence à mes côtés. Merci pour m'avoir accordé des jours et des mois d'absence, volés pour la recherche et la science….

A Dieu tout-puissant sans qui ces travaux n'auraient pu être menés

Liste des Publications et Communications

Publications

Randremanana R, Randrianirina F, Gousseff M., Dubois N, Razafindratsimandresy R, Ratsima Hariniana E, Garin B, Randriamanantena A,Rakotonirina HC, Ramparany L, Ramarokoto CE, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Rajatonirina S, Talarmin A, Richard V. Case-control study of the etiology of infant diarrheal disease in 14 districts in Madagascar. PLoS ONE 2012, 7(9):e44533 **(paru)**

Randremanana RV, Randrianirina F, Sabatier P, Ratovoson R, Randriamanantena A, Richard V. Intestinal infection with Campylobacter in a rural cohort in Moramanga, Madagascar. PLoS ONE 2012 (PONE-D-12-02573) **(accepté et en relecture)**

Randremanana RV, Richard V, Ratovoson R, Randriamanantena A, Sabatier P. Impact of environmental factors on Campylobacter infection in Moramanga, Madagascar **(en préparation)**

Posters

Randremanana RV, P Sabatier P, F Randrianirina F, Ratovoson R, Randriamanantena A, Richard V. Intestinal infection with Campylobacter in rural area of Moramanga, Madagascar. *Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network Paris, 10 November 2011*

Table des Matières

TABLE DES MATIERES **7**

TABLE DES FIGURES **10**

TABLE DES TABLEAUX **12**

RESUME **14**

PROBLEMATIQUE **18**

1. OBJECTIFS 21
2. PROBLEMATIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES 23
   2.1. Historique des maladies infectieuses et de leur compréhension 23
   2.2. Situation des maladies infectieuses dans les pays en développement 26
   2.3. Situation des maladies infectieuses à Madagascar 29
3. SURVEILLANCE ET CONTROLE DES MALADIES INFECTIEUSES DANS LES PED ET A MADAGASCAR 32
   3.1. Historique de la surveillance et du contrôle sanitaire 32
   3.1.1. Système de surveillance 32
   3.1.2. Système de santé 33
   3.2. Surveillance et contrôle sanitaire dans les PED 34
   3.2.1. Système de surveillance 34
   3.2.2. Organisation du système de santé publique 36
   3.2.3. Les conséquences liées au système de santé mis en place en PED 39
   3.3. Surveillance et contrôle sanitaire à Madagascar 40
4. ETIOLOGIES DES MALADIES DIARRHEIQUES 42
   4.1. Situation des maladies diarrhéiques dans les PED et à Madagascar 42
   4.1.1. Poids des diarrhées dans les PED. 42
   4.1.2. Etiologies des diarrhées dans les PED 43
   4.1.3. Poids des diarrhées à Madagascar. 44
   4.1.4. Etiologies des diarrhées à Madagascar 44
   4.2. Physiopathologie des maladies diarrhéiques 46
   4.2.1. L'hôte 46
   4.2.2. Les facteurs liés à l'agent étiologique 48
5. IMPACT DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX 50
   5.1. Les facteurs environnementaux 50
   5.2. Impact de l'eau et les aliments 51
   5.3. Le statut nutritionnel 52
   5.4. Diarrhées et les animaux 53
   5.5. Diarrhées et variations saisonnières 54

SURVEILLANCE DES MALADIES DIARRHEIQUES **57**

1. PROBLEMATIQUE 59
2. MATERIELS ET METHODES 59
   2.1. Situation géographique, démographique et socio-économique 59
   2.2. Système de surveillance 60
   2.3. Indicateurs épidémiologiques 61
3. RESULTATS 61
   3.1. Prévalence des diarrhées et diarrhées fébriles 61
   3.2. Distribution géographique des indicateurs sanitaires associés 62
   3.3. Evolution temporelle des indicateurs sanitaires associés 63
4. DISCUSSION 65

ETIOLOGIE DES DIARRHEES INFANTILES 69

1. PROBLEMATIQUE 71
2. MATERIELS ET METHODES 72
2.1. Site d'étude et inclusion 72
2.2. Collecte des données et de prélèvements de selles 74
2.3. Analyses microbiologiques 74
2.4. Analyses statistiques 75
3. RESULTATS 75
3.1. Détection des parasites 76
3.2. Détection des bactéries 77
3.3. Etiologies virales 78
4. DISCUSSION 80

ETUDE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX 83

1. PROBLEMATIQUE 85
2.OBJECTIFS 85
3. MATERIELS ET METHODES 86
3.1. Site d'étude 86
3.2. Méthodes 86
3.2.1. Suivi de cohorte d'enfants 86
3.2.3. Etude de portage familial 87
3.2.4. Etude de l'exposition environnementale à Campylobacter 87
3.3. Définitions 88
3.4. Examens microbiologiques 89
3.5. Traitement des données et analyses statistiques 90
3.5.1. Facteurs d'exposition collectés 90
3.5.2. Description des données 90
3.5.3. Analyse des données 94
4. RESULTATS 96
4.1. Analyse descriptive 96
4.1.1. Description des enfants à leur inclusion 96
4.1.2. Infection à Campylobacter 100
4.1.3. Evolution de l'infection à Campylobacter dans le temps 103
4.1.4. Espèces retrouvés au cours des infections 106
4.1.5. Episodes diarrhéiques 107
4.1.6. Portage familial 109
4.1.7. Données avicoles 110
4.1.8. Prévalence de Campylobacter dans les points d'eaux et les stocks d'eaux de boisson des ménages 111
4.2. Analyse de l'exposition 113
4.2.1. Recherche de facteurs d'exposition liés à l'infection à Campylobacter 113
4.2.2. Recherche de facteurs d'exposition liés à l'infection symptomatique à Campylobacter 114
4.2.3. Recherche de facteurs d'exposition liés aux diarrhées 115
4.2.4. Recherche de facteurs d'exposition liés au portage de Campylobacter chez les volailles 116
4.2.5. Etude de l'association entre présence de Campylobacter dans les stocks d'eaux des ménages et le statut bactériologique des enfants 117
4.2.6. Etude de la pathogénicité de Campylobacter 117
5. DISCUSSION 117
5.1. Diarrhées infantiles, infections symptomatiques et asymptomatiques à Campylobacter 117
5.2. Facteurs liés à l'hôte 120
5.3. Facteurs liés aux microorganismes et à l'environnement 121

CONCLUSION GENERALE 131

REFERENCES 135

ANNEXES 149

Table des Figures

Figure 1 . Organisation du système de santé pyramidal en PED..... 37

Figure 2. Le système de santé à Madagascar 41

Figure 3 . Les entités qui interviennent dans la survenue des maladies diarrhéiques 46

Figure 4 . Les facteurs pouvant intervenir dans la transmission des maladies diarrhéiques 51

Figure 5 . Relation bidirectionnelle entre diarrhées et malnutrition (160) 53

Figure 6. Distribution géographique des indicateurs diarrhées parmi les consultants, diarrhées fébriles parmi les syndromes diarrhéiques, et diarrhées fébriles parmi les consultations fébriles, 2008-2011, Madagascar..... 63

Figure 7. Indicateur diarrhées parmi les consultations et indicateur diarrhées fébriles parmi les syndromes diarrhéiques à Madagascar, 2008-2011..... 63

Figure 8. Variations mensuelles des cas de diarrhées par site, 2008-2011 65

Figure 9. Sites d'études – étiologies des diarrhées infantiles à Madagascar, 2008-2009..... 73

Figure 10. Localisation géographique des hameaux de résidence de la cohorte, 2010-2012, Moramanga..... 86

Figure 11. Fréquence de l'insuffisance pondérale selon l'âge, 2010-2012, Moramanga..... 98

Figure 12. Fréquence du retard de croissance selon l'âge, 2010-2012, Moramanga 99

Figure 13 . Fréquence du retard de croissance selon les hameaux de résidence des enfants, 2010-2012, Moramanga..... 99

Figure 14. Diagramme de flux de la cohorte inclus dans l'étude sur les Campylobacter, Moramanga, 2010-2012..... 101

Figure 15. Estimateur de survenue de l'infection à Campylobacter en fonction de l'âge, 2010-2012, Moramanga..... 104

Figure 16. Estimateur de survenue de l'infection à Campylobacter selon l'âge chez les enfants inclus avant le 28 jour de naissance, 2010-2012,Moramanga 104

Figure 17. Estimateur de survenue de l'infection à Campylobacter chez les enfants nés pendant l'étude ayant eu 2 épisodes avant l'âge de 18 mois et chez ceux n'ayant jamais été infecté avant 18 mois, 2010-2012, Moramanga 105

Figure 18. Fréquence des espèces de Campylobacter selon le sexe, 2010-2012, Moramanga 106

Figure 19. Fréquence des espèces de Campylobacter selon les groupes d'âge, 2010-2012, Moramanga 106

Figure 20. Fréquence des espèces de Campylobacter selon les hameaux de résidence, 2010-2012, Moramanga..... 107

Figure 21. Incidence annuelle des diarrhées selon l'âge, 2010-2012, Moramanga..... 107

Figure 22. Incidence annuelle des diarrhées selon les hameaux de résidence, 2010-2012, Moramanga 108

Figure 23. Taux d'incidence mensuelle des diarrhées et des infections symptomatiques à Campylobacter, 2010-2012, Moramanga..... 108

Figure 24. Fréquence des espèces de Campylobacter isolées dans la population avicole, 2010-2012, Moramanga..... 111

Figure 25. Fréquence des espèces de Campylobacter isolés dans la population avicole selon les hameaux, 2010-2012, Moramanga..... 111

Figure 26. Représentation schématique des interactions entre l'agent pathogène et l'hôte au cours d'une infection à Campylobacter. (220)..... 129

Table des Tableaux

Tableau 1. Les 6 principales causes de mortalité dans le monde selon le niveau socio-économique des pays, 2004 (14) 26

Tableau 2. Etudes réalisées à Madagascar sur les étiologies des diarrhées 44

Tableau 3. Les souches virales isolées selon le statut clinique des enfants, Antananarivo, 1982-1983 (104) 45

Tableau 4. Microorganismes isolés selon le statut clinique des enfants, Antananarivo, 1988-1990 (105) 45

Tableau 5. Réservoir, mode de transmission et dose infectante pour les bactéries 49

Tableau 6. Les microorganismes pouvant causer des diarrhées infectieuses et leurs mécanismes physiopathologiques 50

Tableau 7. Nombre de diarrhées, diarrhées fébriles, consultations et consultations fébriles par année, Madagascar, 2008-2011 62

Tableau 8. Signes cliniques associés aux microorganismes isolés chez les enfants diarrhéiques à Madagascar, 2008-2009 76

Tableau 9. Microorganismes isolés dans les selles diarrhéiques et non diarrhéiques, Madagascar, 2008-2009 79

Tableau 10. Les facteurs d'exposition collectés, 2010-2012, Moramanga 90

Tableau 11. Caractéristiques des enfants de la cohorte à leur inclusion, Moramanga, 2010-2012 96

Tableau 12. Répartition des enfants dans les hameaux en fonction du sexe, Moramanga, 2010-2012 98

Tableau 13. Répartition des enfants dans les hameaux en fonction de l'âge, Moramanga, 2010-2012 98

Tableau 14. Fréquence de l'infection à Campylobacter au moment de l'inclusion des enfants en fonction du sexe, âge et hameau de résidence des enfants, 2010-2012, Moramanga 100

Tableau 15. Nombre d'isolats de Campylobacter selon le type de prélèvements, et les caractéristiques démographiques des enfants et du hameau de résidence, Moramanga 2010-2012 102

Tableau 16 . Incidence des infections symptomatiques selon le sexe, l'âge et le hameau de résidence, 2010-2012, Moramanga 102

Tableau 17. Délai de survenue de la première infection à Campylobacter selon le sexe et le hameau de résidence des enfants, 2010-2012, Moramanga 103

Tableau 18**.** Prévalence de Campylobacter chez les adultes selon le sexe, l'âge, le hameau de résidence et l'isolement ultérieur de Campylobacter chez l'enfant membre de la cohorte, 2010-2012, Moramanga 109

Tableau 19**.** Fréquence d'isolement de Campylobacter par hameau, par type de points d'eaux collectifs et saison de prélèvement, 2010-2012, Moramanga 112

Tableau 20. Fréquence d'isolement de Campylobacter dans les stocks d'eau de boisson de ménages d'enfants de la cohorte selon la saison et le statut d'excrétion de Campylobacter des enfants, 2010-2012, Moramanga.....112

Tableau 21. Régression logistique à effet aléatoire entre infection à Campylobacter et les facteurs d'exposition étudiés, 2010-2012, Moramanga.....113

Tableau 22. Rapport de côtes entre l'âge et l'infection à Campylobacter, âge considéré comme une variable ordinale, 2010-2012, Moramanga.....114

Tableau 23. Etude de l'association entre diarrhées et facteurs d'exposition, 2010-2012, Moramanga.....115

Tableau 24. Rapport de côtes entre les diarrhées et l'âge considéré comme une variable ordinale, 2010-2012, Moramanga.....116

Tableau 25. Facteurs d'exposition liés au portage de Campylobacter dans la population avicole, 2010-2012, Moramanga.....116

Résumé

Les maladies diarrhéiques demeurent une cause majeure de mortalité infantile dans les pays en développement (PED). Du fait de l'insuffisance des plateaux techniques, les diagnostics étiologiques sont rarement réalisés et les traitements sont alors probabilistes. A Madagascar les données sur les diarrhées sont souvent parcellaires et anciennes. Le Réseau de surveillance sentinelle développé par l'Institut Pasteur de Madagascar à partir de 2007 nous a permis d'étudier la distribution spatio-temporelle des consultations pour diarrhée. Mais cette surveillance syndromique n'est pas couplée systématiquement à une surveillance biologique.

Pour étudier les agents étiologiques des diarrhées, nous avons réalisé une enquête cas-témoins menée en 2008-2009 en milieu communautaire, chez les enfants de moins de 5 ans dans 14 districts. Nous avons pu identifier au moins un pathogène chez plus de la moitié des enfants (55%), avec une prédominance des étiologies parasitaires (37,2% des diarrhées), suivies par les bactéries (15%) puis les virus (6,7% de rotavirus). Les parasites ont été les seules étiologies pour lesquelles une pathogénicité a pu être mise en évidence. Parmi les étiologies bactériennes, l'infection à Campylobacter a été la plus fréquente (9,5%).

Pour analyser le rôle de Campylobacter et les effets des facteurs environnementaux dans la survenue des diarrhées infantiles, nous avons initié et coordonné depuis 2010 une étude de cohorte dynamique d'enfants inclus avant l'âge de 24 mois et suivis jusqu'à l'âge de 36 mois à Moramanga, site où la prévalence de Campylobacter a été la plus élevée au cours de l'étude de 2008 (20,6%). Une surveillance des diarrhées a été menée 2 fois par semaine et les portages asymptomatiques évalués à l'inclusion et tous les 2 mois. Une étude de portage familial a été mise en œuvre ainsi qu'un suivi coprologique bi-annuel de la population avicole, des points d'eaux collectifs et de l'eau de boisson des familles. La recherche de Campylobacter chez les volailles portait sur les écouvillons rectaux.

De janvier 2010 à mai 2012, 508 enfants correspondant à 256 346 enfant-jour ont participé à l'étude. Le taux d'isolement global de Campylobacter a été de 9,3%. Plus de 2/5 des enfants (43,3%) ont eu au moins un épisode d'infection à Campylobacter au cours de leur suivi. Les taux d'incidence annuelle des diarrhées ainsi que des infections symptomatiques ont été faibles, respectivement de 0,7 épisode /enfant et de 5,8 épisodes/100 enfant pouvant s'expliquer par le

faible niveau d'exposition environnementale des enfants. Nous avons pu étudier l'importance des facteurs liés à l'hôte comme l'âge. Le pic d'infection à Campylobacter se situe entre 18 à 29 mois, celui des diarrhées entre 6 à 11 mois puis diminue ensuite. La 1ère infection à Campylobacter a été toujours pathogène chez les plus jeunes. Elle se situe vers le 8ème mois de la vie pour 10% d'entre eux. Les réinfections se font à des distances différentes de l'événement initial en fonction de l'âge.

Ce profil d'infection pourrait traduire une compétence immunitaire différente selon l'âge et/ou une immunité acquise au cours du temps suite aux expositions répétées des enfants. L'environnement pourrait avoir un effet indirect dans l'entretien d'une immunité protectrice s'exprimant par un taux élevé d'infection asymptomatique. Il apparaît nécessaire de poursuivre des études de cohorte dans des zones à plus fort risque de transmission avec des données immunologiques car la compréhension actuelle des interactions entre l'hôte, le Campylobacter et l'environnement ne permet pas d'expliquer la variabilité de l'expression clinique de l'infection.

Mots-clés : Diarrhées infantiles, Surveillance, Risque, Campylobacter, Madagascar

Abstract

Diarrheal diseases remain a major cause of infant mortality in developing countries (DCs). Due to the lack of technical platforms, the etiologic diagnoses are rarely made and treatments are then probabilistic. In Madagascar data on diarrhea are often fragmented and old.
The sentinel surveillance network developed by the Institut Pasteur of Madagascar from 2007 allowed us to study the spatial and temporal distribution of consultations for diarrhea. But this syndromic surveillance cannot be coupled to biological monitoring for many diseases. In this context, we have no information on the causative agents of diarrhea.
To achieve the coupling of syndromic and etiologic data, we performed a case-control study conducted in 2008-2009 in children less than 5 years in 14 districts. We have identified at least one pathogen in more than half of the children (55%), with a predominance of parasitic etiologies (37.2% diarrhea), followed by bacteria (15%) and viruses (6.7% rotavirus). Parasites were the only etiologies for which pathogenicity has been demonstrated. Among the bacterial etiologies, Campylobacter infection was the most common (9.5%).
To better understand the role of Campylobacter in the occurrence of diarrhea in children and analyze the effect of environmental factors, we initiated and coordinated a dynamical cohort study including of children before the age of 24 months and followed up till the age of 36 months in Moramanga site, where the prevalence of Campylobacter was highest during the 2008 study (20.6%). Diarrhea surveillance was conducted two times per week and asymptomatic carriers assessed at baseline and every 2 months. A family study has been implemented and bi-annual stool follow-up in poultry population, water points and community drinking water for families. Campylobacter monitoring in poultry focused on rectal swabs.

From January 2010 to May 2012, 508 children - corresponding to 256,346 child days -participated in the study. The overall isolation rate of Campylobacter was 9.3%. More than two fifths of children (43.3%) had at least one episode of Campylobacter during follow-up. The annual incidence of diarrhea and symptomatic infections were low, respectively 0.7 episodes / child and 5.8 episodes /100 children, can be explained by the low level of environmental exposure of children. We have studied the role of host factors such as age. The peak of Campylobacter infection is between 18 to 29 months, the diarrhea between 6 to 11 months then decreases. The first Campylobacter infection was always pathogen in the youngest children. It happens to the eighth month of life for 10% of them. Reinfections are at different distances from the initial event according to the age.

This pattern of infection may reflect a variation of the immune competence according the age and / or acquired immunity over time after repeated exposure of the children. The local environment may have an indirect impact on maintaining protective immunity expressed by a high rate of asymptomatic infection. However, it is necessary to continue cohort study with immunologic data in a high risk transmission area as the current understanding of the interactions between the host, the environment and Campylobacter does not explain the variability of the clinical expression of infection.

Keywords: Childhood diarrhea, Surveillance, Risk, Campylobacter, Madagascar

Partie I

PROBLEMATIQUE

Les maladies infectieuses, qui ont eu un impact important sur la démographie mondiale au cours des siècles passés, restent aujourd'hui des priorités de santé publique dans de nombreux pays. Des pandémies ou épidémies majeures ont marqué l'histoire de l'humanité : pandémie de peste au 14ème siècle, pandémie grippale en 1918 et plus récemment épidémie du SIDA due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Mais l'homme ne s'est pas contenté de regarder passer ces événements, il a cherché à les comprendre, à les surveiller. Des moyens scientifiques ont été mis en œuvre pour identifier les agents responsables de ces maladies et comprendre les déterminants de leur diffusion au sein des collectivités, et cela afin de pouvoir les prévenir et les traiter. Le XIXème siècle est riche des découvertes scientifiques qui ont ouvert les portes à des activités de recherche spécifiques au domaine des maladies infectieuses. Au XXème siècle, la pensée scientifique a progressivement intégré les notions de complexité et d'environnement. Le système d'interactions hôte-pathogène a été ouvert à la composante environnementale. L'analyse des différents facteurs pouvant influencer le fonctionnement du système hôte-pathogène a progressivement pris en compte les causes externes des maladies.

1. Objectifs

Le présent travail de recherche se propose d'analyser la morbidité liée aux maladies diarrhéiques à Madagascar et d'identifier des facteurs d'exposition liés à leurs apparitions. L'analyse de cette morbidité passe par trois étapes : (i) description des cas de diarrhées ; (ii) identification des étiologies ; puis (iii) étude de l'impact des facteurs environnementaux sur la morbidité. Pour la dernière étape, nous nous sommes focalisés sur une étiologie, les diarrhées à *« Campylobacter spp »*, et sur un site de recherche, « *Moramanga* ».

« Campylobacter spp » constitue la bactérie la plus fréquemment isolée lors des études réalisées antérieurement à Madagascar. La pathogénicité de *« Campylobacter spp »* n'a pas pût être établie lors de l'étude préalable que nous avons réalisée. Toutefois, le rôle de *« Campylobacter spp »* dans les diarrhées infantiles a été documenté. Nos résultats préliminaires suggèrent notamment un risque plus élevé de diarrhées à Campylobacter chez les enfants de moins de 24 mois. En conséquence, nous avons porté un intérêt tout particulier à cette bactérie qui constitue un risque à la fois zoonotique et alimentaire. Il nous est apparu

pertinent d'estimer son poids réel à Madagascar, surtout en milieu rural, dans des conditions d'hygiènes précaires et des pratiques d'élevage favorisant sa transmission.

Le district de « Moramanga » se trouve sur la marge des hautes-terres de Madagascar dans la partie « Moyen-Est ». L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) y a implanté : (i) un site de recherche clinique, qui bénéficie d'un centre hospitalier de district et d'une unité de pédiatrie construite en même temps que le démarrage de la présente étude, (ii) d'un laboratoire d'hôpital rénové avec appui des équipes de l'IPM. De nombreuses thématiques de recherche se développent dans ce district, elles sont axées sur les problèmes de santé prioritaires du pays: infections respiratoires, résistance bactérienne, maladies diarrhéiques. Le district de Moramanga constitue également un site de surveillance des fièvres et des maladies à potentiel épidémique depuis 2007, un site de surveillance démographique et de l'état de santé de la population depuis 2010. Pourtant le district, comme dans tous pays en développement (PED) connaît des difficultés sanitaires avec entre autres une fréquence élevée de maladies infectieuses.

Notre recherche relative à la morbidité des maladies diarrhéiques et à l'impact des facteurs environnementaux à Madagascar sera exposée en cinq chapitres.

(i) Le premier chapitre est dédié au contexte général de l'étude. Nous présenterons successivement un historique des maladies infectieuses, du système de santé et de la surveillance des maladies dans les PED, puis les enjeux des maladies infectieuses et des diarrhées dans les PED et à Madagascar, et enfin les étiologies et les facteurs environnementaux constituant des facteurs d'exposition potentiels des infections intestinales.

(ii) Le deuxième chapitre est consacré à l'analyse des données relatives aux diarrhées qui ont été collectées dans le cadre du réseau de surveillance syndromique des maladies à potentiel épidémique de Madagascar. Les données, recueillies entre 2008 et 2011 dans 34 centres sentinelles, sont analysées selon leur distribution spatiale et leur évolution temporelle. Les résultats de cette étude nous ont permis de définir notre programme de travail ultérieur, notamment le choix de la période et du type d'étude.

(iii) Le troisième chapitre étudie les agents étiologiques des diarrhées à Madagascar et leur pathogénicité en utilisant une approche cas-témoins. Ce chapitre, complémentaire au chapitre précédent, est indispensable tant du point de vue de la recherche épidémiologique que de la mise en œuvre des politiques de santé publique qui s'efforcent de mieux adapter les traitements probabilistes actuels.

(iv) Le chapitre quatre évalue l'impact des facteurs environnementaux sur les diarrhées infantiles. Nous nous focaliserons sur les infections à Campylobacter à Moramanga dans le cadre d'une étude de cohorte. La morbidité, la pathogénicité liée à Campylobacter et les facteurs d'exposition environnementale associée à la bactérie seront évalués. Des approches descriptives et analytiques sont réalisées entre autres l'utilisation de modèles à effets aléatoires pour prendre en compte le caractère longitudinale des données collectées. Différents facteurs d'exposition : intra-humains, familiaux et, environnementaux (exposition d'origine animale et alimentaire) ont été intégrés dans le modèle. Nous terminerons ce chapitre par des recommandations pour la santé publique

(v) Le dernier chapitre est une discussion sur les problématiques, les résultats, les méthodes utilisées dans ce travail de recherche. Il conclut ce mémoire en récapitulant les informations obtenues. Par ailleurs, des recommandations en santé publique sont formulées

2. Problématique des maladies infectieuses

Les grands fléaux des siècles passés n'ont pas totalement disparu et à ces derniers de nouvelles maladies sont venus alourdir la charge des maladies infectieuses dans le monde et plus particulièrement dans les PED.

2.1. Historique des maladies infectieuses et de leur compréhension

La peste reste dans l'imaginaire collectif des pays développés liée aux grands fléaux des siècles passés. On retrouve trois pandémies documentées, la « peste justinienne » qui s'est déroulée du VI au VIIIème siècle avant JC dans la région méditerranéenne (1), la peste noire qui est apparu au cours du XIVème siècle et a duré plus de 100 ans provoquant le décès d'environ 30% de la population européenne (2, 3), et la 3ème pandémie a débuté en Chine vers le milieu du XIXème siècle (1) avant de diffuser dans le monde entier. Cependant cette maladie reste un problème de santé publique dans certains pays comme Madagascar (2) où les épizooties se transmettent également aux hommes.

Le choléra fait également partie de l'histoire des maladies infectieuses qui ont eu un impact sur la démographie mondiale. Dès l'antiquité, Hippocrate (460 - 377 avant JC) et Galien (129 - 216 après JC) décrivaient une maladie semblable au choléra dans le delta du Gange en Inde. La première pandémie décrite a débuté en 1817 en Inde, la deuxième a eu lieu vers 1826 (4,

5). Les épidémies qui sévissent aujourd'hui sont à mettre sur le compte de la 7ème pandémie qui a débuté en 1961 au niveau de l'archipel des Célèbes, en Indonésie (4). Madagascar a été atteint plus récemment, en 1999 (6). De 1995 à 2005, il a été déclaré 484 246 cas de choléra et 19 631 décès, et 88% d'entre eux provenaient du continent africain (7).

Le paludisme aujourd'hui rattaché à une pathologie des tropiques a eu une histoire mondiale. La mise en cause du paludisme à l'origine de déclin de l'Empire romain et de quelques villes grecques a été évoqué (8). Le paludisme a constitué un problème au cours du Moyen-âge et de la Renaissance, en Europe il a diffusé en Angleterre et en Russie et dans le nouveau monde jusqu'à Montréal et à Boston (9). Les Etats-Unis n'ont pas été épargnés par le paludisme, le pic d'incidence semble se situer vers les années 1875 ; avant 1914, il a été estimé être responsable de plus de 600 000 nouveaux cas par an(8). Actuellement, chaque année au moins 300 millions de cas aigus de paludisme sont enregistrés dans le monde, et plus d'un million de décès. Mais environ 90% de ces décès surviennent en Afrique, principalement chez les jeunes enfants.

La grippe qui dans l'esprit collectif reste rattachée à une maladie bénigne a pourtant eu dans le passé un impact sur la démographie mondiale. La pandémie grippale de 1918 (ou grippe espagnole) a marqué l'histoire mondiale en termes de mortalité(10) et contribue aujourd'hui à inquiéter les autorités sanitaires à travers le monde sur l'impact potentiel d'une nouvelle pandémie et sur nos capacités à l'enrayer.

Diagnostic et caractérisation des agents pathogènes. Les scientifiques n'ont pas attendu la découverte des agents pathogènes pour essayer de comprendre les causes de survenue des maladies infectieuses. Des hypothèses de relation entre la survenue des maladies et l'environnement (climat, alimentation, mode de vie,..) ont été évoquées par Hippocrate (460-377 avant JC). Fracastoro (1478-1553) a suggéré que la transmission inter-humaine des maladies infectieuses se faisait par le biais de particules invisibles polluant l'environnement. Durant l'épidémie de la variole (1570-1085 avant JC), il a été suggéré que les lésions cutanées pouvaient transmettre la variole. En 1854, John Snow avait déjà évoqué le lien entre le choléra et les modes d'approvisionnement en eau lors de l'épidémie de choléra à Londres (3). L'invention du microscope par A.van Leeuwenhoek, entre 1632 et 1723, a permis l'observation et la caractérisation des micro-organismes responsables de nombreuses maladies infectieuses, la confirmation du lien entre une maladie et un micro-organisme. Peu à peu de nombreux agents étiologiques ont été identifiés et isolés : en1880 « le plasmodium » parasite

responsable du paludisme par Alphonse Laveran ; en 1894 le bacille pesteux par Yersin et Kitasato (3, 11) ; et au cours de la 5ème pandémie le *Vibrio cholerae* (12).

Traitements mesures de lutte et autres méthodes de prévention. Les traitements, les mesures de lutte et de prévention ont également évolué au cours du temps avec l'amélioration des connaissances sur les maladies. Dans le passé, le pouvoir contagieux des maladies infectieuses a conduit à proposer des mesures de mise en quarantaine des malades pesteux ou suspects de peste, la destruction des biens et des cadavres, l'interdiction de circulation dans les lieux d'interaction sociale (temple, marché,...), d'utilisation des biens communautaires (fontaines, ruisseau...), l'obligation de port de vêtements facilement reconnaissables et d'utilisation d'une cloche pour les lépreux. Par la suite, d'autres mesures de prévention ont été mises en œuvre avec l'amélioration des connaissances sur les agents pathogènes et leur transmission à savoir les mesures d'hygiène ou d'assainissement, l'utilisation d'eau potable, la vaccination, etc. Les traitements, les plus utilisés dans le passé ont été les plantes locales, les plus souvent citées ont été l'écorce de quinquina (arbre qui contient de la quinine) pour traiter le paludisme. La découverte de molécules anti-infectieuses comme les antibiotiques a eu lieu vers le milieu du XXème siècle avec la pénicilline, celle des médicaments anti-viraux vers les années 1960.

Situation actuelle. Le XXème siècle a été marqué par l'émergence du virus de l'immuno déficience humaine (VIH) en 1981, survenu dans une période où la maîtrise des maladies infectieuses semblait connaître des avancées avec notamment l'éradication de la variole qui laissait penser à certains que les pathologies infectieuses étaient en cours de passer dans l'histoire. Le VIH qui a été rapidement mis en évidence par Luc Montagnier et Françoise Barré-Senoussi(11, 13) continue aujourd'hui de peser sur la morbidité et la mortalité dans de nombreux pays. Et, si la maladie semble aujourd'hui maîtrisée dans les pays industrialisés, elle reste source de nouvelles contaminations quotidiennes dans les PED.

Selon l'OMS, en 2004, les maladies cardio-vasculaires ont été les principales causes de décès dans le monde suivies par les maladies infectieuses(14). Cette transition épidémiologique au niveau mondial avec l'augmentation du poids des maladies non transmissibles aussi bien dans les pays industrialisés que dans les PED (15), ne doit pas conduire à se détourner des maladies infectieuses. En effet, il existe un lien entre certaines maladies non transmissibles et des maladies infectieuses (16) : le cancer du foie et la cirrhose hépatique comme complications des infections par les virus des hépatites B et C, le cancer du col de l'utérus en relation avec

les infections à papillomavirus humains, le cancer gastrique et l'infection par *Helicobacter pylori* Chez les enfants de moins de 5 ans, 6 maladies contribuent à 73% des décès; 4 parmi l'ensemble sont des maladies infectieuses et contribuent pour la moitié des décès dans cette tranche d'âge à savoir les infections respiratoires aiguës (17%), les maladies diarrhéiques (17%), les infections néonatales (9%) et le paludisme (7%).

2.2. Situation des maladies infectieuses dans les pays en développement

Les **maladies infectieuses dans les PED**, occupent encore une place importante et ont un impact à la fois sur la mortalité et la morbidité. Alors que les principales causes de décès dans les pays développés (PD) sont dues aux maladies non transmissibles (5 fois sur 6), dans les PED, les grandes causes de décès demeurent toujours les maladies infectieuses (3 fois sur 6).

Tableau 1**.** Les 6 principales causes de mortalité dans le monde selon le niveau socio-économique des pays, 2004 (14)

PAYS DEVELOPPES		**PAYS EN DEVELOPPEMENT**	
Maladies	**Nombre en millions (%)**	**Maladies**	**Nombre en millions (%)**
Ischémies cardiaques	1,3 (16,3)	Infections respiratoires des voies basses	2,9 (11,2)
Maladies cérébro-vasculaires	0,8 (9,3)	Ischémies cardiaques	2,5 (9,4)
Cancer du poumon, de la trachée et des bronches	0,5 (5,9)	Maladies diarrhéiques	1,8 (6,9)
Infections respiratoires des voies basses	0,3 (3,8)	Infection à VIH	1,5 (5,7)
BPCO	0,3 (3,5)	Maladies cérébro-vasculaires	1,5 (5,6)
Maladie d'Alzheimer et autres démences	0,3 (3,4)	BPCO	0,9 (3,6)

BPCO : Broncho Pneumopathies Chroniques Obstructives ; VIH : Virus de l'Immuno-Déficience Humain

En Afrique subsaharienne, il a été estimé que les maladies infectieuses sont responsables de 52% des décès et de 50% d'Année de Vie Corrigée du Facteur d'Invalidité (AVCI) en 2002 (17). Même si les progrès thérapeutiques et préventifs ont entraîné une diminution du taux de mortalité mondial chez les enfants de moins de 5 ans (146 pour 1000 à 79 pour 1000 de 1970 à 2003) (18), cette baisse a été plus faible dans les PED plus particulièrement en Afrique à cause de l'épidémie du Virus de l'Immunodéficience Humain (VIH) et de la défaillance du système de santé (19). En 2004, l'OMS estime que 45% des décès d'enfants de moins de 5 ans

ont été enregistrés au niveau du continent africain et 30% au niveau de l'Asie du sud-est. Hormis les causes néonatales, les trois premières causes de décès infantiles dans les PED en 2004 sont les infections respiratoires aigües (18,1%), les maladies diarrhéiques (15,2%) et le paludisme (10,7%) (20, 21). La malnutrition constitue un facteur sous-jacent qui favorise l'apparition de ces maladies infectieuses, cette malnutrition englobe le retard de croissance et l'émaciation ainsi que les déficits en fer ou en zinc, iode et vitamine A.

Les adultes sont également touchés par les maladies infectieuses car en Afrique et en Asie du sud-est, les décès dus aux maladies infectieuses dans la tranche d'âge de 15-59 ans sont respectivement de 62% et 29%(14). En termes de morbidité, les infections respiratoires basses et les maladies diarrhéiques sont les 2 principales causes et responsables de 11% des AVCI (14). L'AVCI due aux maladies infectieuses dans les PED est 15 fois plus élevé que celui dans les PD (22). Les maladies infectieuses responsables de grandes pandémies et épidémies qui existaient dans l'ère avant JC continuent encore à sévir dans les PED alors que dans les pays riches, elles sont totalement contrôlées ou éradiquées.

Certaines maladies comme la peste et le choléra sont devenues endémiques dans certains pays d'Afrique et de l'Asie (Inde, Asie du sud-est). En 2003, 9 pays ont rapporté 2118 cas et 182 décès de la peste, 98,7% de ces cas et 98,9% de ces décès proviennent de l'Afrique (2). La 7ème pandémie du choléra qui a démarré au 20ème siècle n'est pas encore terminée et sévit jusqu'à nos jours, et c'est la plus étendue et la plus meurtrière des pandémies décrites. Depuis l'année 2000, plus de 50% des cas mondiaux ont été notifiés en Afrique avec environ 100 000 à 200 000 cas par an. En 2010, le nombre de cas cumulé de choléra augmentait de 43% par rapport à celui de 2009 et de 130% par rapport à celui de 2000. Ceci est dû à la grande flambée épidémique survenu en Haïti en octobre 2010. Sur les 32 pays ayant notifié des décès dus au choléra, 20 étaient situés sur le continent africain et ont compté 3397 morts, soit 45% du total mondial. Dans la Région Amérique, Haïti a notifié plus de 7000 décès et plus de 500 000 cas (23), le nombre de décès représente 53% du total mondial (24).

Le paludisme totalement éradiqué ou en voie d'éradication dans de nombreux pays représente encore 10% de la charge totale de morbidité du continent africain. Les 90% des cas de paludisme annuel (90%) surviennent en Afrique (25). Le coût annuel de l'effet direct du paludisme pour le continent africain est de 12 milliard de dollars environ, il a entraîné un ralentissement de l'économie africaine de 1,3% par an (26). Le paludisme est la 3ème cause de mortalité chez les moins de cinq ans en Afrique en dehors des causes néonatales (14). Il est

responsable de 40% des dépenses de santé publique, de 30-50% des admissions dans les hôpitaux et de pas moins de 50% des consultations externes dans les zones de forte transmission (27). L'Afrique est le dernier continent en termes de diminution du nombre de décès dû au paludisme parmi les pays membres de l'OMS ; des pays africains comme le Rwanda, le Zambie, Sao Tome et Principe qui avaient enregistré une baisse du nombre de cas paludisme commencent à notifier une augmentation depuis 2009 (28).

Les maladies émergentes comme le Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA) n'a pas épargné les PED, le SIDA constitue la principale cause de décès des adultes de 15 à 59 ans en Afrique, avec 3 à 4 décès/1000 habitants. Les autres maladies infectieuses viennent par la suite en 2ème position comme causes de décès. La majeure partie de personnes nouvellement infectées par le VIH provenait de l'Afrique subsaharienne, en 2001 elles ont été estimées à 2,2 millions (1,9-2,4) (29). En 2009, le nombre de personnes vivant avec une infection à VIH en Afrique subsaharienne a atteint 22,5 millions (20,9–24,2), soit 68 % du total mondial. On estime à 1,3 million (1,1–1,5) le nombre de personnes décédées de maladies liées au sida en Afrique subsaharienne en 2009, ce qui représente 72 % du nombre total de décès imputables à l'épidémie au niveau mondial. Environ, 7 pays africains ont une prévalence du SIDA à plus de 20% à savoir le Botswana (36,5%), le Zimbabwe (33,9%), le Swaziland (33,7%), Lesotho (30,1%), le Namibie (22,2%), le Zambie (21,6%) et l'Afrique du sud (21,3%)(30).Cette épidémie de VIH n'est pas sans conséquence, car elle semble contribuer à la forte incidence de la tuberculose dans les PED. L'Asie du Sud-Est est la zone avec la plus forte incidence de tuberculose dans le monde avec 49% des cas mondiaux enregistrés en 1990 (31). L'Afrique subsaharienne a notifié 24% des cas de tuberculose toutes formes et 26% des cas de tuberculose pulmonaire contagieuse en 2002. L'incidence estimée de la tuberculose contagieuse est de 149 pour 100 000 habitants en Afrique subsaharienne (32).

Les Maladies Sexuellement Transmissibles (MST) comme la syphilis congénitale est endémique dans certains PED ; en 1999, il a été estimé que 4 millions d'adultes sont atteints de syphilis en Afrique subsaharienne, 3 millions en Amérique Latine et aux Caraïbes et 4 millions en Asie et Asie du sud-est (15).

D'autres maladies moins meurtrières mais à forte morbidité comme la filariose lymphatique, la grippe, la trypanosomiase responsables de millions d'AVCI existent également dans les PED (33). Presque la moitié de la population vivant en PED présentent des maladies ou infections liées au problème d'approvisionnement en eau ou de mauvaises conditions

d'hygiène comme les maladies diarrhéiques ou les infections intestinales, les schistosomiases, les trachomes (26).

2.3. Situation des maladies infectieuses à Madagascar

Comme tout PED, le poids des maladies infectieuses reste important à Madagascar, mais l'estimation de leur impact dans la population a été peu documentée. A part les maladies qui font l'objet d'une surveillance épidémiologique particulière, les données disponibles concernent celles des études ponctuelles menées pour la recherche. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les 2 maladies infectieuses les plus fréquentes à Madagascar à savoir les maladies diarrhéiques et les infections respiratoires sont responsables respectivement de 38 AVCI/1000 capita et de 21 AVCI/1000 capita (34). Les maladies meurtrières à caractère épidémique qui ont marqué l'histoire de l'humanité comme la peste, la grippe ou le paludisme ont existé depuis des siècles à Madagascar et continuent à provoquer des impacts que ce soit en termes de morbidité ou de mortalité.

L'histoire de **la peste** débute à Madagascar en 1898 au cours de la troisième pandémie dans la ville portuaire de Tamatave à l'est à partir d'un bateau venant de l'Inde (35) puis s'est étendue dans tout le pays pour atteindre la capitale puis les hautes terres (36). La mise en place des campagnes de vaccination, l'utilisation de la streptomycine ainsi que les insecticides ont permis de réduire le nombre de cas. Toutefois, vers les années 1980 après une trentaine d'années de silence, la peste a ré émergé dans la capitale puis à l'ouest dans la ville de Mahajanga après une soixantaine d'années de silence. A l'exception de la ville de Mahajanga, les zones d'endémies pesteuses sont dans la majorité des cas celles à plus de 800 m d'altitude (37).

La première épidémie de **grippe** à Madagascar date de 1890. L'épidémie semble avoir démarré à l'est vers 1893 puis a atteint la capitale Antananarivo en 1894 pour s'étendre à l'ouest (38). La pandémie grippale de 1918 n'a pas épargné Madagascar, avec comme point de départ le nord par le port d'Antsiranana et l'est par des navires venant de France, elle a entraîné la mort de 86 352 Malgaches (taux de mortalité 2,65%) dont plus de 21 000 dans la capitale. La mise en place de la surveillance biologique de la grippe effectuée par le Laboratoire de Virologie médicale de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) qui devient Centre National de Référence de l'OMS pour la grippe en 1978 (38) a permis de détecter douze flambées épidémiques de 1975 à 2002. L'épidémie de 2002 responsable de 2,5% de

mortalité et 16% de morbidité était due aux virus A (H3N2) et B, elle a principalement touché la province de Fianarantsoa (80% des cas), la forte mortalité concernait les enfants de 1 à 4 ans et les sujets de plus de 65 ans (39). Depuis 2007, une surveillance syndromique a été couplée à la surveillance biologique de la grippe déjà mis en place (40). Ce système a permis de détecter une augmentation des cas de grippe lors de la pandémie grippale à A(H1N1)pdm09 laquelle a atteint Madagascar en août 2009 dans la capitale (40).La diffusion communautaire à Antananarivo a été observée vers le mois de septembre 2009 et le pic en novembre 2009.

Le **paludisme** semblait déjà exister à Madagascar vers les années 1500, les Portugais qui ont découvert Madagascar en 1500 évoquaient la mauvaise réputation des côtes malgaches, due probablement au paludisme. Les parasites et vecteurs ont été amenés sur les côtes de Madagascar par les migrations de populations : des Indonésiens du I au XIII^{ème} siècle, des Bantous au II^{ème} et III^{ème} siècle, des Arabes du VII au XIV^{ème} siècle. Les 4 types de parasites existent à Madagascar mais 90% des cas de paludisme sont dus à *Plasmodium falciparum*. Les vecteurs présents à Madagascar sont *Anopheles gambiae, funestus et mascarensis*. Cette maladie à transmission vectorielle bénéficie d'une surveillance syndromique et biologique des cas humains depuis 2007 (41), actuellement 34 sites sentinelles participent à ce réseau de surveillance. Toutefois, des épidémies sporadiques de paludisme ont été observées à Madagascar en 2012.

Les grandes épidémies comme le **choléra** a épargné Madagascar jusqu'en 1999. Le premier cas s'est déclaré à Mahajanga en mars 1999 (6) puis il s'est étendu dans toute l'île en dix mois après l'épidémie qui avait touché l'Archipel des Comores. La souche isolée est *V. cholerae*, sérogroupe O1,sérotype Ogawa, biotype El Tor, le même biotype que celui qui circulait aux Comores depuis 1998. De Mars1999 à Janvier 2002, 45402 cas de choléra ont été enregistrés dans tout Madagascar avec 5,8% de décès, 79 sur les 111 districts sanitaires (71%) ont été touchés (6). Depuis 2003, le nombre de cas de choléra déclarés par Madagascar à l'OMS est très bas: 5 cas déclarés en 2003, et depuis aucun cas n'a été déclaré jusqu'à ce jour.

Concernant le **VIH Sida**, le nombre de cas est estimé à 5000 en 1989 avec 130 personnes malades et plus de 1 millions de personnes à risque. La prévalence du VIH est encore faible à Madagascar toutefois elle ne cesse d'augmenter depuis 1989 : elle était de 20/100 000 habitants en 1989, 30/100 000 en 1992 et 70/100 000 habitants en 1995 (42). Ces données ont

été complétées depuis 1995 par des données issues de la surveillance sérologique de la syphilis et du VIH effectuée par le Laboratoire Nationale de Référence VIH/SIDA : la prévalence du VIH chez les adultes a été estimée à 0 ,07% en 1995(43).

Les maladies négligées qui ont bénéficié d'un programme de lutte et de recherche comme les schistosomiases intestinales et urinaires sévissent aussi à Madagascar. L'histoire des bilharzioses malgaches a commencé en 1918 avec la description par Girard (1918) de trois cas de dysenterie bilharzienne à *Schistosoma mansoni* à Antsiranana chez des tirailleurs originaires du sud de l'île. Par la suite, des foyers de cette même affection ont été signalés dans le sud-est, l'est, l'ouest et le moyen-ouest et les hauts-plateaux malgaches. Vers les années 1994, une extension des foyers de *S.mansoni* a été observée. L' importation des souches de parasites par les migrations humaines et leur adaptation aux facteurs climatiques ont permis la création de nouveaux foyers de schistosomiase intestinale dans des zones considérées comme exemptes de transmission à *S.mansoni.* Ainsi, dans la plaine d'Antananarivo, la prévalence globale de *S.mansoni* en milieu scolaire a été de 4,3% en 1994 (44), en 1999 elle a été de 1,8% variant de 0,6% à 23,3% selon les écoles (45).

Les maladies infectieuses chroniques comme la tuberculose a fait l'objet d'un programme national de lutte depuis 1991 (46) ainsi qu'une surveillance passive. Madagascar se trouve parmi les pays à forte incidence de tuberculose. De 1996 à 2004, 149 886 cas de tuberculose toutes formes confondues ont été diagnostiqués dans les 205 Centres de Diagnostic et de Traitement, dont 65,9% de nouveaux cas. En 2004, l'incidence de la tuberculose a été estimée à 81,8/100 000 habitants (47), la prévalence de la résistance aux antituberculeux est relativement basse à Madagascar. Une enquête nationale menée d'octobre 2005 à juillet 2007 sur un échantillon représentatif de la population générale a montré que la prévalence de la résistance chez les nouveaux cas est de 6,5% (IC 95% : 4,9-8), elle est de 11,5% (IC95% : 4,8–18,2%) chez les tuberculeux déjà traités(48). Cependant, le taux d'abandon au traitement est encore élevé de l'ordre de 16,5% (47) pouvant constituer un risque dans la diffusion de la maladie.

Des études menées dans un objectif de recherche sur les hépatites vers les années 1990 et 2004 a permis de disposer de quelques données épidémiologiques sur les hépatites virales A, B et C. Elles ont été menées dans la capitale et sur la côte est. La séroprévalence de l'hépatite A est toujours élevée avec une prévalence de 92,2% augmentant proportionnellement avec l'âge(49). Celle de l'hépatite B était très élevée, 72,5 à 89,8% de la population étudiée avait

au moins un marqueur du virus B, et 18,9 à 30,5 % des sujets étaient porteurs de l'Ag HbS (50). Par contre, la séroprévalence de l'hépatite C est encore faible de l'ordre de 1% (51, 52).

Toutefois, les 3 principales causes de morbidité vues en consultation sont constituées par les fièvres suspectées de paludisme, les infections respiratoires aigües et les maladies diarrhéiques.

3. Surveillance et contrôle des maladies infectieuses dans les PED et à Madagascar

3.1. Historique de la surveillance et du contrôle sanitaire

Le concept de collecte et d'utilisation de données de morbidité et de mortalité pour orienter les actions en santé publique est né en Europe au moment de la Renaissance. Au cours du XIVème siècle, la 2ème pandémie de peste, a conduit à réfléchir sur les moyens d'empêcher la diffusion de la maladie, à titre d'exemple la mise en quarantaine des patients pesteux à Marseille et à Venise.

3.1.1. Système de surveillance

Au cours du XVIème siècle, l'enregistrement d'événements comme les décès et les naissances a commencé dans de nombreuses villes européennes, mais leur utilisation dans le domaine de la santé publique n'a été réalisée qu'un siècle après. Le concept de surveillance a diffusé dans d'autres pays européens et au-delà des mers jusqu'aux colonies américaines dont certaines ont légiféré sur des maladies à déclaration obligatoire comme la rougeole, le choléra et la fièvre jaune. Le XIXème siècle a été marqué par l'expansion de l'utilisation des données de surveillance pour les actions en santé publique. La nécessité de données plus précises et fiables sur les causes de décès a conduit à la mise en place des certificats de décès et l'enregistrement systématique des cas de décès en 1837 au Royaume-Uni.

Au cours du XXème siècle, le concept de surveillance a évolué. Considéré au début comme l'observation des individus exposés au risque de maladies transmissibles afin de réaliser l'isolement des cas le plus rapidement possible, il a été étendu à la surveillance des maladies à l'échelle des populations et a conduit à la création des Centers for Disease Control (CDC, USA) en 1950. En 1965, l'unité de surveillance épidémiologique de l'OMS à Genève a été créée dans la division des maladies transmissibles; le 1er rapport sur la surveillance des maladies transmissibles est publié par l'OMS en 1966.

Le risque de pandémie due au virus de la grippe aviaire A(H5N1), la diffusion du virus du SRAS en 2003 révélant les difficultés à limiter les mouvements de population ont accéléré les réflexions qui étaient en cours pour réviser le Règlement Sanitaire International (RSI). La version révisée du RSI en 2005 mentionne: i) l'élargissement du RSI initialement limité au choléra, à la peste et à la fièvre jaune à toutes les urgences sanitaires de portée internationale, ii) la nécessité de renforcer le système de surveillance déjà en place en incluant toutes les maladies à potentiel épidémique et iii) l'utilité de mettre en place un système d'alerte précoce et un système permettant de rapporter les épidémies d'importance en santé publique (58ième Assemblée mondiale pour la santé, 2005)

3.1.2. Système de santé

Un système de santé est l'ensemble des organisations, institutions, ressources et personnes dont l'objectif principal est d'améliorer la santé(53). Depuis longtemps, des systèmes de santé se sont développés dans un objectif de traiter des maladies mais aussi de les prévenir. Dans le monde entier, des pratiques traditionnelles fondées sur des remèdes à base de plantes, souvent associées à une aide spirituelle existent depuis des milliers d'années et ont été surtout utilisées pour la prévention et le traitement des maladies. La médecine chinoise traditionnelle remonte à plus de 3000 ans et joue encore un rôle prépondérant dans le système de santé de la Chine. Il en va de même des médecines anciennes en vigueur dans le sous-continent indien et les pratiques répandues parmi les peuples autochtones d'Afrique et d'Amérique.

Dans de nombreux pays, les hôpitaux existaient mais très peu de patients y avaient accès. Jusqu'au milieu du XIXème siècle, ces hôpitaux étaient pour la plupart administrés par des organisations caritatives et n'étaient qu'un simple refuge pour les orphelins, les pauvres ou les aliénés. Vers la fin du XIXème siècle, les sociétés ont commencé à prendre conscience du poids des maladies en termes de décès, d'absentéisme ou d'incapacités. Dans un souci de rentabilité économique, les employeurs ont alors commencé à fournir à leur personnel des services médicaux. C'est ainsi qu'en 1883, l'Allemagne a adopté un système professionnel avec une loi obligeant les employeurs à contribuer à l'assurance-maladie de leurs employés. C'est le premier exemple d'un modèle d'assurance sociale imposé par l'Etat, la protection sociale est liée au travail, les services de santé sont fournis proportionnellement aux cotisations, qui sont fonction des salaires (54). Ce modèle s'est étendu dans toute l'Europe et même au Japon.

Après la deuxième guerre mondiale, le Service national britannique a contribué à l'édification d'un Service national de Santé, probablement celui qui a été le plus imité de tous les systèmes de santé. C'est un système « national » avec une protection sociale et universelle, gérée entièrement par l'Etat et uniforme (chaque individu bénéficie des services selon ses besoins, indépendamment des revenus) (55). Un grand nombre de pays occidentaux ont développé des systèmes nationaux depuis le XIXème siècle à commencer par la Nouvelle-Zélande, le Costa-Rica, la Mexique et l'Afrique du sud en 1944.

3.2. Surveillance et contrôle sanitaire dans les PED

Les Pays en Développement (PED) sont confrontés à des difficultés de ressources financières et de capacités humaines aussi bien sur un plan quantitatif que qualitatif pour développer leurs propres systèmes de surveillance et de santé.

3.2.1. Système de surveillance

Les premiers systèmes de surveillance ont été mis en place et décrits dans les pays développés (56). Des initiatives ont été développées par l'OMS pour appuyer les PED à renforcer leur système de surveillance, comme la stratégie de Surveillance Intégrée de la Maladie et Riposte (SIMR) adoptée par les 46 pays de la région Afrique en 1998. La SIMR vise à mettre en commun les ressources des différents programmes nationaux afin de collecter l'information épidémiologique de l'ensemble des maladies à partir d'un même point focal au niveau des districts sanitaires. Une liste de 43 maladies fait l'objet de la SIMR, alors que les capacités de diagnostic de laboratoire sont limitées. La Tanzanie et l'Ouganda figurent parmi les premiers pays africains à avoir mis en œuvre la SIMR. En Ouganda, les 8 premières années de 2001à 2008 ont été marquées par une amélioration du système de surveillance objectivée par une amélioration de la complétude et de la promptitude des données provenant des districts, une augmentation de la proportion d'épidémies investiguées dans les 48heures après la notification (57). Depuis la mise en place du système, le taux de létalité dû au choléra et à la méningite à méningocoques a baissé (choléra de 7% à 2%, méningite de 16% à 4%), ces résultats pourraient être liés à l'amélioration de la réponse aux épidémies. Toutefois, il apparaît que la capacité de confirmation biologique est encore faible. En Tanzanie, les 7 premières années de fonctionnement n'ont pas conduit à l'amélioration de la qualité des données collectées (58). Les définitions de cas ne sont pas encore standardisées, les outils de surveillance ne sont pas disponibles (moins de 2% des centres disposent de tous les outils nécessaires), moins de la moitié des centres reçoivent les retro-informations du niveau central.

Mais l'OMS n'est pas le seul organisme à s'intéresser à appuyer les systèmes de surveillance. En 1998, le Ministère de la santé indonésienne en collaboration avec l'unité de recherche médicale navale des USA a mis en place un système d'alerte précoce et de reconnaissance d'épidémies qui par la suite a été adopté par le gouvernement indonésien comme étant le système de surveillance national indonésien (59, 60). C'est un système de surveillance syndromique basé sur la collecte et l'analyse quotidienne de données hospitalières sur 29 signes et symptômes. Ce système a permis de détecter des épidémies de diarrhées, de dengue et d'autres maladies. En 2002, ce système a permis de détecter une épidémie de diarrhées apparue à la suite d'une inondation à Jakarta afin de mettre en place de mesures de contrôle adapté. Une approche similaire a été menée à Taiwan en 2004 pour pouvoir faire face aux maladies émergentes et pour répondre au risque d'épidémie de grippe aviaire depuis 2003 (61) en collaboration avec le Real-time Outbreak and Disease Surveillance de l'université de Pittsburgh.

Les maladies vectorielles, font l'objet de surveillance dans les PED. Des systèmes d'alerte précoce sur le paludisme ont été développés en Afrique : en Ethiopie (62), sur les hautes terres africaines qui sont des zones de paludisme instable avec donc un risque épidémique majeur, aussi un projet de système d'alerte précoce sur le paludisme (HIMAL-Highland Malaria Project) a été mis en place en 2002 s'intéressant à développer un volet de surveillance entomologique (63, 64). Un système de surveillance syndromique de la dengue a été mis en place en Guyane Française en 2006 suite à une épidémie détectée au travers des données de laboratoire mais qui n'a pas permis d'évaluer la situation réelle au niveau de la population. Tous les centres de santé, 3 centres hospitaliers et 27% des médecins généralistes ont été amenés à participer à cette surveillance syndromique avec une collecte des données sur un rythme journalier (65).

Des réseaux de surveillance biologique comme le réseau de surveillance de la grippe ont été développés dans les PED où des capacités en laboratoire existaient. Ils ont été couplés par la suite à des systèmes de surveillance épidémiologique. Tel est le cas de quelques pays situés en Afrique subsaharienne participant au projet SISA (*Strengthening Influenza Sentinel Surveillance in Africa*) lesquels avaient reçu un appui de l'Agence de Médecine Préventive et de l'OMS pour la mise en place d'un système de surveillance de la grippe ou le renforcement des capacités en cas de système déjà existant (66). Le projet a permis la mise en place d'un système de surveillance biologique et épidémiologique de la grippe au Sierra Léone. Mais dans la plupart des pays, les activités ont été surtout axées dans le développement des

capacités de collecte de données de surveillance épidémiologique de qualité en complément des données biologiques déjà recueillies. Ces pays diffusent leurs données de surveillance sur la grippe par l'intermédiaire des bases de données de l'OMS (FluID et FluNet), lesquelles sont utilisées pour la surveillance mondiale de la grippe.

D'autres outils de surveillance ont été développés sur des populations limitées, ils se basent sur des sites de surveillance démographique combinés à celle de l'état de santé de la population, à titre d'exemple le réseau INDEPTH (*The International Network for the Demographic Evaluation of Populations and Their Health)* qui regroupe quelques pays à moyen et faible ressources (67).

3.2.2. Organisation du système de santé publique

Le système de santé dans les PED a été marqué par trois orientations successives: gratuité de soins, participation financière des usagers aux résultats très contrastés et le partage des risques dans des mécanismes assuranciels.

i) ***Système de santé au cours de la colonisation.*** Au cours de la période coloniale, un système national avait été mis en œuvre dans des territoires africains sous administration coloniale, mais était essentiellement destiné aux fonctionnaires de l'administration coloniale et aux expatriés, les Africains ne bénéficiaient que de prise en charge de second ordre. Ce sont les organisations caritatives et les programmes de santé publique qui ont dispensé des soins à la majorité de la population.

ii) ***Promotion des soins de santé primaires.*** Une vague de réformes avec un accent sur la promotion des soins de santé primaires en vue de parvenir à une couverture universelle d'un coût abordable est née au cours de la conférence internationale OMS/UNICEF sur les soins de santé primaires qui s'est tenue en 1978 à Alma-Ata qui avait fixé un objectif de santé pour tous en 2000 (68). Cette démarche s'inspirait de l'expérience acquise au cours de projets de lutte contre la maladie dans les années 1940, notamment en Afrique du Sud et dans d'autres pays. L'absence de modèle unique de soins primaires a fait qu'il était difficile de suivre les exemples probants des pays qui ont montré qu'une amélioration substantielle de la santé pouvait être obtenue sans dépenses excessives. Bien que de nombreux pays aient formé et utilisé des agents de santé communautaires pouvant dispenser des services de base rentables dans des structures rurales simples, beaucoup de programmes ont été des échecs car le financement était insuffisant; les agents de santé étaient insuffisamment équipés et la qualité

des soins était souvent médiocre, les services de l'échelon inférieur étaient souvent mal utilisés et les patients qui avaient les moyens d'y accéder allaient en général se faire soigner directement dans les hôpitaux.

iii) ***Approches par système de santé de district avec participation financière des usagers.***

Suite aux difficultés rencontrées dans la réalisation de cet objectif d'Alma-Ata, 10 ans plus tard, une réunion de ministres de la santé africains a lancé en juin 1987 l'initiative de Bamako afin de réformer la gestion des systèmes de santé au Sud. Parrainée par l'OMS et l'UNICEF, en partenariat avec les gouvernements, l'initiative de Bamako est née de la constatation que de nombreux pays – notamment en Afrique subsaharienne n'avaient, à la fin des années 1980, ni les ressources ni les moyens pratiques nécessaires pour mettre en œuvre la conception générale des soins de santé primaires (69). L'Initiative de Bamako visait à élargir l'accès aux soins de santé primaires en améliorant la qualité, l'efficacité, la viabilité financière et l'équité des services de santé en demandant aux communautés de financer les soins avec en plus une intégration des actions de santé selon une approche en termes de système de santé de district(70). Il a été constaté qu'un système de santé primaire ne peut fonctionner sans qu'il y ait une bonne organisation, gestion et planification au niveau primaire et au niveau du 1er niveau de référence qui est le district. Le système de santé de district repose sur les activités de prévention et de soins fournies à des populations bien définies par le système de santé primaires et les agents de santé communautaires lesquels sont sous la supervision de l'hôpital de district et les équipes de santé de district (71).

Figure 1 . Organisation du système de santé pyramidal en PED

A la base de la pyramide se trouve les centres de soins primaires, si ce premier recours est dépassé, le centre de soins réfère à un centre plus compétent. Il y a 3 niveaux de référence : hôpital de district, hôpital régional, Centre Hospitalier Universitaire. Les soins dans ces 3 types de structures sont toujours payés par le malade. Les principales missions des centres de santé primaires ou paquet minimum d'activités (PMA) sont : la prévention primaire ,les soins curatifs courants avec utilisation de médicaments essentiels et « la référence » des patients en cas de besoin, le Programme Élargi de Vaccination(PEV) ciblant surtout les enfants et les femmes, les Consultations Prénatales (CPN) et accouchements afin de réduire la mortalité maternelle et une stratégie avancée pour les villages éloignés du centre de soins mais dépendant de lui permettant de s'assurer que les habitants bénéficient tous des programmes nationaux PEV et CPN. Ces centres de soins primaires disposent de moyens et ressources humains, matériels, et financiers.

Les différents pays ont suivi plusieurs voies pour appliquer l'initiative de Bamako. Bien qu'un grand nombre de pays ait adopté cette initiative, le passage à l'échelle n'a pu être réalisé que dans un petit nombre d'entre eux. En substance, la mise en œuvre de l'initiative a durablement étendu la couverture vaccinale, a favorisé un recours accru aux services de santé chez les enfants et les femmes de la couche la plus pauvre de la population dans quelques pays d'Afrique comme le Bénin et la Guinée car la mise en place du système a amélioré la qualité des soins (72). Cependant, cette initiative a ses limites, le système de recouvrement de coûts a soulevé beaucoup de critiques car une forte proportion de la population pauvre n'avait pas recours aux services de santé essentiels malgré les exonérations et les subventions dont ils bénéficiaient, tels étaient le schéma apparu au Ghana (73) et au Kenya (74) en milieu rural qui a conduit à une diminution de fréquentation des centres de santé suite à la mise en place du système de recouvrement des coûts.

iv) ***Système de santé avec dispositifs à base d'assurances***. Depuis les années 90, la réflexion sur le financement des systèmes de santé a été surtout influencée par les analyses entre santé et développement et les Objectifs du Millénaire, elle souligne la nécessite de développer des dispositifs assuranciels. Même si dans le secteur formel, le mécanisme d'assurance est déjà disponible ; dans les PED surtout en Afrique la plus grande partie de l'économie se situe dans le secteur informel. La mise en place des systèmes d'assurance maladie a été tentée dans certains pays comme le Ghana et le Rwanda: les assurances maladies communautaires (AMC), les assurances maladies sociales (AMS). En 2008, l'AMC

couvrait deux millions de personnes en Afrique, sur une population totale d'environ 900 millions (soit 0,2%). Le Rwanda avait opté pour les AMC, alors que le Ghana avait choisi les AMS. Bien qu'au début de la mise en place du dispositif, le nombre d'adhérents était en augmentation progressive des chutes d'adhésion ont été observées par la suite. Bien que les systèmes d'assurance puissent jouer un rôle important, ils n'ont pas, à ce jour, pu contribuer sensiblement à la couverture universelle dans les pays à faible revenu où des millions de personnes restent exclues de l'accès aux soins de santé. Jusqu'à présent, rien ne prouve qu'un de ces mécanismes assuranciels puisse combler les insuffisances de financement des secteurs de la santé des pays à faible revenu ; couvrir les populations pauvres; accroître le partage des risques et le niveau de protection sociale et en améliorer la qualité (75).

3.2.3. Les conséquences liées au système de santé mis en place en PED

Malgré ces différentes réformes menées au niveau du système de santé dans les PED, les indicateurs de performance du système de santé y demeurent déplorables. L'espérance de vie est en moyenne de 40 ans, la valeur la plus faible à 35 ans a été retrouvée au Botswana, Lesotho et Swaziland (Japon : 82 ans, Suisse : 80 ans) (76). Le taux de mortalité maternel est en moyenne de 240 décès pour 100 000 naissances vivantes et la probabilité de décès maternel suite à des complications maternelles est de 1/150 (77).

Les problèmes de santé dans les PED résultent de la combinaison de plusieurs facteurs: socio-culturels, économique, politique, et aussi la mauvaise planification et réalisation des programmes/politique de santé. Dans les PED, l'accessibilité aux soins constitue un problème du fait de limites à l'accessibilité géographique et également à l'accessibilité financière. La disponibilité du système de soins, l'offre de soins et la qualité des soins sont des problèmes courants dans les PED. Tout ceci a entraîné une mauvaise perception des centres de santé d'où la réticence de la population à les utiliser (78). Le budget annuel alloué à la santé dans les PED est faible d'environ 10% alors que les PED supportent 90% du poids des maladies infectieuses au niveau mondial (79). Dans les pays à faibles ressources, le ratio personnel/ population est faible par rapport à celui des PD, il y a 0,5 médecin/1000 habitants (versus 2,7 pour les PD), 0,8 infirmiers/1000 habitants (versus 8,2 pour les PD) et 9 lits d'hôpitaux/10 000 habitants (versus 57 pour les PD)(80). Dans les PED, 60% des dépenses des ménages sont liées aux dépenses de santé alors que dans les PD, elle est seulement de 20% (81).

3.3. Surveillance et contrôle sanitaire à Madagascar

Le système de santé de Madagascar comme celui de la plupart des PED se caractérise par une structure de santé pyramidale mais en l'absence de ressources humaines, il ne peut prétendre à une véritable fonctionnalité. Il existe des problèmes d'accessibilité aux soins qui se surajoutent au tableau épidémiologique déjà chargé en termes de morbidité et de mortalité.

Le système de santé à Madagascar. Vers les années 1980 (36), les analyses du système de santé malgache ont relevé de nombreuses lacunes qualitatives et quantitatives. Aujourd'hui, le document de «Politique Nationale de Santé» élaboré en 1996, sert de base à tous les projets et programmes de développement sanitaires et de référence pour une réforme du secteur de la santé. Les axes principaux sont : la décentralisation basée sur les districts sanitaires, la participation communautaire, le recouvrement des coûts (débuté en 1998), la disponibilité des médicaments et consommables essentiels.

Le système de santé s'articule à la structure administrative existante; il a trois niveaux bien distincts :

- Le niveau Central « Ministère de la Santé et du Planning Familial » : définit l'orientation globale de la Politique Nationale de Santé, les grands axes stratégiques et la mise en œuvre.
- Le niveau Régional « Direction Régionale de la Santé et du Planning Familial » : coordonne l'exécution de la Politique Nationale de Santé et la mise en œuvre au niveau de la région. Il effectue un appui technique au niveau des districts sanitaires
- Le niveau District « Service de Santé de District » qui représente le niveau périphérique, assure la mise en œuvre de toutes les activités des programmes de santé aux niveaux des Centres Hospitaliers du niveau 1 et 2 et des centres de santé de base (CSB). Ces CSB assurent les soins de santé primaire. Le niveau district comporte : i) un service de santé du premier échelon formé de CSB qui constituent la porte d'entrée de l'usager dans le système de santé et servent aussi d'interface entre la communauté et le système de santé, il assure un Paquet Minimum d'Activité (PMA), (ii) un hôpital de référence (CHD) assurant un Paquet Complémentaire d'Activité (PCA) et qui constitue le premier niveau de référence. Ces deux niveaux forment le Service de Santé de District, entité opérationnelle du système de santé malgache et pièce maîtresse de la politique de décentralisation dans le secteur santé. Le décret n°94-678 du 31 octobre 1994 fixe les attributions et l'organisation générale du

Ministère de la Santé et institue la mise en place des Services de Santé de District ou Districts Sanitaires.

- Le niveau communautaire constitue la base du système, à la fois acteur et bénéficiaire. C'est un niveau opérationnel pour atteindre les populations résidant à plus de 1 heure de marche d'une formation sanitaire. Le niveau communautaire comporte un réseau d'agents communautaires qui véhiculent les messages de santé ainsi que certains produits sanitaires.

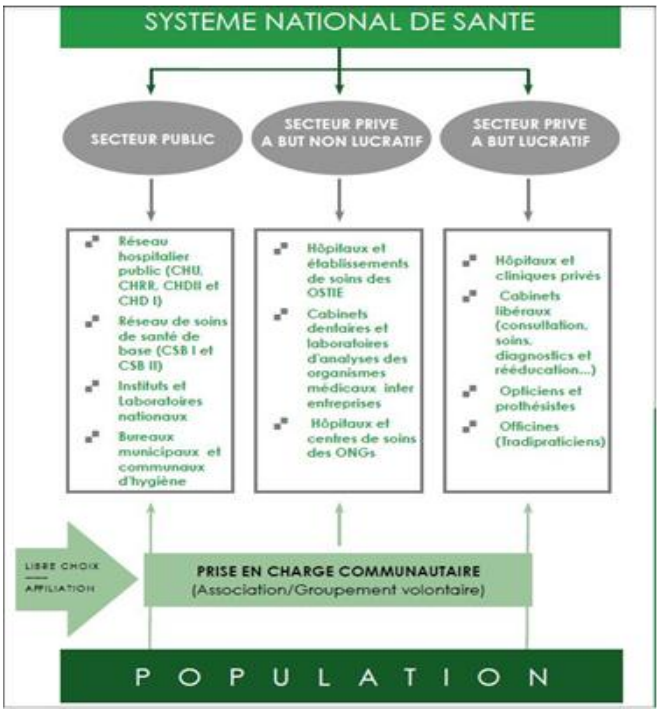


Figure 2. Le système de santé à Madagascar

Le système de santé malgache se caractérise par :

(i) Des ressources humaines insuffisantes en qualité et en quantité et inégalement réparties sur l'ensemble du territoire. La répartition inadéquate est illustrée par le fait que 41% du personnel s'occupent de 21% de la population; 60% des paramédicaux travaillent en milieu rural alors que alors que 72% des médecins travaillent en ville.

(ii) Des infrastructures et des plateaux techniques vétustes.

(iii) Des ruptures de stocks de médicaments suite aux délais trop longs de réapprovisionnement des centres et de problèmes de gestion des stocks au niveau de la centrale d'achats des médicaments et consommables médicaux.

(iv) Une insuffisance de financement du secteur de la santé, les dépenses de l'état pour la santé constituent 9,5% des dépenses totales, la part des dépenses de santé par rapport au PIB

est de 3,3% (82). Les dépenses de santé par habitant sont de US$ 11,9, cette moyenne est très en deçà des US$ 34 par habitant recommandée par l'OMS pour financer les soins essentiels de santé.

(v) Un système de collecte et de gestion d'information non coordonné qui conduit à une surcharge de travail des agents de santé en périphérie en matière de collecte et traitement des données et à la quasi absence de dissémination de l'information et de rétro-information.

Ces constats conduisent à des indicateurs de santé en relation avec le faible niveau de performance du système de santé: l'espérance de vie à la naissance en 2007 était de 54,9 ans (82), la mortalité des enfants de moins de 5 ans demeure élevée à 72/1000 naissances vivantes (83), la mortalité maternelle est aussi élevée, elle est estimée à 498 décès maternels pour 100 000 naissances vivantes pour la période 2002-2009 (83).

4. Etiologies des maladies diarrhéiques

Les maladies diarrhéiques demeurent parmi les causes importantes de mortalité et de morbidité dans les PED particulièrement chez les enfants de moins de 5 ans.

4.1. Situation des maladies diarrhéiques dans les PED et à Madagascar

4.1.1. Poids des diarrhées dans les PED.

Dans les PED, il a été estimé que les maladies diarrhéiques sont responsables de 16 à 32% (médiane 21%) des décès d'enfants de moins de 5 ans (84). Le taux de mortalité dû aux maladies diarrhéiques a connu une baisse, allant de 4,6 millions en 1980 (85), 3,3 millions en 1990 (86) et 2,5 millions en 2000 (84). Cette diminution du taux de mortalité par les maladies entériques est due à l'introduction des Solutés de Réhydratation Orale (SRO) au cours des dernières décades, l'amélioration de l'allaitement maternel et des conditions d'hygiène et d'assainissement (87). Malgré cela, l'estimation effectuée sur la mortalité liée aux diarrhées par la méthode de mortalité proportionnelle chez les enfants de moins de 5 ans a montré que la Région africaine et la région de l'Asie du sud-est de l'OMS totalisent 78% des décès par diarrhées, avec les 73% concentrés au niveau de 15 PED seulement (22). Quant à la morbidité, elle ne semble pas connaître une baisse en parallèle avec la mortalité, un enfant de moins de 5 ans fait en moyenne 3 épisodes diarrhéiques par an en 2000 (84). Cette incidence est similaire à celle estimée au cours des années précédentes (85). Il a été estimé que 8,7 % (123 millions/1,4 milliard) de cas de diarrhées dans les PED nécessitent une consultation médicale et 0,6% une hospitalisation (88).

4.1.2. Etiologies des diarrhées dans les PED

Tous les agents étiologiques de diarrhées y sont présents, toutefois les bactéries prédominent car ils représentent 50 à 60% des microorganismes isolés au cours des épisodes diarrhéiques aigues (89-93) : *Escherichia coli enteropathogènes* 20-40%, *Campylobacter jejuni* 10-18%, *Shigella spp* et *Salmonella spp* à 5% chacun. De même, 80% des microorganismes isolés au cours des épisodes diarrhéiques des voyageurs se rendant dans les PED sont d'origine bactérienne, avec en tête de liste les *E.coli* dans 20-75% des cas (94). Le choléra responsable des grandes épidémies de diarrhées semble être plus fréquent au niveau du continent asiatique (Inde et Asie du sud-est) mais récemment il est devenu endémique dans certains pays d'Afrique. Les étiologies virales représentent 35% des microorganismes isolés lors des épisodes diarrhéiques dans les PED avec une fréquence de 15-25% des rotavirus (95-97). La morbidité liée aux rotavirus est plus importante dans les PD, par contre la mortalité est plus élevée dans les PED, les 90% des décès par rotavirus proviennent du continent africain : les pays africains comme la République démocratique de Congo, le Niger, l'Ethiopie et le Nigéria sont parmi ceux qui ont rapporté le plus de décès par rotavirus (97). Les causes parasitaires se retrouvent aussi dans les PED mais à une fréquence moindre que celle des bactéries. La prévalence de *Giardia lamblia* est estimée à 20 à 30% (98), 200 millions de personnes sont estimées avoir souffert d'épisodes diarrhéiques liées aux Giardia en Afrique, en Asie et en Amérique Latine (99).

La prévalence élevée des causes bactériennes est le reflet des mauvaises conditions d'hygiène et d'assainissement dans les PED, alors que les moyens de prévention simples contre les maladies diarrhéiques sont la salubrité de l'eau de boisson et les conditions d'hygiène et d'assainissement appropriées. Il a été estimé que la réalisation de la composante « Eau et assainissement » de l'Objectif du Millénaire pour le Développement (OMD), à l'aide de technologies simples, permettrait en moyenne, une réduction de 10% des épisodes diarrhéiques dans le monde (0 à 20% selon la région considérée). La situation dans les PED est encore alarmante vu que 90 % des décès liés aux problèmes d'insalubrité de l'eau et d'assainissements concernent les enfants de moins de 5 ans (100). Au début de l'année 2000, la majorité de la population sans accès à l'eau potable et aux moyens d'assainissement améliorés provenaient du continent africain et asiatique: environ la moitié de la population asiatique n'avait pas d'accès à de l'eau potable et le taux de couverture en eau potable en Afrique était de 20% (101). Concernant la vaccination, un des moyens prometteurs dans la

prévention des maladies infectieuses, des efforts devraient être menées car l'efficacité des vaccins contre les pathogènes entériques dans les PED reste encore discutable (102, 103).

4.1.3. Poids des diarrhées à Madagascar.

A Madagascar, les diarrhées représentent 8,1% des motifs de consultations dans les centres de santé de base (13,8% avant 5 ans) soit le 3ème motif de consultation après la fièvre suspectée de paludisme et l'insuffisance respiratoire aiguë. Selon l'OMS (34), en 2010, environ 10% de décès chez les enfants de moins de 5 ans sont dus aux maladies diarrhéiques. Les diarrhées sont les 5èmes causes de mortalité des enfants de moins de 5 ans après les autres causes, les pneumonies, la prématurité, et les asphyxies à la naissance. La prévalence des diarrhées à Madagascar est estimée à 8% chez les enfants de moins de 5 ans lors de la quatrième Etude Démographique et de Santé de Madagascar de 2008-2009 (EDSMDIV) réalisée sur un échantillon représentatif de 11 976 individus (5890 de sexe féminin et 6086 de sexe masculin), elle est de 15% avant 2 ans.

Environ 55,5% de ces diarrhées avaient été traités par Traitements de Réhydratation Orale conformément aux recommandations de l'OMS (17,4% n'avaient reçu aucun traitement)(83). Les conditions d'hygiène et d'assainissement sont précaires. Au niveau national, moins de la moitié des ménages (41%) utilisent de l'eau provenant d'une source améliorée (robinets publics ou fontaines, puits creusées), en milieu rural cette proportion est de 33% ; 26% des ménages ruraux utilisent encore de l'eau de surface pour leur approvisionnement en eau de boisson. Concernant les toilettes, 43% des ménages malgaches ne disposent pas de latrines.

4.1.4. Etiologies des diarrhées à Madagascar

Les études disponibles sur les étiologies des diarrhées sont maintenant anciennes. Elles ont été principalement réalisées par l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) dans les années 1980 jusqu'au début des années 1990. Elles concernaient essentiellement la capitale et les enfants vus dans les formations sanitaires (hôpitaux et/ou centres de santé). Deux études visant à déterminer les étiologies des diarrhées ont été citées dans la littérature et sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2. Etudes réalisées à Madagascar sur les étiologies des diarrhées

Période	Type d'étude	Site de recrutement	Lieu	Objectifs	Réf
1982-1983	Transversale < 52 mois	Hôpitaux	Antananarivo	Etiologies virales des diarrhées	[4]
1988-1990	Cas-témoins 0-14 ans	Hôpitaux Dispensaire	Antananarivo	Prévalence agents étiologiques des diarrhées	[5]

Tableau 3. Les souches virales isolées selon le statut clinique des enfants, Antananarivo, 1982-1983 (104)

Selles	**Diarrhéiques**		**Non diarrhéiques**	
	Testés	Positifs (%)	Testés	Positifs (%)
Adénovirus		28 (93,3)		2 (6,7)
Entérovirus		104 (78,8)		28 (21,2)
Rotavirus		48 (97,9)		1 (2,1)
Total	**318**	**180 (56,6)**	**52**	**31 (59,6)**

La différence observée entre les effectifs de souches isolées dans le texte et dans le tableau est dû aux coinfections

Tableau 4. Microorganismes isolés selon le statut clinique des enfants, Antananarivo, 1988-1990 (105)

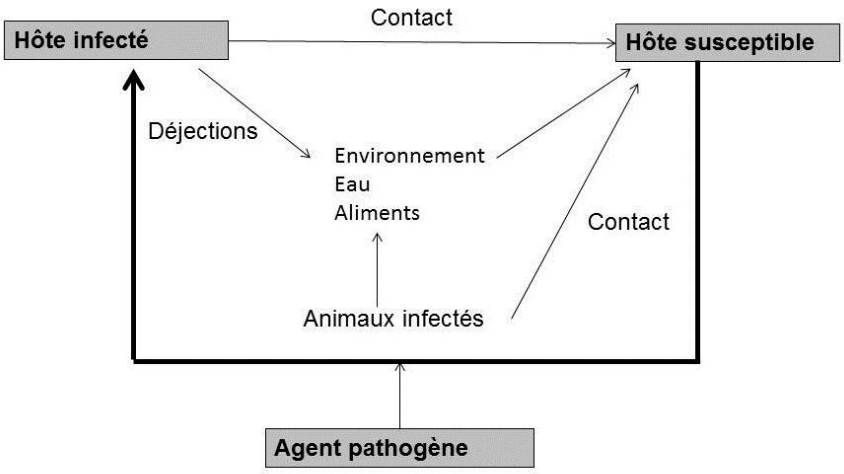
Selles	**Diarrhéiques**		**Non diarrhéiques**	
Germes	**Testés**	**Positive (%)**	**Testés**	**Positive (%)**
	1669		631	
Campylobacter		234 (14)		46 (7,3)
EPEC		158 (9,5)		18 (2,9)
Rotavirus		183 (10,9)		11 (1,7)
Shigella		69 (4,1)		4 (0,6)
Salmonella		20 (1,2)		2 (0,3)
ETEC LT		59 (3,5)		7 (1,1)
ETEC ST		31 (1,8)		4 (0,6)
Giardia		0 (0,0)		0 (0,0)
S. mansoni		3 (0,2)		1 (0,2)
E.histolytica		1 (0,05)		0 (0,0)

Les résultats de chacune de ces études sont illustrés dans les tableaux 3 et 4. Dans la 1ère étude, les virus ne semblent pas être associés aux diarrhées vu que les souches virales ont été isolées chez 47% (152/318) des enfants diarrhéiques et 55% des enfants non malades (29/52). Une étude menée 5 ans plus tard a démontré le rôle important des bactéries; Campylobacters, *E.coli* et les Rotavirus ont été les trois microorganismes les plus fréquemment isolés chez les enfants diarrhéiques. Les diarrhées à *Campylobacter spp* se rencontrent surtout chez les moins de 6 mois (p=0 ,002). La tranche d'âge la plus touchée par les rotavirus est celle entre 6 et 18 mois ($p<10^{-6}$), *E coli* semble être associé aux diarrhées au cours des 3 premières années de la vie des enfants à Madagascar. Les 2 bactéries sont fréquemment isolées pendant la saison chaude et humide tandis que Rotavirus circule surtout pendant la saison sèche et froide.

4.2. Physiopathologie des maladies diarrhéiques

La survenue de diarrhées résulte d'un déséquilibre entre l'absorption et la sécrétion liquidienne et des ions au niveau de l'épithélium intestinal (106, 107). Les diarrhées peuvent être d'origine infectieuse ou non ; les causes infectieuses sont virales, bactériennes, ou parasitaires. Parmi les causes non infectieuses on retrouve les toxiques ou les médicaments et les réactions d'hypersensibilité (allergies). Les diarrhées aigües durent moins de 7 jours, les diarrhées persistantes durent plus de 7 jours, la persistance des diarrhées est un élément indépendant du mécanisme physiopathologique. Les diarrhées chroniques sont celles qui ont une durée de plus de 14 jours.

La part des diarrhées infectieuses parmi les diarrhées varie d'un pays à un autre et d'une étude à une autre. Dans les pays en développement, au moins un agent étiologique a été détecté dans 40 % à 77% des diarrhées (92, 108-115). Le mécanisme d'apparition des diarrhées infectieuses dépend de 3 facteurs : l'hôte, l'agent étiologique et les facteurs environnementaux. La figure 4 met en évidence l'interdépendance entre ces 3 entités.



Adapté de Eisenberg et al,2007

Figure 3 . Les entités qui interviennent dans la survenue des maladies diarrhéiques

4.2.1. L'hôte

Les facteurs liés à l'hôte sont ceux liés directement à la personne hébergeant l'agent infectieux, le système immunitaire constitue le facteur lié à l'hôte le plus important.

Les systèmes de défense du tube digestif contre les agents infectieux sont :

- Le système de défense contre les agents pathogènes qui se fait à partir de l'immunité naturelle d'origine muqueuse et secondairement à partir du tissu lymphoïde. A la naissance, les anticorps maternels passent chez l'enfant par voie transplacentaire et semble intervenir

dans le système de défense pendant une durée indéterminée. Le lait maternel et le colostrum fournissent également les protections initiales contre les microorganismes par le biais des anticorps qu'ils contiennent. A part les maladies pouvant affecter le système immunitaire (infection à VIH), la malnutrition peut avoir un impact sur le système immunitaire en compromettant le système de défense de l'hôte (la barrière épithéliale de l'intestin) favorisant ainsi l'invasion intestinale par les bactéries. Elle peut agir en perturbant la population des macrophages-lymphocytes et le système pro-inflammatoire lequel peut altérer le fonctionnement de la barrière intestinale (116). Le degré et la fréquence d'exposition de l'hôte à l'agent étiologique peuvent entrainer le développement d'une immunité contre la maladie. Dans les PED, l'exposition fréquente et précoce avec les microorganismes entraine l'acquisition d'une immunité augmentant avec l'âge et protégeant les enfants contre l'apparition des diarrhées qui se traduit par une plus grande fréquence des infections asymptomatiques. L'exemple des infections à Campylobacter est typique et se traduit le plus souvent par des diarrhées avant l'âge de 2 ans dans les PED et par un portage asymptomatique au- delà de deux ans (117).

- Les effets barrières exercés par la flore endogène constitués par une population bactérienne commensale de l'intestin de plus de 400 espèces (118). Elle participe au système de défense en inhibant l'invasion par d'autres microorganismes selon un mécanisme de résistance à la colonisation intestinale et permet un meilleur développement du système immunitaire. On estime qu'il faut deux à trois années au système immunitaire des nouveaux nés pour être fonctionnel. Les bactéries et autres microorganismes qui composent sa flore intestinale sont indispensables à la mise en place d'un système immunitaire équilibré. Le lait maternel et le colostrum fournissent également les protections initiales contre les microorganismes par le biais des anticorps qu'ils contiennent.

- Les sécrétions gastriques sont des facteurs liés à l'hôte qui semblent être impliqué dans l'apparition des infections intestinales. Elles constituent un des premiers mécanismes de défense non spécifique vis à vis des microorganismes entériques (119, 120). Il a été démontré que les enfants ayant un problème d'acidité gastrique relative à des infections chroniques asymptomatiques par *Helicobacter pylori* ont un risque plus élevé de développer des infections intestinales d'origine bactérienne (87). Il en est de même pour ceux qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons dans le mois précédent, ils ont 10 fois plus de risque de présenter des diarrhées au cours d'une infection à Campylobacter que ceux n'en ayant pas pris (121). Paradoxalement, le contact avec l'acidité gastrique est indispensable pour certains

agents étiologiques comme les parasites intestinaux. Les amibes semblent supporter l'acidité gastrique et même survivre après le passage au niveau de l'estomac (122). Le cycle de développement des *Giardia duodenalis* et des *Ascaris lombricoïdes* est stimulé par l'acidité gastrique (123).

- Le mucus au niveau de l'estomac et l'intestin constitue une barrière physique contre les agents infectieux. Il concentre également les anticorps sécrétés

L'âge semble avoir un effet sur les infections intestinales, les enfants en bas âge sont susceptibles aux diarrhées infectieuses au moment du sevrage.

4.2.2. Les facteurs liés à l'agent étiologique

Il s'agit de la virulence de l'agent étiologique, son écologie et sa capacité à vivre et à s'adapter en dehors de l'hôte et sa physiopathologie. La virulence est la capacité d'un microorganisme se multiplier à un niveau dangereux pour son hôte. La virulence des agents étiologiques des diarrhées varie selon l'agent lui-même.

Pour les Shigelles, les *Giardia spp*, les Entamoeba, l'ingestion d'une faible dose de 10 à 100 microorganismes suffit à entrainer des diarrhées (87, 124) contrairement au choléra qui nécessite une forte concentration bactérienne pour pouvoir engendrer des symptômes (125). Des études chez les volontaires humains ont montré qu'une dose élevée de *Vibrio cholerae* jusqu'à 10^6 à 10^{11} est nécessaire pour provoquer des symptômes, dose indispensable car la bactérie est sensible à l'acidité gastrique (126). Pour les salmonelles, 10^6 à 10^8 microorganismes sont parfois nécessaires pour provoquer des épisodes diarrhéiques (87). Les virus entériques comme les rotavirus sont par contre très virulents et ont été responsables d'épidémies (127). L'apparition de symptômes à la suite d'une infection par des virus entériques ne semble pas être dose-dépendante (128).

En général, la transmission de ces agents se fait soit par voie hydrique, voie alimentaire et voie fécale-orale. Les salmonelloses et le choléra sont surtout des maladies d'origine hydrique. Les shigelles se transmettent surtout par voie fécale-orale, la transmission par consommation d'aliments ou d'eaux contaminés existe bien que le germe ne survive que difficilement dans l'environnement (129). Les *V. cholerae* vivent dans l'eau et dans les organismes aquatiques et marins (130-132). Les Salmonelles ne se multiplient pas beaucoup dans l'environnement (133) bien qu'elles puissent y être retrouvées à partir d'excréments

humains et animaux. Elles peuvent survivre plusieurs semaines dans l'eau et le sol si les conditions de température, d'humidité et le pH sont favorables (134). Les salmonelloses sont connues comme maladie d'origine alimentaire.

Le tableau 5 résume le réservoir, le mode de transmission, la dose infectante pour les bactéries (135)

Tableau 5. Réservoir, mode de transmission et dose infectante pour les bactéries

Germe	**Réservoir**	**Transmission**	**Dose infectante**
Shigella	Homme	Inter-humaine Aliments	10 à 100
Salmonella non typhique	Animaux	Aliments Porteurs sains	10^5 à 10^8
E.coli invasif	Homme Animaux	Aliments	10^8
E.coli toxinogène	Homme Animaux	Eau Aliments	10^8
V.cholerae	Homme	Eau Aliments Porteurs sains ou convalescents	10^8
C.jejuni	Animaux	Aliments Contact direct	100

Les virus comme les rotavirus peuvent survivre longtemps dans l'environnement, que ce soit en surface ou dans l'eau (136) ; et peuvent garder leur pouvoir infectant pendant plusieurs mois (137). Le contact personne-personne a été surtout évoqué comme facteur favorisant la transmission des rotavirus (138), néanmoins des épidémies à rotavirus liées à l'eau de boisson ont été rapportées (139, 140).

Les parasites intestinaux comme les Giardia ont un cycle direct et sont immédiatement infectant une fois émis dans les fèces. Ils peuvent rester infectant plusieurs mois dans l'environnement, et dans le sol ; mais leur pouvoir infectant dure plus longtemps dans un environnement humide (141). Les autres parasites comme les helminthiases s'adaptent et se développent facilement dans l'environnement : survie pendant plusieurs années même dans des conditions de forte chaleur ou d'humidité, résistance à la dessiccation, possibilité d'infection d'un hôte intermédiaire au cours duquel les parasites peuvent se multiplier puis se disperser par la suite, possibilité d'enkystement dans les aliments (123).

Le mécanisme physiopathologique des diarrhées diffère selon qu'il s'agit d'un agent bactérien ou viral et de l'agent même. Les virus provoquent une destruction des villosités intestinales et des entérocytes entrainant un trouble de l'absorption d'où une fuite excessive d'eau avec déshydratation importante. Les bactéries agissent soit par des processus invasifs de la

muqueuse entérique soit par production de toxines affectant l'absorption ou la production des fluides au niveau de l'intestin (106). Ces bactéries peuvent également inhiber la fonction d'absorption normale de l'intestin aussi bien qu'activer le processus de sécrétion (107). Le tableau 6 montre la classification des diarrhées en fonction des microorganismes et de leurs mécanismes physiopathologiques (94, 95, 142).

Tableau 6. Les microorganismes pouvant causer des diarrhées infectieuses et leurs mécanismes physiopathologiques

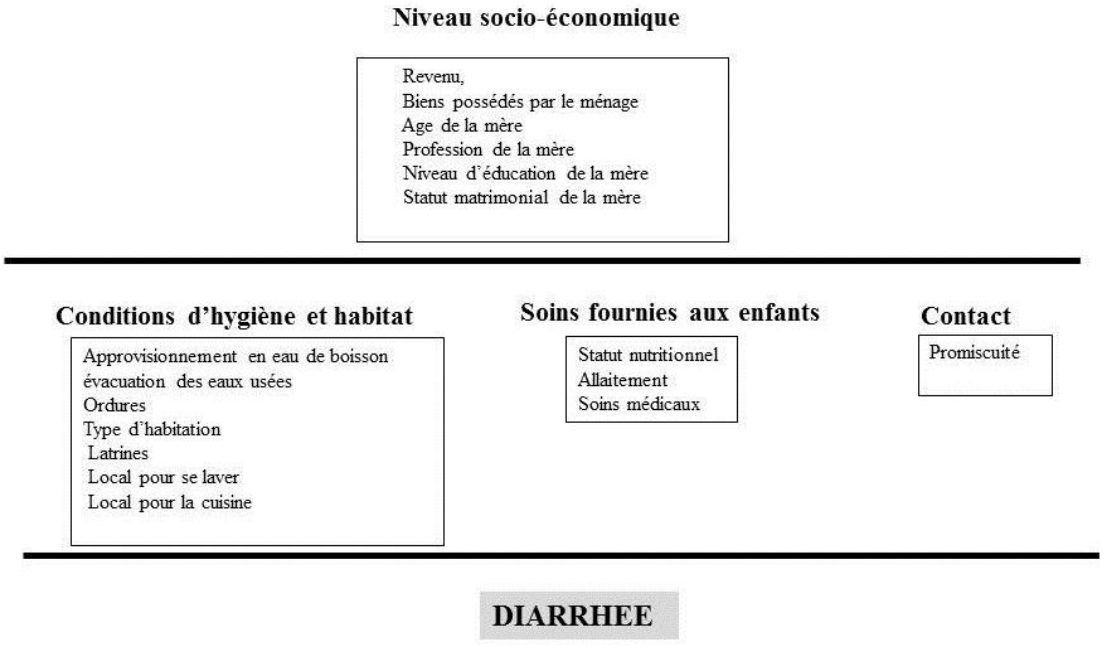
Manifestations cliniques : Diarrhées	liquidiennes	toxinogènes	non toxinogènes	inflammatoires	invasives	cytotoxiques
Virus						
Rotavirus	+	-	-	-	-	-
Norovirus	+	-	-	-	-	-
Adénovirus	+	-	-	-	-	-
Autres virus	+	-	-	-	-	-
Bactéries						
Campylobacter	+	-	-	+	+	-
Salmonella non-typhi spp	+	-	-	-	+	-
E. coli enteropathogènes,	+	-	-	-	+	-
Shigella spp	+	-	-	+	+	+
Salmonella typhi	+	-	-	-	-	-
V. cholerae	+	+	-	-	-	-
E. coli enterotoxinogènes	+	+	-	+	-	-
E. coli enteroinvasives	+	+	-	+	+	
E. coli enterohémorragiques	-	-	-	+	+	+
Parasites						
Cryptosporidium parvum	+	-	-	-	-	-
Giardia lamblia	±	-	-	-	-	-
Entamoeba histolytica	±	-	-	-	-	-
Cyclospora	+	-	-	-	-	-
Strongyloides	-	-	-	+	-	-
Schistosoma mansoni	-	-	-	+	-	-

5. Impact des facteurs environnementaux

5.1. Les facteurs environnementaux

L'environnement humain a longtemps été considéré comme un facteur pouvant avoir un impact sur l'apparition des maladies diarrhéiques soit en agissant comme facteur de risque soit comme facteur protecteur. L'étude de ces facteurs est indispensable pour identifier les domaines d'interventions prioritaires ou les stratégies de luttes adaptées. Les facteurs environnementaux de diarrhée sont multiples et interagissent à travers un système complexe de relations. Le niveau socio-économique et les conditions culturelles se trouvant au niveau

distal, n'agissent pas directement dans la survenue des diarrhées, ils ont un impact sur les caractéristiques de l'habitat, les conditions d'hygiène, les soins fournis aux enfants, l'accès aux soins et le contact (au niveau proximal) qui à leur tour vont avoir un effet direct dans le risque d'apparition ou non des diarrhées (143, 144). La figure 1 illustre le niveau d'intervention de ces facteurs pouvant intervenir dans la transmission des maladies diarrhéiques



Adapté de Victora CG et coll 1997- Genser et coll 2006 -Ferrer SR et coll 2008

Figure 4 . Les facteurs pouvant intervenir dans la transmission des maladies diarrhéiques

5.2. Impact de l'eau et les aliments

Les maladies diarrhéiques sont classées à la fois maladies d'origine hydrique et maladies d'origine alimentaire. L'eau et les aliments constituent les véhicules les plus importants des maladies diarrhéiques, presque tous les agents pathogènes des diarrhées peuvent y survivre. Le problème d'approvisionnement en eau potable, les mauvaises conditions d'hygiène, d'habitat et d'assainissement constituent des facteurs de risque d'apparition des diarrhées (144-146). Les discussions sur les mesures de lutte contre les maladies diarrhéiques suggèrent que les interventions visant à améliorer l'approvisionnement en eau pourraient réduire la morbidité liée aux diarrhées de 6 à 25%, l'amélioration de la qualité de l'eau des ménages par les dérivés chlorés pourrait réduire la morbidité des diarrhées de 35 à 39% (100). Une étude menée au Brésil a montré l'impact de la mise en place d'une large mesure d'assainissement : avant l'intervention le risque de diarrhées attribuable aux mauvaises conditions

d'assainissement et d'infrastructures était de 53%, ce risque est devenu de 18% après l'intervention (145).

Une récente publication a montré que 30% des infections émergentes au cours des 60 dernières années ont été transmises par les aliments (147). Les maladies d'origine alimentaire peuvent se manifester par plusieurs symptômes, cependant les signes les plus connus sont les diarrhées. Salmonelles et Campylobacters sont les 2 microorganismes entériques fréquemment impliqués dans les maladies d'origine alimentaire, aux USA 11% des maladies d'origine alimentaire sont estimées être dues à Salmonella, 9% par Campylobacter (148) tandis qu'en France le nombre d'isolements de Campylobacter excède celui de Salmonelles (149). Le fardeau lié aux maladies d'origine alimentaire n'est pas encore estimé dans les PED contrairement aux pays développés, ces derniers mènent la surveillance biologique des maladies d'origine alimentaire dans le cadre de réseaux de surveillance. Des initiatives en vue d'estimer le fardeau mondial lié aux maladies d'origine alimentaire ont été créées avec l'appui de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) permettant aussi aux PED d'estimer le poids lié à ces maladies.

Le rôle protecteur de l'allaitement maternel dans l'apparition des maladies diarrhéiques a été évoqué (150, 151), et la présence de facteurs protecteurs innés contre les agents bactériens dans le lait maternel a été prouvée (152). L'effet protecteur est surtout visible pour un allaitement maternel exclusif au cours des 4 à 6 premiers mois de la vie, plus particulièrement pour les infections d'autre origine que virale. Le risque de diarrhée est 3 fois plus élevé pour les enfants qui ne sont pas nourris au sein (153).

5.3. Le statut nutritionnel

Le statut nutritionnel est un facteur lié à l'hôte mais peut être également considéré comme une conséquence des soins fournis aux enfants. En fait, les principales causes de la malnutrition infantile sont : l'insuffisance de l'apport alimentaire et de soins apportées à l'enfant, les maladies infectieuses comme les diarrhées et les infections respiratoires (154). De nombreuses études ont montré que la malnutrition a un effet sur la durée des épisodes diarrhéiques, ainsi les enfants malnutris ont des épisodes diarrhéiques plus longs (155, 156), et une maladie plus grave (116). De plus, les épisodes diarrhéiques peuvent provoquer un retard de croissance chez les enfants (157, 158). La relation bi-directionnelle entre malnutrition et diarrhées constitue un problème car d'une part, les épisodes diarrhéiques peuvent avoir un impact sur le statut nutritionnel et d'autre part la malnutrition favorise les

infections intestinales et les diarrhées. Ce cercle vicieux entre diarrhées et malnutrition constitue un problème notamment dans les PED. Il a été estimé qu'1/4 des enfants souffre de malnutrition dans les PED (106), 1 enfant sur 2 est atteint de malnutrition protéino-energetique (MPE) en Asie du sud et 30% en Afrique subsaharienne (159).

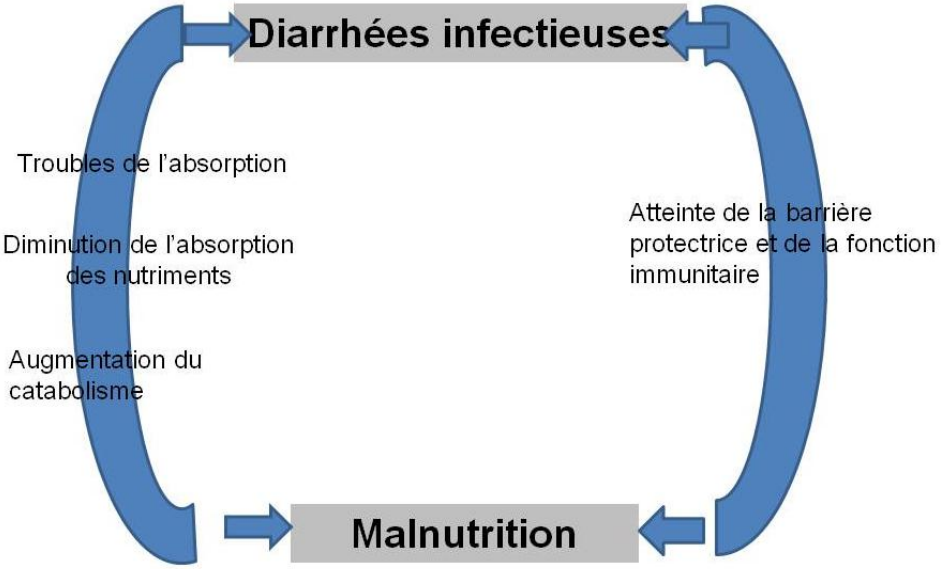


Figure 5 . Relation bidirectionnelle entre diarrhées et malnutrition (160)

5.4. Diarrhées et les animaux

Malgré que les zoonoses soient souvent considérées comme des maladies négligées, une étude récente a montré que 60,3% des infections émergentes au cours des 60 dernières années sont liées aux animaux (147). Dans les PED, le fardeau lié aux maladies diarrhéiques d'origine zoonotiques est estimé à 9% des Années de Vie Corrigée d'Invalidité (AVCI) des maladies infectieuses (161). Le contact avec les animaux constitue un facteur de risque des diarrhées infectieuses que ce soit dans les PED ou les PD, surtout pour les agents étiologiques à la fois humains et zoonotiques.

Le rôle de Campylobacter est connu dans les maladies diarrhéiques d'origine zoonotique, de nombreuses études ont démontré une association entre le contact avec les animaux soit par la profession soit par d'autres circonstances (en milieu rural) et la survenue d'une infection à Campylobacter (117, 162-165). Campylobacter est un hôte régulier du tube digestif de nombreux animaux à sang chaud, notamment de la volaille (166, 167). Les volailles semblent être importants dans l'épidémiologie des Campylobactérioses du fait qu'elles sont souvent infectés et qu'elles peuvent excréter le germe en très grande quantité (168) mais d'autres

animaux comme les bovins, les porcs et les moutons sont également des réservoirs de Campylobacter (169). Des études descriptives simples ont permis de conclure à une origine zoonotique probable d'une infection humaine à Campylobacter en comparant la fréquence des espèces isolées chez les hommes et les volailles (170). Actuellement avec les techniques de génétique moléculaire, il est possible de rechercher les similarités génétiques entre les isolats humains et les isolats provenant des animaux afin d'évaluer l'origine de l'infection humaine (171, 172).

5.5. Diarrhées et variations saisonnières

Les maladies diarrhéiques ont des variations saisonnières. Les diarrhées d'origine bactérienne sont fréquentes pendant la saison chaude tandis que les virus prédominent surtout en saison sèche. Cependant des particularités peuvent survenir en fonction des régions. Dans les régions tempérées, une augmentation de l'incidence des infections dues à Campylobacter, à Salmonelles et *E.coli* (173) a été observée en été. Les variations saisonnières des zoonoses entériques pourraient être le reflet d'un effet combiné et simultané de tous les facteurs (environnementaux, climatiques, comportementaux, liés aux bactéries) favorisant la transmission de la maladie. Le pic de diarrhées bactériennes retrouvé pendant la saison chaude peut s'expliquer par une sensibilité des bactéries au changement de la température, de l'humidité, et de la lumière favorisant leur multiplication et leur survie. Ceci a un impact sur les réservoirs provoquant une augmentation de l'excrétion puis de la durée de transmission (174, 175). Comme les aliments constituent les véhicules de ces bactéries, tout ce mécanisme a un impact sur le risque de transmission des maladies d'origine alimentaires (176) d'où le pic observé en été. Aux Etats-Unis, Canada et au Royaume-Uni, l'incidence élevée des giardiases en été pourrait être attribuée à une augmentation de la transmission inter-humaine pendant la saison chaude, liée aux comportements des gens de par les activités récréatives extérieurs (177). En Nouvelle-Zélande, le pic d'infections à cryptosporidies au printemps coïncide avec la période de mise à bas des veaux, en fait les bovins sont les principaux réservoirs de cryptosporidium dans ces pays (178).

Dans les PED, certains auteurs ont conclu à une augmentation de l'incidence des maladies diarrhéiques pendant la saison chaude (179) sans approfondir sur les causes sous -jacentes. L'infection à Campylobacter est endémique dans les PED, de ce fait dans la plupart de cas aucune variation saisonnière n'a été observée (117, 180) ; d'autres équipes ont pourtant constaté une association entre l'infection et la saison chaude (181, 182).

Les variations saisonnières des zoonoses entériques résultent d'une complexe interaction entre les facteurs climatiques et non climatiques saisonnières qui agissent à différentes échelles temporo-spatiales et qui interagissent continuellement (173).

Contrairement aux diarrhées d'origine bactérienne, les diarrhées d'origine virale sont plus fréquentes au cours des saisons sèches et froides (183). Cette saisonnalité est plus marquée dans les pays à climat tempéré que dans les pays tropicaux. Ces différences observées pourraient être dues aux faibles variabilités climatiques dans les pays tropicaux par rapport à celles des pays tempérés. La fréquence élevée de rotavirus pendant la saison sèche pourrait s'expliquer par une baisse de l'humidité et des précipitations favorisant l'assèchement du sol augmentant le transport aérien de particules fécales contaminées sèches, ce changement pourrait favoriser également la formation de poussières lesquelles fournissent des substrats aux particules virales (183). La baisse des matières organiques pendant la saison sèche peut augmenter la quantité des particules dans l'air, lesquelles peuvent contaminer l'eau ou les surfaces de l'environnement ou peuvent être ingérées.

Partie II

SURVEILLANCE DES MALADIES DIARRHEIQUES

1. Problématique

L'objectif spécifique de cette étude vise à évaluer la prévalence des diarrhées et diarrhées fébriles à Madagascar à partir des résultats du réseau de surveillance sentinelle mis en place à Madagascar à partir de 2007 (41) à la demande du Ministère de la santé à partir de l'expertise de l'Institut Pasteur de Madagascar. Cette initiative, prise en 2006 dans le contexte de l'épidémie de Chikungunya dans l'Océan Indien, ne cherche pas à se substituer aux systèmes de surveillance déjà existant mais à le compléter par un outil visant à identifier plus précocement le risque épidémique et à apporter une réponse sanitaire plus rapide. Ce système de surveillance sentinelle des maladies à potentiel épidémique permet de déclencher précocement une alerte et une riposte face à une menace d'épidémie et d'avoir, en permanence, une vision de la situation des principales maladies infectieuses dans les zones les plus peuplées du pays. L'originalité de ce réseau réside à la fois dans la déclaration de syndromes pour répondre à l'absence de laboratoires, l'utilisation de la téléphonie mobile (SMS) et une déclaration quotidienne pour réduire les délais de réponse, et dans la qualité et la rapidité des analyses épidémiologiques.

Dans ce cadre, nous avons évalué : (i) la prévalence des diarrhées et des diarrhées fébriles ; (ii) la distribution géographique des indicateurs sanitaires associés; (iii) ainsi que leur évolution temporelle.

2. Matériels et méthodes

2.1. Situation géographique, démographique et socio-économique

Madagascar, île située à l'est du continent africain dans l'Océan Indien s'étale sur une superficie de 590 000 km² environ. Située entre le 12° et le 26° de latitude Sud, Madagascar est traversée au Sud par le tropique de Capricorne. Madagascar a un relief accidenté, et présente une dissymétrie dans son ensemble. Le profil transversal de l'île est marqué par une forte dissymétrie entre les deux versants : à l'Est, l'altitude s'élève rapidement et on atteint les régions centrales par une falaise escarpée. De ce fait les plaines côtières orientales sont très étroites. Vers l'Ouest par contre le relief s'abaisse de façon beaucoup plus progressive vers des régions basses plus étendues.

Le jeu simultané des différentes influences de température, de pluviosité et de durée de la saison sèche amène une diversité climatique régionale extrême, depuis des types très humides, jusqu'à des types presque arides, avec des variations d'altitude de grande amplitude). Selon Cornet (184) 5 étages bioclimatiques existent à Madagascar : l'étage humide qui englobe le

versant oriental, la partie subhumide représentée par les plateaux du centre, l'étage sec constitué par les plaines et les plateaux de l'ouest, le bioclimat subaride localisé au sud et dans la partie sud- ouest de l'île et le bioclimat de montagne englobant les principaux massifs de Madagascar.

Du point de vue administratif, Madagascar est divisée en 22 régions (1ère délimitation administrative), 119 districts et 1579 communes incluant 20 696 070 habitants en 2011 (83). La population malgache est une population jeune car près de 2/3 (64%) ont moins de 25 ans. Les enfants de moins de 5 ans représentent 15,7% de l'ensemble de la population. La majorité de la population malgache vit en milieu rural (86%), la taille moyenne des ménages est de 4, 7, elle est plus faible en milieu urbain (4,4) qu'en milieu rural (4,8) (83). Environ 50% de la population ont un niveau d'instruction primaire ou ont suivi des cours d'alphabétisation, 1/3 un niveau secondaire et 18,5% aucun niveau d'instruction. Par rapport aux conditions de vie des ménages, 73% des ménages vivent dans un logement dont le sol est recouvert avec des matériaux à bon prix ou même ramassés (terre, sable, nattes) à l'opposé des 27% qui ont le sol de leur maison fait avec des matériaux « nobles » comme parquet, ciment, carreaux. Au niveau national, 41% des ménages utilisent de l'eau provenant d'une source améliorée (robinets publics ou fontaines, puits creusées). En milieu urbain, 87% des ménages consomme de l'eau provenant de sources d'approvisionnement améliorées contre 33% en milieu rural, 26% des ménages ruraux utilisent encore de l'eau de surface pour leur approvisionnement en eau de boisson. Concernant les toilettes, 57% des ménages malgaches ont des toilettes mais très peu disposent d'installations sanitaires adéquates (3%) (83).

Sites de l'étude. Le choix des sites a été fait selon plusieurs critères : répartition selon les différents faciès bioclimatiques existant, existence d'au moins de 2 personnels de santé pour que le système puisse fonctionner même en cas de non disponibilité de l'un ou de l'autre responsable, fréquentation du centre mesurée en terme d'activité, motivation des personnels à participer aux activités de surveillance, existence d'un réseau téléphonique, bassin de population important.

2.2. Système de surveillance

La surveillance sentinelle s'appuie sur des centres de santé de base. Elle comprend à la fois une surveillance clinique et une surveillance biologique :

(i) la surveillance clinique repose sur une déclaration de syndromes par envoi quotidien d'un SMS comprenant le nombre de consultants, de fièvres, de cas de paludisme

confirmés par Test de Diagnostic Rapide, de syndromes dengue-like (SDL), de syndromes grippaux, de diarrhées et diarrhées fébriles.

(ii) la collecte quotidienne des données dans une base de données et une analyse en temps réel de cette base afin d'identifier des signaux d'épidémie,

(iii) la surveillance biologique des fièvres, par l'envoi hebdomadaire de prélèvements biologiques par certains centres, et l'identification des arboviroses ou de la grippe.

Les données collectées sont saisies dans une base de données Access et analysées toutes les semaines. Des rapports hebdomadaires et mensuels sont élaborés et diffusés au niveau central, périphérique et aux différents partenaires techniques.

Définition des cas. La définition des cas de diarrhées utilisé est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé : « émission d'au moins 3 selles molles et/ou liquides pendant 24 heures », la surveillance des maladies diarrhéiques se base uniquement sur une surveillance syndromique.

2.3. Indicateurs épidémiologiques

Pour les syndromes diarrhéiques, 3 différents indicateurs sont calculés à partir des données collectées par les centres sentinelles s'appuyant sur le nombre de consultants en l'absence de dénominateur précis de la population source: nombre de cas de diarrhées rapportés au nombre de consultations, nombre de cas de diarrhées fébriles rapportés au nombre de cas de diarrhées, nombre de cas de diarrhées fébriles rapportés au nombre de syndromes fébriles. Les variations de ces indicateurs dans le temps et par site sont analysées chaque jour et font l'objet de courbes incrémentées au fur et à mesure de la mise à jour de la base.

3. Résultats

3.1. Prévalence des diarrhées et diarrhées fébriles

Depuis fin 2011, le réseau sentinelle de surveillance à Madagascar repose sur 34 sites de surveillance repartis sur 31 districts sanitaires. Le nombre a progressivement augmenté depuis la mise en place du système de surveillance des maladies diarrhéiques en 2008 jusqu'à la fin de l'année 2011, les centres de santé participant au réseau ont déclarés 40 471 cas de diarrhées représentant 5,1% des consultants (40471/796791): 4,3% en 2008, 4,8% en 2009, 5,5% en 2010 et 5,2% en 2011. Les diarrhées fébriles représentent 20,1% des diarrhées (8142/40471)

et 9,4% des consultations fébriles. Le tableau 1 met en évidence les données recueillies sur les diarrhées et les consultations par année.

Tableau 7. Nombre de diarrhées, diarrhées fébriles, consultations et consultations fébriles par année, Madagascar, 2008-2011

	2008	**2009**	**2010**	**2011**	**Total**
Diarrhées	4242	10655	12494	13080	40471
Diarrhées fébriles	1210	2165	2398	2369	8142
Nombre de consultations fébriles	11659	15295	4498	25458	56910
Nombre de consultations	99248	219126	226343	252074	796791
Nombre de centres	16	20	28	34	-

3.2. Distribution géographique des indicateurs sanitaires associés

La distribution géographique des indicateurs en relation avec les syndromes diarrhéiques rapporté au nombre de consultants, les syndromes diarrhéiques fébriles rapportés aux diarrhées, les diarrhées fébriles par rapport aux consultations fébriles par année et selon les sites est illustrée sur la figure 6. Les syndromes diarrhéiques ne semblent pas avoir de structure spatiale particulière, par contre les syndromes diarrhéiques fébriles sont rares dans le sud-ouest, leur fréquence par rapport au syndrome diarrhéique sont respectivement de 7% (22/312), 11,6% (313/2698) et 8,6% (15/174) à Ambovombe, Toliara et Ejeda. Les diarrhées fébriles sont plus fréquents dans le versant nord-ouest de Madagascar avec une moyenne de l'indicateur diarrhées fébriles parmi les diarrhéiques de 40,1% (959/2394) à Nosy-Be, 28,8% (995/3445) à Antsiranana et 22,1% (69/312) à Antsohihy et de 48,6% (494/1016) dans la ville de Toamasina à l'Est. Environ 42% des sites sentinelles (13/31) ont un indicateur diarrhées fébriles par rapport à la fièvre d'au moins 10%. Cet indicateur semble être faible dans le sud, les moyennes sur 3 ans pour Ejeda et Ambovombe sont de 4,5%.

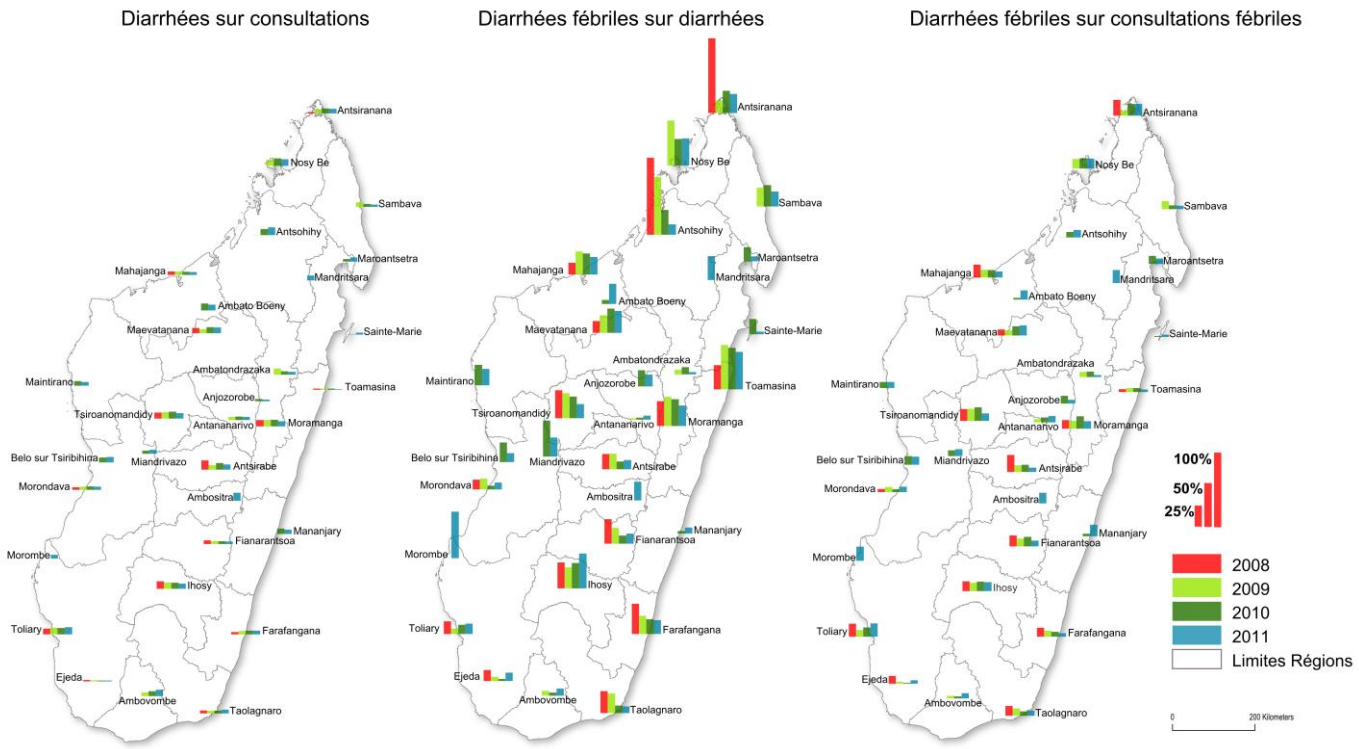


Figure 6. Distribution géographique des indicateurs diarrhées parmi les consultants, diarrhées fébriles parmi les syndromes diarrhéiques, et diarrhées fébriles parmi les consultations fébriles, 2008-2011, Madagascar.

3.3. Evolution temporelle des indicateurs sanitaires associés

Au cours d'une année, au moins 2 pics sont observés pour l'indicateur diarrhées parmi les consultations : en saisons chaudes et humides (novembre-décembre-janvier) et en saisons froides et sèches (mai-juin-juillet). Le pic de la saison sèche semble être de plus grande amplitude pour l'indicateur diarrhées/consultations tandis que les pics des diarrhées fébriles sont plus visibles au cours des saisons humides (Figure 7). Les variations mensuelles des cas de diarrhées par rapport au nombre de consultants, par site sont illustrées sur la figure 8

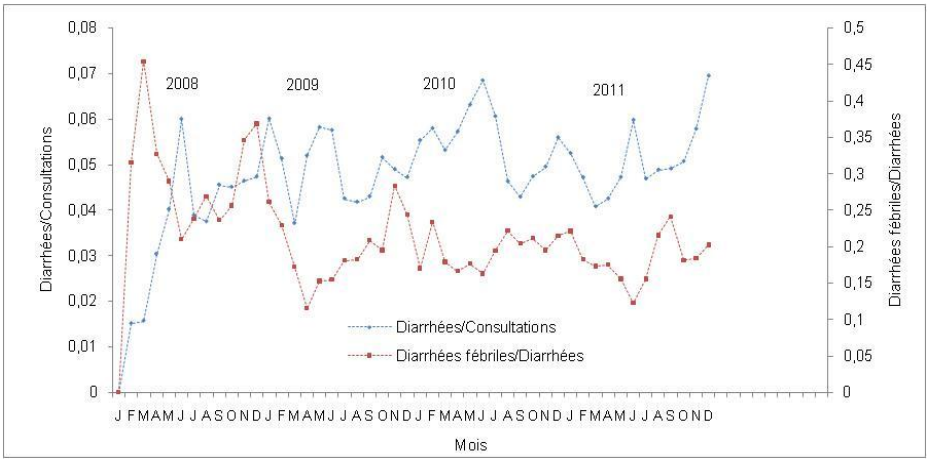
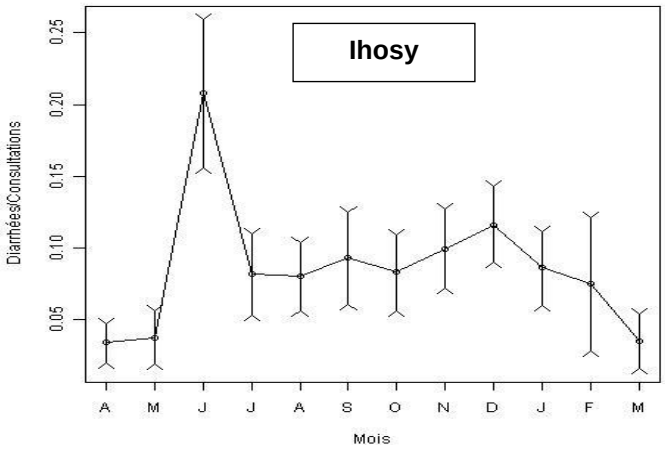
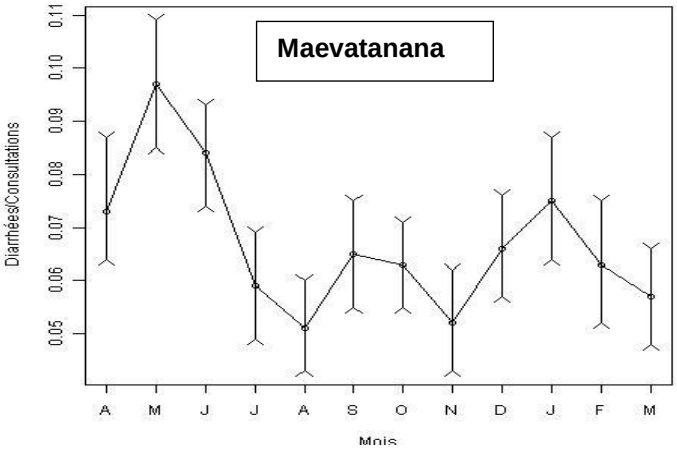
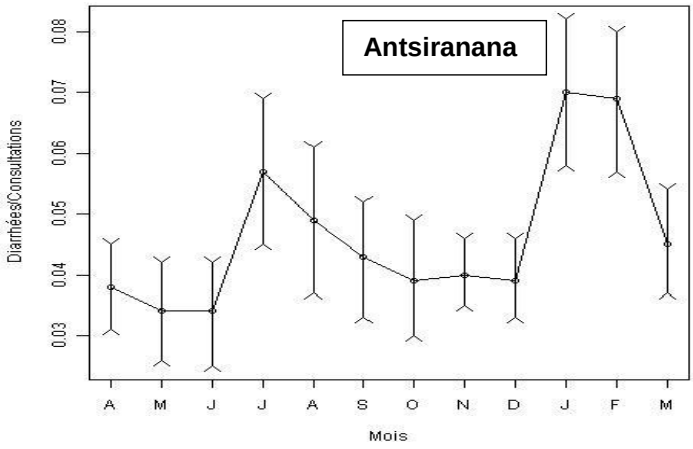
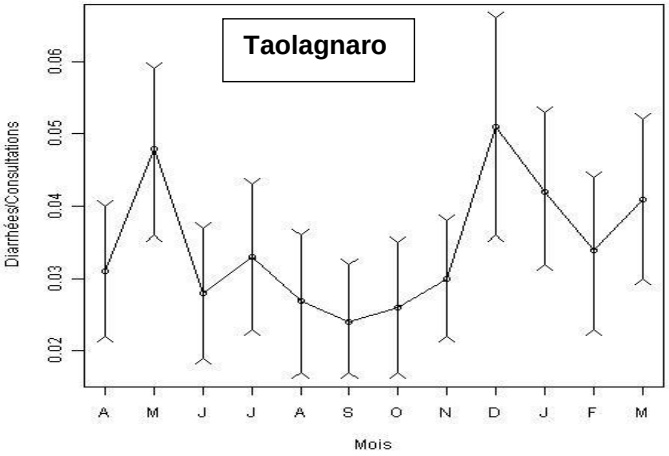


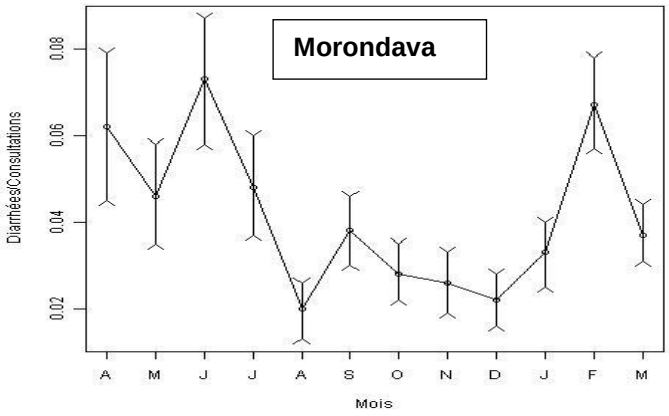
Figure 7. Indicateur diarrhées parmi les consultations et indicateur diarrhées fébriles parmi les syndromes diarrhéiques à Madagascar, 2008-2011

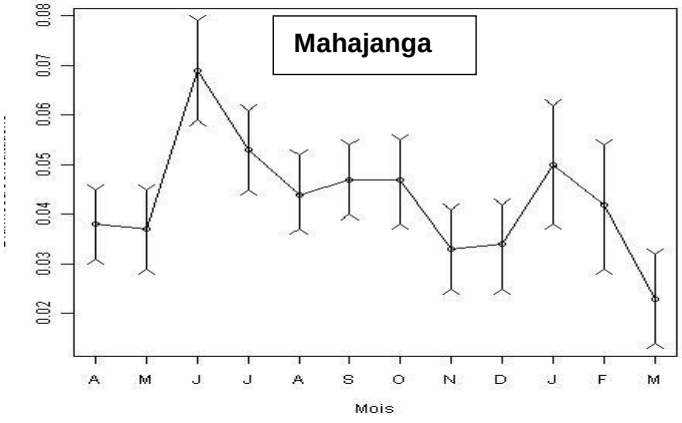

Ihosy
Diarrhées/Consultations
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
A M J J A S O N D J F M
Mois

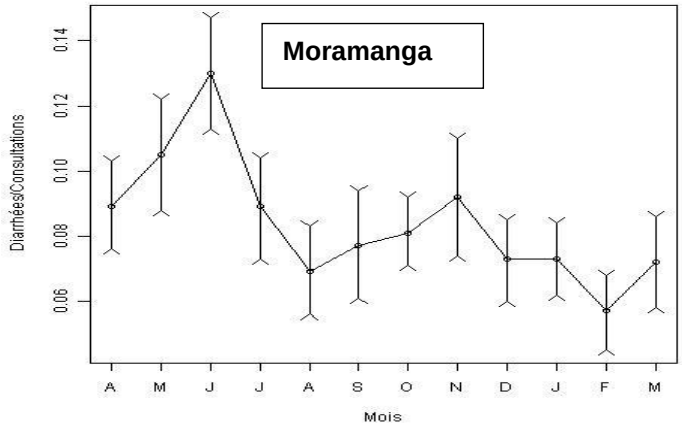

Maevatanana
Diarrhées/Consultations
0.05
0.06
0.07
0.08
0.09
0.10
0.11
A M J J A S O N D J F M
Mois

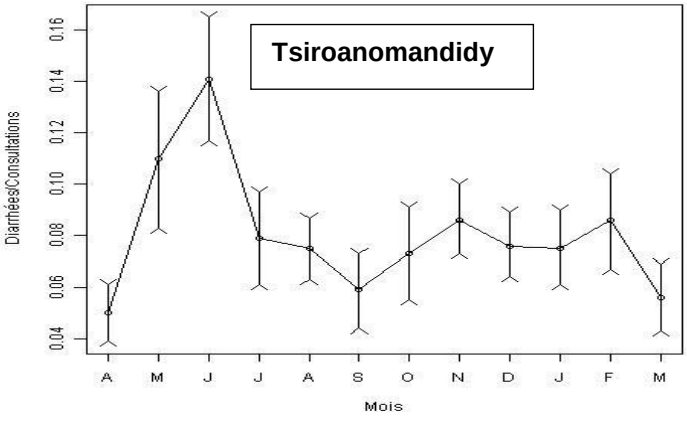

Antsiranana
Diarrhées/Consultations
0.03
0.04
0.05
0.06
0.07
0.08
A M J J A S O N D J F M
Mois


Taolagnaro
Diarrhées/Consultations
0.02
0.03
0.04
0.05
0.06
A M J J A S O N D J F M
Mois


Morondava
Diarrhées/Consultations
0.02
0.04
0.06
0.08
A M J J A S O N D J F M
Mois


Mahajanga
Diarrhées/Consultations
0.02
0.03
0.04
0.05
0.06
0.07
0.08
A M J J A S O N D J F M
Mois


Moramanga
Diarrhées/Consultations
0.06
0.08
0.10
0.12
0.14
A M J J A S O N D J F M
Mois


Tsiroanomandidy
Diarrhées/Consultations
0.04
0.06
0.08
0.10
0.12
0.14
0.16
A M J J A S O N D J F M
Mois

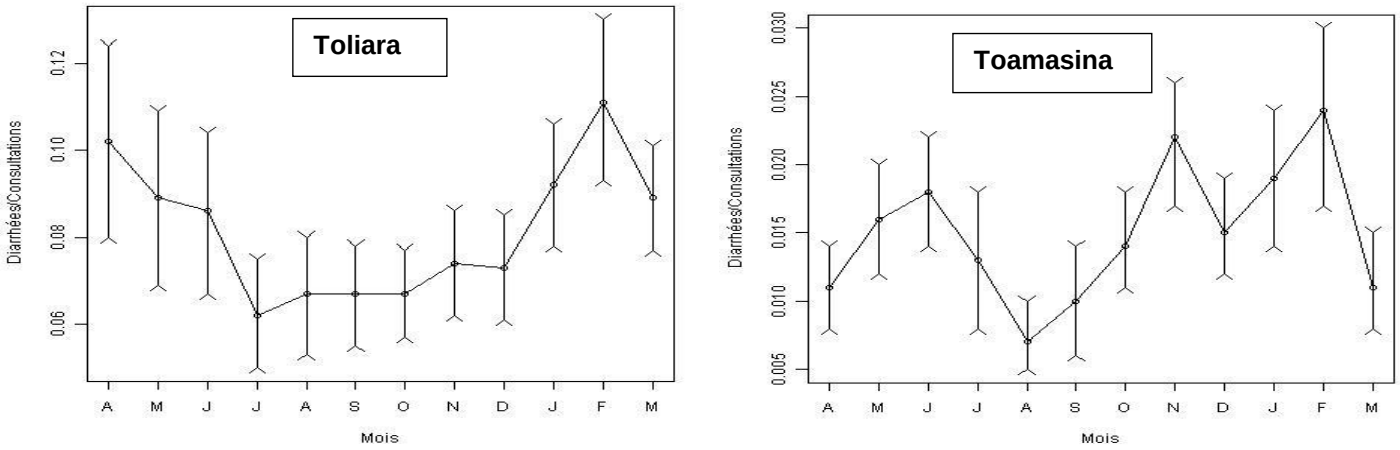


Figure 8. Variations mensuelles des cas de diarrhées par site, 2008-2011

Ces graphiques montrent les variations mensuelles de la moyenne sur 3 ans de l'indicateur diarrhées/consultations et leur intervalle de confiance. Pour mieux apprécier les pics, les données ont été présentées d'avril 2008 en avril 2011. Globalement pour chaque site, on observe au moins 2 pics dans l'année, toutefois le pic de plus grande amplitude apparaît en saison sèche (avril-juillet) sauf pour les centres situés sur le versant nord-est (Antsiranana,Toamasina, Taolagnaro), où on observe une prédominance du pic de la saison humide.

4. Discussion

Le réseau de surveillance sentinelle à Madagascar nous permis d'obtenir d'une information spatio-temporelle sur les maladies diarrhéiques à Madagascar. Nous avons pu établir que les qu'il existait deux pics d'incidence de diarrhées: (i) l'un en saison sèche et froide (mai-septembre) ; et (ii) l'autre en saison chaudes et humides (décembre-février). Par ailleurs, nous avons montré qu'au-delà de cette tendance nationale, il existait des particularités dans les différentes zones du pays. Au nord-est (Toamasina, Taolagnaro, Antsiranana), nous avons noté : une prédominance du pic de la saison humide ; et une part accrue des diarrhées fébriles, dans l'ensemble des diarrhées, notamment dans le centres sentinelles de Toamasina et d'Antsiranana. Cette situation signe probablement une circulation plus importante des pathogènes bactériens au cours d'une année. Sur les hautes terres (Moramanga, Tsiroanomandidy, Maevatanana, Ihosy), on observe : une plus grande amplitude de la courbe en saison sèche, et qui signe probablement une prédominance des étiologies virales. A l'ouest (Morondava, Toliara), les deux pics de saisons sèche et saison humide sont d'amplitudes égales, ce qui pourrait être en faveur d'une présence équilibrée d'étiologies bactériennes et

virales. Toutefois, en absence de données biologiques et d'études épidémiologiques adaptées, on ne peut ni confirmer ni infirmer ces hypothèses étiologiques. La surveillance syndromique ne permet pas de: (i) mettre en cause tel ou tel pathogène ; ni, par ailleurs, (ii) de contrôler les artéfacts (fausses alertes ou épidémies) qui peuvent être générés par la nature non spécifique des données.

Par rapport au point (i) une réflexion devrait être entreprise sur les moyens de compléter les données épidémiologiques obtenues par des données biologiques, au moins durant les dépassements du seuil d'alerte ou épidémique. L'absence de laboratoires périphériques, comme dans tous les PED, constitue un problème majeur qui ne permet pas de mettre en place une surveillance biologique de routine, et par conséquent d'identifier les pathogènes entériques qui circulent simultanément à une augmentation du nombre de cas de diarrhées. La présence d'un laboratoire de référence situé au niveau central, comme celui de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), n'est pas suffisant. Le diagnostic des pathogènes responsables des diarrhées nécessite, du fait de leur fragilité, des conditions spécifiques (acheminement, milieu spécial, etc.) qui génèrent un coût supplémentaire pour le système.

Dans ce contexte, l'IPM a entrepris une enquête transversale sur les diarrhées à partir de 14 sites sentinelles au cours du pic de la saison humide avec une mobilisation de ressources pour les analyses microbiologiques (laboratoire mobile avec les ressources humaines…) afin de déterminer les étiologies des diarrhées infantiles. Le système mis en place a permis de recueillir des données utiles pour la santé publique et la recherche. Mais nous n'avons pas pu estimer l'incidence des diarrhées faute d'une estimation du dénominateur. La population drainée par chaque centre sentinelle est, en effet, théorique et difficile à connaitre de façon précise compte-tenu des pratiques de la population par rapport au recours aux soins et le système de santé mis en place. Le bassin de recrutement de chaque centre est par contre connu. Des enquêtes pourraient être menées pour estimer la vraie population drainée par chaque centre sentinelle. Par ailleurs, d'autres données démographiques de base comme l'âge ou données cliniques comme les signes de déshydratation font défaut, pourraient être renseignées pour les programmes de santé publique du pays et pour l'orientation des étiologies probables.

Par rapport au point (ii), doit également être entreprise sur le développement de seuils épidémiques pour les diarrhées, qui permettrait de détecter à temps des épidémies et de prendre des mesures de contrôle. Plusieurs méthodes ont été développées pour identifier les

seuils d'alerte ou épidémique. Des méthodes simples de détection des seuil épidémiques ont été utilisées sur les données de surveillance de certaines maladies (paludisme, méningite, grippe): 75ème percentile (185), méthode de Cullen avec comme seuil de pré-alerte ; moyenne plus 2 écart-type (186) ; seuil d'incidence (187, 188) ; et la somme cumulée ou C-sum (189). L'équipe de Hashimoto (190) a même proposé une méthode très simple basée pour l'identification de seuil pré-épidémique pour les maladies infectieuses à partir du nombre des cas observés. Un développement des outils statistiques, et d'algorithmes plus complexes a été proposés pour traiter les données de surveillance de la grippe et des diarrhées : les techniques d'analyse des séries chronologiques (méthode de Box Jenkins, modèle linéaire dynamique...) (189), ainsi que les méthodes de régression simple (189, 191).

Toutefois le choix des méthodes de détection, des seuils d'alerte ou épidémique, dépend de plusieurs critères comme le type d'épidémies à détecter (épidémie saisonnière ou maladie émergente), la disponibilité des données historiques, la nature des données, le profil épidémiologique de la maladie sous surveillance (variations saisonnières,…), les caractéristiques du système mis en place (nombre de sites, hétérogénéité, couverture géographique). La méthode choisie devrait être capable d'isoler les signaux suspects de façon réactive (rapide et assez tôt pour pouvoir mener les mesures de contrôle), sensible (ne pas rater les signaux) et spécifique (ne pas désigner à tort comme signal ce qui n'est que du bruit) (192) .

PARTIE III

ETIOLOGIE DES DIARRHEES INFANTILES

1. Problématique

Madagascar est, comme d'autre PED, confronté à une insuffisance et à une ancienneté des données épidémiologiques relatives aux diarrhées. C'est la raison pour laquelle nous avons engagé une étude des étiologies des diarrhées infantiles en milieu communautaire qui a été menée au cours de la saison des pluies 2008-2009. Cette étude avait pour objectif d'identifier les agents étiologiques responsables de cas de diarrhées communautaires sur 14 sites correspondant aux premières régions dans lesquelles la surveillance sentinelle a été mise en place en 2007.

La seconde cause de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans dans les pays en développement (PED) est due aux maladies diarrhéiques. Même si la mortalité par diarrhée a été plus que divisée par deux depuis l'introduction des Solutés de Réhydratation Orale (SRO) par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à la fin des années 1970, on estime encore à 2 millions par an les décès par diarrhées. L'essentiel de ces décès concerne les enfants en PED. Sous le vocable de diarrhées infantiles, on a longtemps sous-entendu les diarrhées infectieuses, alors que : (i) les étiologies sont plus vastes avec des causes alimentaires, nutritionnelles ou métaboliques, immunologiques ; (ii) les plateaux techniques sont le plus souvent insuffisants pour déterminer une étiologie infectieuse de la diarrhée.

Les traitements sont donc surtout probabilistes, basés sur des algorithmes cliniques appréciant la gravité des symptômes, et parfois sur des données épidémiologiques documentant la prévalence des pathogènes selon les régions et/ou les saisons. Comme les étiologies les plus fréquentes sont principalement responsables de diarrhées sécrétoires (Rotavirus, *Escherichia Coli Entéro-Toxinogènes*), les traitements préconisés reposent surtout sur l'utilisation des SRO de faible osmolarité, la poursuite si possible de l'allaitement maternel (193) et une supplémentation en Zinc (194). Une antibiothérapie n'est généralement recommandée qu'en cas de signe de dysenterie (selles sanglantes évoquant une shigellose, ou une entérite à certains pathovars d'*E. coli*), dans les zones de circulation cholérique ou en cas de fièvre selon les pays. Néanmoins, les critères cliniques de gravité orientant vers une étiologie bactérienne peuvent être pris en défaut (les diarrhées virales prolongées chez l'enfant malnutri peuvent être glairo-sanglantes) et conduire à une surestimation de ces étiologies et une sur-prescription antibiotique, avec risque d'émergence de résistances bactériennes.

La prise en charge préventive et curative des épisodes peut permettre de les réduire et de diminuer ainsi la transmission des pathogènes mais les particularités étiologiques des

diarrhées, de même que l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques doivent impérativement être connues. La validation de stratégies de prévention et de prise en charge des diarrhées requiert :

• Une bonne connaissance de l'écologie locale : flore microbienne en circulation (souches virales, bactériennes ou parasitaires circulantes, contamination des milieux), résistances possibles aux antimicrobiens (antibiotiques notamment)

• L'identification des habitus de la population, des caractéristiques géo-climatiques, socio-économiques ou comportementales favorisant l'exposition aux microorganismes.

• L'évaluation du système de soins local et son accessibilité pour la population afin d'élaborer des stratégies compatibles avec le contexte et applicables sur le terrain.

Les données les plus récentes sur les diarrhées à Madagascar concernent celles du réseau de surveillance syndromique des diarrhées basé sur 34 sites sentinelles instauré depuis 2008. De 2008 à 2011, la part des diarrhées parmi les consultations est de 5,1%. Toutefois, les données sur les étiologies font défaut car le système n'a pas été couplé à une surveillance biologique ; alors ces informations sont indispensables pour pouvoir adapter les traitements souvent probabilistes. C'est dans cette perspective qu'une étude sur les étiologies des diarrhées infantiles en milieu communautaire à Madagascar a été menée au cours de la saison des pluies. Elle avait pour objectif d'identifier les agents étiologiques responsables de cas de diarrhées communautaires sur 14 sites correspondant aux premières régions dans lesquelles la surveillance sentinelle a été mise en place en 2007.

2. Matériels et méthodes

Les selles des enfants diarrhéiques et non diarrhéiques ont été collectées en milieu communautaire. Les étiologies parasitaires ont été recherchées par microscopie, les bactéries par coproculture. Rota, astro et adénovirus ont été identifiés par test immunoenzymatique (test ELISA), puis rotavirus a été confirmé par méthode de biologie moléculaire (RT-PCR).

2.1. Site d'étude et inclusion

L'étude sur les étiologies des diarrhées infantiles a été menée sur 14 sites correspondant aux premières régions dans lesquelles la surveillance sentinelle des fièvres a été mise en place en 2007 et représentant tous les fasciés climatiques du pays (figure 8).

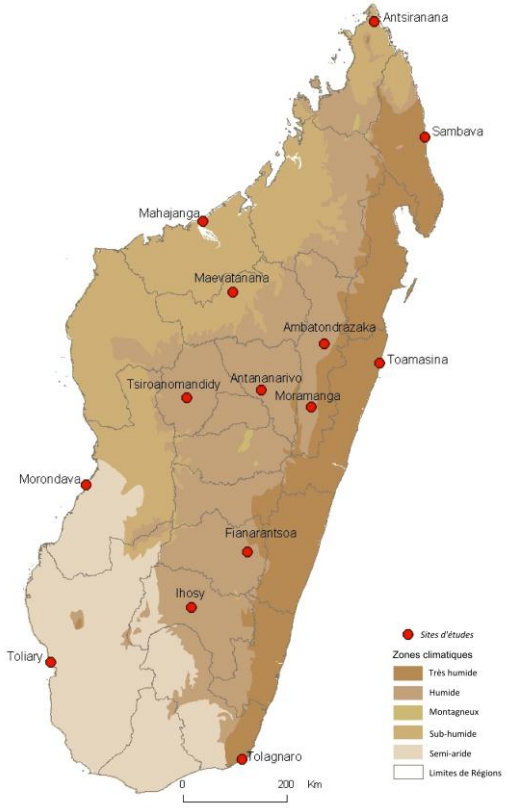


Figure 9. Sites d'études – étiologies des diarrhées infantiles à Madagascar, 2008-2009

Deux équipes constituées d'un biologiste (ou technicien de laboratoire) et d'un médecin ont été mobilisées et ont mené simultanément les enquêtes dans 2 sites différents. Les missions sur chaque site ont duré 3 semaines, les sites par district ont été choisis aléatoirement. Une recherche active des cas a été réalisée en milieu communautaire par un porte à porte en collaboration avec les agents de santé communautaires. L'étude s'est déroulée de février 2008 à mai 2009, en saison des pluies pour chacun des sites. Il s'agit d'une étude cas-témoins. Sur chaque site 150 enfants de moins de 5 ans présentant une diarrhée aiguë (ayant débuté dans les 48h) et d'origine communautaire (exclusion des patients hospitalisés), et d'origine familiale différente (exclusion des épidémies et des Toxi- Infections Alimentaires Collectives) n'ayant pas pris d'antibiotique ont été inclus dans l'étude ainsi que 50 témoins de moins de 5 ans ne présentant pas de diarrhée. Les témoins ont été recrutés aléatoirement parmi la population dans le même lieu de résidence que les cas et au même moment, il s'agit d'enfants moins de 5 ans qui n'ont pas eu d'épisodes diarrhéiques dans la semaine précédant leur inclusion.

2.2. Collecte des données et de prélèvements de selles

Pour chaque participant à l'étude, des données cliniques et épidémiologiques ont été collectées ainsi qu'un échantillon de selles en vue de la recherche des pathogènes. Les analyses microbiologiques ont été réalisées en partie dans un laboratoire mobile détaché du laboratoire de référence de l'IPM, et en partie sur le site de l'IPM. Les diarrhées ont été définies comme étant l'émission d'au moins 3 selles molles et ou liquides en 24 heures. Après l'émission de selles, chaque enfant a reçu un traitement selon le protocole thérapeutique en vigueur à Madagascar pour les maladies diarrhéiques. Cette étude a eu l'avis favorable du Comité National d'Ethique du Ministère de la santé de Madagascar. Un formulaire de consentement éclairé a été signé par chaque parent ou tuteur d'enfant inclus dans l'étude.

2.3. Analyses microbiologiques

La recherche des agents responsables de ces diarrhées a été effectuée de façon identique dans chaque centre et pour chaque échantillon par les équipes de l'IPM. Dans un premier temps, les caractéristiques des selles ont été notées puis les selles ont été ensemencées immédiatement sur le terrain.

Détection des parasites. Un examen direct au microscope a été effectuée sur un échantillon de selles préparé dans de la solution iodée et salée pour rechercher les œufs et les kystes des parasites. Par la suite, les selles ont été mises en concentration par MIF, puis une lecture sur lame a été menée pour chaque échantillon. Les échantillons positifs dans au moins une des 2 méthodes ont été considérés comme positifs.

Identification et isolement des bactéries. Les agents bactériens comme les *Salmonella spp*., *Shigella spp*., *Campylobacter spp*. et *E. coli*, ont été isolés par les procédures standard de coproculture. Les échantillons de selles ont été ensemencés sur un milieu d' Hektoen pour la détection de *Salmonella spp*. et de *Shigella spp*., sur un milieu avec un bleu de méthylène eosiné et UriSelect pour la recherche d' *E. coli* et sur milieu de Karmali pour la recherche de *Campylobacter spp*. Ils sont par la suite incubés à 37 °C, en condition microaérobie pour *Campylobacter spp*. (« Campygen », Oxoid England). La confirmation du genre *Campylobacter spp*. a été fait par un test d'hémagglutination (« Campy dry spot », Oxoid, England). La méthode de biologie moléculaire par PCR (polymerase chain reaction) a été utilisée pour étudier la virulence d' *E. coli* (DEC) (195).

Détection de rotavirus, adenovirus et astrovirus. Deux échantillons de selles ont été collectés et conservés à – 80 °C dans de l'azote liquide jusqu'à leur envoi à l'Institut Pasteur de

Madagascar, l'un des échantillons a été utilisé pour les analyses virologiques et l'autre conservé pour la biobanque. La recherche de rotavirus, adenovirus, et astrovirus dans les selles a été faite avec des kits IDEIA Rotavirus, IDEIA Adenovirus, et IDEIA Astrovirus (Dako Ltd., Ely, United Kingdom).

2.4. Analyses statistiques

Les tests de Chi² ou le test exact de Fisher ont été utilisés. Pour évaluer la pathogénicité de chaque microorganisme, nous avons comparé la fréquence d'isolement de chaque microorganisme entre les cas et les témoins. La relation entre les pathogènes a été étudiée par comparaison de la fréquence d'isolement entre eux. Nous avons utilisé un modèle logistique à effet aléatoire avec le district comme effet aléatoire pour étudier la relation entre le statut clinique (diarrhéique ou non) et les variables explicatives (âge, sexe, signes cliniques...) sélectionnées selon un $p < 0,2$ dans l'analyse bivariée. Les Odds Ratio (OR) ou Rapport de côtes (RC) ont été calculés à partir des coefficients estimés. Le seuil de significativité de 0,05 a été utilisé pour toutes les analyses statistiques.

3. Résultats

Durant la période d'étude, 2802 enfants ont été inclus. Parmi eux, 110 n'ont pas rempli les critères d'inclusion: âge < 60 mois (n=15), pas de prise d'antibiotiques ou d'antiparasitaires, (n=56, 21 (37,5%) ont pris du mebendazole et 12 (21.4%) cotrimoxazole), durée de la diarrhée (n=6), fréquence de l'émission de selles (n=10). Les témoins qui avaient eu des selles anormales ou plus de 3 selles en 24 h ont été également exclus (n=25, avec 1 avec prise d'anti-infectieux et 1 âgé de plus de 60 mois).

Parmi les 2692 enfants inclus dans les analyses, 2196 avaient eu des diarrhées et 496 étaient des témoins non diarrhéiques. Le sex- ratio (masculin/féminin) a été de 1,10, il est de 1,12 chez les cas et 1,03 chez les témoins (p=0,38). L'âge médian a été de 20,3 mois (intervalle interquartile, IIQ: 11,0-36,0); 19,0 mois chez les cas et 27,3 mois chez les témoins (p<0,01).

En plus de la diarrhée, les cas diffèrent des témoins par rapport aux autres signes cliniques (p<0,01): fièvre (13,0% versus 8,1%) et vomissements (10,7% versus 3,0%). Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les signes pulmonaires (34,3% versus 31,0%, p=0,17).Les selles ont été molles dans 1417 cas (65%), glaireuses dans 111 cas et avec du sang dans 22 cas. Elles ont été liquides dans 562 cas (25%), glaireuses dans 100 cas et avec

du sang dans 11 cas. Elles ont été glaireuses non liquidiennes ni molles dans 217 cas (10%), associés avec du sang dans 40 cas.

Tableau 8. Signes cliniques associés aux microorganismes isolés chez les enfants diarrhéiques à Madagascar, 2008-2009

	Cas detectés	No. (%) positifs					
		Fièvre		Vomissements		Deshydratation	
Age							
0 - 24 mois	1286	209	(16,3)	182	(14,2)	115	(8,9)
24 - 60 mois	910	77	(8,5)	53	(5,8)	56	(6,2)
p-value		<0,01		<0,01		0,02	
Infections							
Unique	699	92	(13,2)	89	(12,7)	60	(8,6)
Multiple	501	56	(11,2)	47	(9,4)	34	(6,8)
Total	1200	148	(12,3)	136	(11,3)	94	(7,8)
Pas de pathogènes isolés	996	138	(13,9)	99	(9,9)	77	(7,7)
Agents							
Salmonella spp.	32	5	(15,6)	4	(12,5)	9	(28,1)
Shigella spp.	38	7	(18,4)	4	(10,5)	7	(18,4)
Campylobacter spp.	209	35	(16,7)	27	(12,9)	20	(9,6)
Campylobacter jejuni	159	27	(16,8)	20	(12,4)	16	(9,9)
Campylobacter coli	50	9	(17,3)	9	(17,3)	5	(9,6)
Adenovirus type 40/41	13	2	(15,4)	2	(15,4)	3	(23,1)
Rotavirus	112	19	(17,0)	53	(47,3)	11	(9,8)
Astrovirus	40	5	(12,5)	13	(32,5)	4	(10,0)
Trichomonas intestinalis	136	11	(8,1)	11	(8,1)	9	(6,6)
Entamoeba hystolityca	44	5	(11,4)	7	(15,9)	6	(13,6)
Giardia lamblia	276	19	(6,9)	11	(4,0)	19	(6,9)
E. coli	163	33	(20,2)	20	(12,3)	12	(7,4)

Plusieurs signes cliniques ont été observées chez les enfants diarrhéiques, les plus fréquemment rencontrés ont été: les vomissements (n=235, 10,7%), fièvre (n=286, 13,0%), et la déshydratation (n=171, 7,8%). La fréquence de ces symptômes diffère significativement entre les 2 groupes d'âge considérés (0-24 mois et 24-60 mois). Des microorganismes intestinaux ont été isolés chez 1200 diarrhéiques (54,6%) et 228 témoins (45,9%) (p<0,01).

3.1. Détection des parasites

Au moins un parasite a été détecté chez 817 cas (37,2%) et 138 témoins (27,8%, p<0,01). Plus d'un parasite a été présent chez 206 enfants, cette situation a été plus fréquemment rencontrée chez les cas (8,5%) que chez les témoins (3,8%, p<0,01). Les détails sur l'isolement des parasites sont présentés en annexe 1. *G. lamblia, T. intestinalis*, et *Entamoeba histolytica* ont été plus fréquents (p<0,01) chez les enfants diarrhéiques (respectivement de 12,6%, 6,2%, 2,0%) que chez les témoins (respectivement de 7,7%, 2,0%, 0,4%) (tableau 9). Pour les autres parasites, aucune différence significative n'a été trouvée entre les cas et les

témoins. La prévalence globale des parasites diffèrent significativement entre les régions (p<0,01): *G. lamblia* prédomine à l'ouest (Maevatanana, 26,2%, Mahajanga, 18,1%, Morondava, 20,2%), *T. intestinalis* a été souvent isolé à l'est (Ambatondrazaka, 18,1%), ainsi qu' *E. histolityca* (Moramanga, 5,0%, Ambatondrazaka, 4,0%) (annexe 1). L'analyse multivariée ajustée sur l'âge et avec le district comme effet aléatoire a montré que Giardia (RC=1,9), *T. intestinalis* RC =4,2) ont été associés aux diarrhées et à l'âge de plus de 24 mois (respectivement, RC= 3,5 et 3,0). Dans l'analyse multivarié, la relation entre Giardia et diarrhées est plus élevée à Maevatanana (RC=3,9) et à Mahajanga (RC=3,4).

Chez les enfants diarrhéiques avec des selles liquides, aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée par rapport à l'infection par *G. lamblia* (2,3%), *T. intestinalis* (5,1%) ou par *E. histolytica* (9,1%), ou parmi les cas avec des selles sanglantes (respectivement de 23,3%, 31,6% et 36,4%)

3.2. Détection des bactéries

La coproculture a été réalisée pour 2692 enfants (tableau 9). Au moins une bactérie a été isolée chez 329 cas (15,0%) et 71 témoins (14,3%) (p=0,70). *Campylobacter jejuni* a été observée chez 159 enfants diarrhéiques (5,9%) et chez 36 enfants non diarrhéiques (7,3%) ; *Campylobacter coli* dans 50 cas (1,8%) et 11 témoins (2,2%). *Salmonella spp*. ont été détectés chez 32 cas (1,6%) et 10 témoins (2,0%). Seulement 2 ont été typés (1 *S. arizonae* et 1 *S. typhi*). *Shigella spp*. a été identifié chez 38 enfants diarrhéiques (1,7%) et 4 témoins (0,8%). *Shigella. flexneri* a été fréquemment retrouvé (n=28), malgré qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été retrouvée entre les cas, (1,2%) et les témoins (0,4%). *Shigella. dysenteriae* (n=3) a été seulement retrouvé chez 1 enfant diarrhéique. De plus, quatre isolats de *S. sonnei* et trois *S. boydii* ont été identifiés chez les cas et les témoins (un pour chaque sérotype). Plus d'une bactérie a été isolé chez 11 enfants diarrhéiques et 3 témoins.

Parmi les 1506 enfants âgés de 24 mois et moins, *Escherichia coli* a été isolé chez 175 cas (13,6%) et 32 témoins (14,2%). *E. coli entérotoxinogènes* (ETEC), *E. coli enteropathogènes* (EPEC), *E. coli entéroinvasive* (ECEI) et les *EPEC atypiques* (ATEC) ont été plus souvent retrouvés chez les enfant non diarrhéiques que chez les diarrhéiques (respectivement de 31,2% (10/32) vs. 37,2% (66/175), 21,8% (7/32) vs. 21,1% (37/175), 37,5% (12/32) vs. 36,0% (63/175), 18,8% (33/175) vs 25,0% (8/32) . *E. coli entéroinvasive* (EIEC) and *E. coli Shiga-like producteurs de toxine* (STEC) n'ont été détectés que chez les enfants diarrhéiques (n=4).

Le modèle à effet aléatoire ajusté sur l'âge et les sites d'étude n'a pas montré de différence significative de prévalence des bactéries entre les cas et les témoins. La prévalence globale de l'infection bactérienne diffère entre les régions (p<0,01): Salmonella prédomine à l'ouest (Morondava, 8,1%, Mahajanga, 4,8%), Shigella est plus fréquemment retrouvé au sud (Taolagnaro, 3,8%, Toliara, 2,5%), Campylobacter a été retrouvé dans toute l'île sauf sur la partie centrale et la région nord-ouest (annexe 2).

3.3. Etiologies virales

La recherche de rotavirus a été réalisée par un test ELISA pour 2031 échantillons de selles (1667 cas et 364 témoins): 127 (4,7%) (112 cas, 6,7%, et 15 témoins, 4,1%) échantillons ont été positifs (Tableau 9). Parmi eux, 119 (93,7%) ont fait l'objet d'un PCR. Les génotypes prédominant ont été G9 (n=57, 47,9%) et G1 (n=34, 28,5%). Parmi les 1941 selles testées (1594 cas et 347 témoins), adenovirus a été retrouvé dans 98 cas (6,1%) et 13 témoins (3,7%); 53, 1%(59/111) de ces selles positives ont été testés pour adenovirus type 40 et 41, ces types ont été détecté chez 13 cas (26,5%) et 1 témoin (10,0%). Parmi les 1242 échantillons de selles analysés (1003 cas et 239 témoins), astrovirus a été retrouvé dans 3,9% (n=40) des enfants diarrhéiques et 2,5% (n=6) des témoins. Le modèle à effet aléatoire ajusté sur l'âge et les sites d'étude n'a pas montré de différence significative de la prévalence de rotavirus (OR=1,3, IC95% [0,7-2,4]), adenovirus (OR=1,7; IC95% [0,9-3,1]) et astrovirus (OR=1,3; IC95% [0,5-3,2]) entre les cas et les témoins. La prévalence de l'infection virale diffère significativement entre les régions (p<0,01): rotavirus et adenovirus prédominent à Antananarivo, la capitale (respectivement de 27,5%, 12,6%), astrovirus a été plus fréquemment isolé à Toamasina, la deuxième grande ville de Madagascar, situé sur la côte est (15,8%) (annexe 3).

Les coinfections entre bactéries et parasites ont été retrouvés chez 166 enfants, virus et bactérie chez 34 enfants, virus et parasites chez 9 enfants et virus, bactérie et parasites chez 9 enfants. La fréquence des infections multiples est significativement plus élevée (p<0,01) chez les cas (22,8%, 501/2196) que chez les témoins (14,3%, 71/496) et aussi parmi les enfants diarrhéiques (p<0,01) des groupes d'âge de 24-60 mois (34,2%, 311/910) comparés à ceux âgés de 0-24 mois (14,8%, 190/1286). Nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative selon le sexe.

L'étude de l'association entre les pathogènes a montré que les infections à Salmonella sont surtout associés à *C. coli* (OR=3,3, IC95%: [1,1-11,1]), *Shigella* avec *E. hystolitica* (OR=4,8,

IC95%:[1,4-16,1]) et Giardia avec *Trichomonas intestinalis* (OR=1,7, CI95%:[1,1-2,6]). Le modèle à effet aléatoire ajusté au statut diarrhéique et au site d'étude a montré une différence statistiquement significative de la prévalence de Campylobacter et d'astrovirus chez les enfants de moins de 24 mois (respectivement OR=1,5, IC95% [1,1-2,0] et OR=3,3, IC95% [1,4-6,7]).

Tableau 9. Microorganismes isolés dans les selles diarrhéiques et non diarrhéiques, Madagascar, 2008-2009

	Selles diarrhéiques			Selles non diarrhéiques			Analyse univariée		Analyse multivariée	
	testée	positive	%	testée	positive	%	OR brut	IC95%	OR ajusté*	IC 95%
Parasites	2196			496						
G. lamblia	-	276	(12,6)	-	38	(7,7)	1,7	[1,2-2,5]	1,5	[1,1-2,3]
T. intestinalis	-	136	(6,2)	-	10	(2,0)	3,2	[1,7-6,1]	3,5	[1,8-6,9]
E.histolytica	-	44	(2,0)	-	2	(0,4)	5,1	[1,2-0,9]	-	-
Bactéries	2196			496						
***Salmonella* spp.**	-	32	(1,5)	-	10	(2,0)	0,7	[0,4-1,5]	0.6	[0.3-1.3]
***Shigella* spp.**	-	38	(1,7)	-	4	(0,8)	2,9	[0,9-9,4]	2,4	[0,7-8,1]
***Campylo.* spp,**	-	209	(9,5)	-	47	(9,5)	1,0	[0,7-1,4]	0,9	[0,7-1,3]
E. coli	1286	175	(13,6)	220	32	(15,9)	0,9	[0,7-1,3]	0,7	[0,4-1,3]
Virus										
Rotavirus	1667	112	(6,7)	364	15	(4,1)	1,7	[0,9-2,9]	1,3	[0,7-2,3]
Adenovirus	1594	98	(6,1)	347	13	(3,7)	1,7	[0,9-3,0]	1,7	[0,9-3,2]
Astrovirus	1003	40	(4,0)	239	6	(2,5)	1,6	[0,7-3,8]	1,5	[0,6-3,7]

*Analyse multivariées ajustés selon le site d'étude.

Chez les enfants diarrhéiques, la fréquence des signes cliniques (vomissement, fièvre, ou déshydratation) ne diffère pas significativement selon le type d'infection (Tableau 8). Le tableau 8 montre les signes cliniques associés aux microorganismes isolés chez les enfants diarrhéiques à Madagascar. *Salmonella spp*. et *Shigella spp.* ont été associés à la déshydratation (respectivement OR=4,8, OR=2,7, p<0,01); *E. coli* diarrhégenes avec fièvre (OR=1,6, p=0,01); rotavirus et astrovirus avec vomissement (respectivement OR=10,8, OR=4,2, p<0,01). Le modèle logistique à effet aléatoire a montré que les vomissements (OR=2,0, p<0,01), fièvre (OR=1,5, p<0,01), et rotavirus (OR=2,1, p<0,01) sont significativement associés aux diarrhées chez les enfants de moins de 24 mois, alors que *G. lamblia* (OR=0,3, p=0,02) et *T. intestinalis* (OR=0,3, p<0,01) sont rarement détectés dans ce groupe d'âge.

4. Discussion

Différents schéma d'études ont été mises en œuvre pour identifier les étiologies des diarrhées dans les PED: (i) séries de cas ou étude de prévalence (92, 112, 114) ; (ii) cas-témoins (108, 111) ; et (iii) cohorte (150, 196). Les études en population sur les diarrhées sont rares et consistent surtout en des études de cohorte de durée variable (150, 196). La plupart de ces études, entreprises sur les étiologies des diarrhées dans les PED, ont été effectuées dans les formations sanitaires (soit dans les centres de santé, soit en milieu hospitalier) (92, 109, 110, 112, 114). Certes, le recrutement des cas de diarrhées est plus pratique dans les formations sanitaires, mais les résultats obtenus ne reflètent pas vraiment la réalité. Les patients qui ont recours aux soins dans les formations sanitaires peuvent être sélectionnés par rapport à leur niveau socio-économique, à la gravité des symptômes, à leur niveau d'éducation, la distance ou accessibilité géographique. Pour notre part, nous avons opté pour une étude cas-témoins, ce schéma d'étude étant le mieux adapté à notre contexte : absence de laboratoires en périphéries, nombre de sites d'études, ressources disponibles (financières, humaines, temps).

Cette étude cas-témoins nous a permis de disposer de résultats rapides et intéressants car contrairement aux études basées seulement sur les séries de cas de diarrhées, elle a permis d'évaluer l'association entre les pathogènes et les épisodes diarrhéiques. En effet, les portages asymptomatiques de microorganismes entériques sont fréquents dans les PED. Le choix des sites et de la saison d'enquête ont été réalisés à partir des données des registres de la surveillance, qui sont envoyées en routine par les centres de santé au ministère de la santé. L'analyse des séries chronologiques du réseau de surveillance sentinelle a permis d'identifier les sites sur lesquels il serait intéressant, et important d'entreprendre des études longitudinales visant à apprécier la variabilité des étiologies des diarrhées. La réalisation de l'étude transversale a dû affronter des difficultés à la fois : (i) logistiques, du fait des contraintes de terrain (accessibilité géographique, saison de pluies) ; (ii) et techniques du fait des exigences microbiologiques. Sa mise en œuvre a mobilisé beaucoup de ressources que ce soit humaines (médecins, techniciens de laboratoires et quelquefois de biologistes de l'IPM appuyés par des équipes locales), logistiques jusqu'à l'utilisation d'un camion laboratoire. Néanmoins, elle se distingue par l'originalité de sa méthodologie et l'utilité clinique de ses résultats.

Les résultats mettent en évidence le caractère endémique, à Madagascar, de certaines bactéries, virus et parasites. Cependant il est difficile de déterminer leur rôle étiologique dans les diarrhées car les microorganismes ont été également isolés chez les enfants non diarrhéiques. Toutefois, nous avons observé qu'au moins un pathogène a été isolé dans plus de

la moitié des enfants (55%). Les parasites prédominent à Madagascar pendant la saison humide. *G. lamblia* et *A. lumbricoides* ont été les espèces les plus fréquemment isolés dans la population étudiée mais la pathogénicité n'a été observée que pour *G. lamblia*, *T. intestinalis*, et *E. histolityca*. Malgré que leur distribution ne soit pas homogène dans tout le pays, nos résultats reflètent les conditions de vie et l'environnement de la population. Le climat, l'alimentation et le mode d'approvisionnement en eau de boisson, l'hygiène personnelle et communautaire, l'assainissement, le contact avec les animaux domestiques et sauvages, et le niveau socio-économique sont impliqués dans la survenue des parasitoses intestinales (106). Ces parasites peuvent entrainer des manifestations cliniques sévères ou même la mort, la malnutrition et des troubles cognitifs et du développement staturo-pondéral chez les enfants (106). Ainsi, des efforts s'avèrent nécessaire à Madagascar pour améliorer l'accessibilité en eau potable de la population et pour avoir des conditions d'assainissement et d'hygiène standards.

La prévalence des bactéries est plus faible et dominée par l'infection à Campylobacter dans la population globale, par *E.coli* chez les plus jeunes. *Campylobacter spp*. est connu comme un important agent pathogène des diarrhées avec une prédominance de *C. jejuni* (197); nos résultats concordent avec ces faits établis. Cependant, la proportion de portage de Campylobacter est identique chez les cas et les témoins, ceci pourrait s'expliquer par le statut immunitaire de l'hôte. Dans les PED, Campylobacter sévit pendant toute l'année et n'a pas de saisonnalité particulière, affecte surtout les enfants, et peut être à l'origine d'un portage asymptomatique élevé (198). Ses caractéristiques cliniques et épidémiologiques diffèrent de ceux des pays développés et la majorité de ces différences sont probablement dus à une exposition fréquente et précoce dans les PED entrainant le développement de différents profils immunitaires (197). Notre étude avait montré que l'infection à Campylobacter prédomine chez les enfants de moins de 2 ans.

Les étiologies virales sont également plus faibles. Le rotavirus a été le plus fréquemment retrouvé mais sa prévalence (6,7%) chez les enfants diarrhéiques a été plus faible par rapport à celle observée dans les pays africains comme la Lybie à 13,4% (199) et la Tunisie à 22,5% (200). La plupart des études menées ont une durée médiane de 12 mois et ont trouvé que 25% des enfants ont eu rotavirus (201). En fait, notre étude a été menée pendant 3 semaines, ce qui nous a fait probablement passer à côté des rotavirus (saisonnalité) (202). De plus notre étude a été menée en milieu communautaire avec une recherche active des enfants diarrhéiques; ailleurs le recrutement des diarrhées a été surtout fait en milieu hospitalier ou dans les centres

de santé (201). Norovirus ne figurait pas parmi les étiologies virales que nous avons recherchées, il serait intéressant d'estimer sa prévalence vu que son rôle dans la survenue des épisodes diarrhéiques infantiles dans les PED n'est pas encore bien élucidé (111, 203).

Peu d'études sur les étiologies des diarrhées infantiles ont été réalisées à Madagascar en considérant la couverture géographique et la saison de réalisation. Cette étude apporte pour la première fois depuis 20 ans des données précises sur l'écologie microbienne des diarrhées infantiles communautaires à l'échelle de l'ensemble du pays. Elle a montré que la forte prévalence des pathogènes entériques chez les enfants constitue encore un problème de santé publique. Le changement de profil étiologique des diarrhées qui a été observé, notamment par rapport aux études réalisées vers les années 80, doit être interprété avec précaution car les schémas d'études diffèrent ainsi que la zone d'étude. Du fait de la méthodologie adoptée, étude transversale de trois semaines par site en saison des pluies, il se peut que certains des pathogènes plus fréquents pendant la saison sèche fraîche (virus) n'aient pas été trouvé lors de cette étude. Une des limites de notre étude est l'âge des témoins, en fait ils sont plus âgés que les cas, mais cela a été pris en compte en analysant les infections intestinales en 2 groupes d'âge. Il se peut que même en utilisant le laboratoire mobile pour les analyses microbiologiques, afin de pouvoir tester immédiatement les échantillons de selles, nous ayons raté certains pathogènes, mais si c'est le cas le biais serait identique pour les cas et les témoins.

Partie IV

ETUDE DES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

1. Problématique

A Madagascar, les études partielles réalisées sur les étiologies des diarrhées ont montré le rôle joué par les agents bactériens et parasitaires. *Campylobacter spp* est la bactérie qui a été le plus fréquemment isolée chez les enfants diarrhéiques, que ce soit en milieu hospitalier (204) ou en milieu communautaire (205) avec des prévalences respectives de 14% et de 9,7%. Les résultats relatifs à la pathogénicité ne sont pas consistants. Une ancienne étude (204) a, par exemple, montré une association entre Campylobacter et diarrhées, ce qui va à l'encontre de nos résultats (205). La prévalence la plus élevée d'infection à Campylobacter chez des diarrhéiques a été observée dans le district de Moramanga (20,6%). Dans ce district, l'analyse descriptive des données de surveillance syndromique de diarrhées de 3 années (2008-2011) a montré 2 pics : (i) pendant la saison chaude et humide ; et (ii) au cours de la saison sèche et froide. La population rurale de Moramanga est à risque de Campylobactériose du fait des mauvaises conditions d'hygiène et d'assainissement, des problèmes d'accès à l'eau potable avec utilisation des eaux de surface comme eau de boisson, la cohabitation avec les animaux d'élevage. La majorité de la population possède des animaux d'élevage et vit à proximité de ces animaux. Comme dans la plupart des PED, aucun système de surveillance des campylobactérioses n'a été mis en place, il est par conséquent difficile d'estimer la morbidité liée à ce pathogène. Pour identifier et de modéliser les facteurs de risque des infections à Campylobacter, nous avons mis en place en Janvier 2010 une étude de cohorte dynamique d'enfants, inclus à moins de 2 ans et suivis jusqu'à l'âge de 3 ans, dans les villages de Befotsy et Ampitabe, dans le district de Moramanga.

2.Objectifs

Les objectifs de l'étude sont de d'identifier et de modéliser les facteurs de risque des infections à Campylobacter. Pour atteindre l'objectif de l'étude, je vais répondre successivement aux questions suivantes:

- Quelle est la morbidité liée à Campylobacter ? Est-ce que Campylobacter est pathogène dans la cohorte des 2 villages de Befotsy et d'Ampitambe ? Est-ce que les facteurs démographiques propres à l'enfant et à son village de résidence peuvent avoir une influence sur l'apparition des infections à Campylobacter ?

- Est-ce que les facteurs environnementaux (liés à la mère et au foyer) peuvent influencer l'apparition d'une infection à Campylobacter ?

- Quel est l'impact des facteurs zoonotiques et environnementaux dans l'apparition d'une infection à Campylobacter ?

3. Matériels et méthodes

3.1. Site d'étude

L'étude a été entreprise dans les hameaux, Fokontany (ou quartier), de Befotsy et Ampitambe, commune d'Ambohibary et district de Moramanga. Le Fokontany d'Ampitambe comporte 4216 personnes réparties dans 803 ménages, celui de Befotsy compte environ 2099 habitants de 511 ménages. Les 2 Fokontany sont rattachés au Centre de Santé de Base niveau 1 d'Ambodiakatra lequel est dirigé par un infirmier. La majorité de la population des 2 Fokontany sont des cultivateurs.

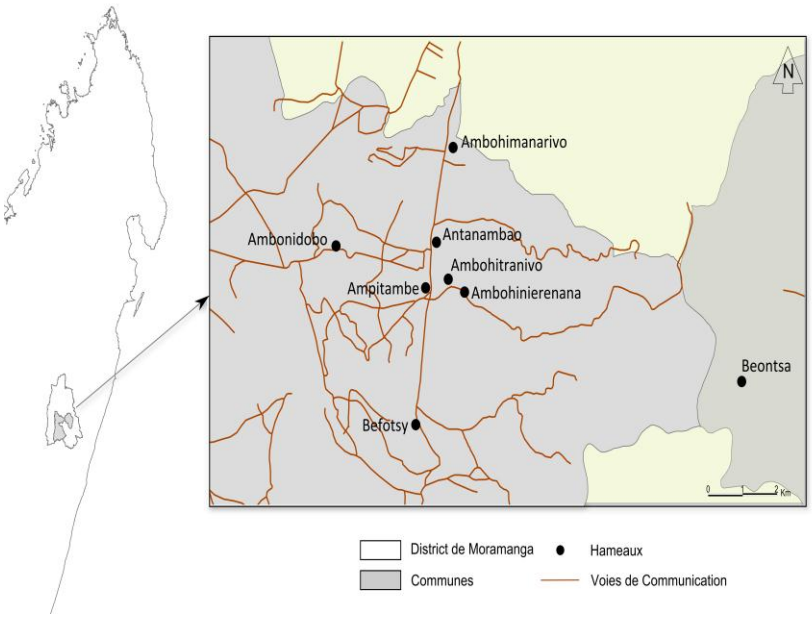


Figure 10. Localisation géographique des hameaux de résidence de la cohorte, 2010-2012, Moramanga

3.2. Méthodes

L'étude a démarré en janvier 2010 et a pris fin en mai 2012.

3.2.1. Suivi de cohorte d'enfants

Il s'agit d'une étude de cohorte dynamique, avec inclusion à l'âge de moins de 24 mois après consentement éclairé du responsable de l'enfant, ces enfants sont suivis jusqu'à l'âge de 36

mois. Par la suite, chaque nouveau-né ou arrivant de moins de 24 mois a été enrôlé. Un agent de santé communautaire formé est chargé de contacter chacune des familles 2 fois par semaine pour identifier les cas de diarrhées et pour vérifier si l'enfant est présent dans la zone d'étude. En cas de déplacement de l'enfant, les dates de départ et de retour sont notées lors des visites hebdomadaires. En cas de diarrhée en cours ou récente, un examen clinique par le médecin de l'étude est effectué avec collecte de données sur l'épisode diarrhéique (Annexe 4).

Un échantillon de selles est collecté pour recherche de Campylobacter. Tous les 2 mois, pour chaque enfant de la cohorte, une biométrie systématique est réalisée avec une enquête sur le mode d'alimentation (Annexe 5). Un échantillon de selles est également collecté pour recherche de Campylobacter. Dans tous les cas, des échantillons de selles sont conservés au froid pour les analyses futures (virologiques ou autres). Comme les 2 Fokontany appartiennent à un observatoire de la population, des données socio-démographiques et économiques de chaque ménage sont collectées. Parmi ces données figurent les biens possédés par les ménages, l'hygiène, la possession d'animaux, l'âge de la mère ou de la personne s'occupant de l'enfant et son niveau d'éducation.

3.2.3. Etude de portage familial

A partir de mars 2011, un tirage aléatoire de 70 personnes adultes membres de la famille des enfants de la cohorte a été mis en œuvre, à l'occasion de chaque visite systématique organisée tous les 2 mois pour estimer le portage familial de Campylobacter. Le tirage aléatoire a été mené proportionnellement au nombre du ménage dans chaque hameau. Pour chaque membre des familles consentant, un échantillon de selles a été collecté en vue d'une recherche de Campylobacter. Une collecte des données démographiques de base comme l'âge et le sexe de la personne a été réalisée.

3.2.4. Etude de l'exposition environnementale à Campylobacter

Pour prendre en compte les facteurs de la transmission potentiels de Campylobacter, un suivi coprologique des volailles (principaux réservoirs de *Campylobacter spp),* et une analyse bactériologique des eaux de boisson (source de contamination potentielle) ont été menés à partir de mai 2011. Les investigations ont été réalisées sur une périodicité biannuelle : en saison sèche (mai-octobre) et en saison humide (novembre-mars). Des prélèvements cloacaux des volailles ont été effectués en fonction de la taille de chaque hameau avec un minimum de

30 prélèvements/hameau. Tous les foyers d'un hameau ont été prélevés, si le nombre de foyers détenteur de volailles était inférieur à 30. Pour avoir une bonne distribution spatiale des prélèvements, une cartographie des maisons a été utilisée pour identifier les ménages dont les volailles ont été prélevées.

Un questionnaire relatif aux caractéristiques et la conduite de l'élevage du ménage a été administré (Annexe 6). Tous les points d'eaux de boisson collectifs de la population ont été analysés (puits, rivière, mare, source,..). Pour chaque point d'eau ou stocks d'eaux de boisson, un échantillon de 1 l d'eau a été prélevé. L'analyse des échantillons des stocks d'eaux a été réalisée systématiquement dans les ménages des enfants diarrhéiques excréteurs de *Campylobacter spp*. Trente prélèvements d'eaux ont été analysés dans les ménages des enfants porteurs asymptomatiques de *Campylobacter spp,* et 30 dans les ménages dont les enfants n'ont jamais été porteurs. Une enquête sur les pratiques du ménage sur le stockage des eaux de boissons a été menée (Annexe 7).

3.3. Définitions

Une journée est dite diarrhéique s'il y a émission d'au moins 3 selles molles ou liquides au cours des 24 heures, ou l'émission d'au moins 1 selle molle ou liquide avec présence de sang visible. Chez les enfants nourris exclusivement au sein maternel, la diarrhée est définie par la mère devant une modification inhabituelle de la consistance des selles (plus liquides ou molles).

Un épisode diarrhéique commence le 1er jour d'émission de selles diarrhéiques. Cet épisode se termine s'il n'y a aucun symptôme de diarrhées au bout de 3 jours consécutifs à une journée diarrhéique.

Une **infection à Campylobacter est symptomatique** si une souche de Campylobacter a été isolée au cours de l'épisode diarrhéique. Une **infection est asymptomatique** si une souche de Campylobacter a été isolée chez un enfant non diarrhéique.

Une **reinfection** est l'isolement de Campylobacter chez le même enfant au moins après 30 jours du 1er isolement. Le délai de 30 jours correspond à la durée probable d'excrétion de Campylobacter dans les PED (182).

3.4. Examens microbiologiques

Les prélèvements des selles humaines et les écouvillons cloacaux de volailles ont été ensemencés directement sur le terrain sur un milieu de Karmali, et mis ensuite en atmosphère microaérobie. Ces prélèvements ont été incubés à 37°C pendant 72h puis acheminés au Centre de Biologie Clinique de l'IPM pour identification par test d'agglutination (Campygen, Oxoid England).

Les prélèvements réalisés sur chaque point d'eau ou stocks d'eaux de boisson ont été conservés au froid puis acheminés au Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement (LHAE) de l'IPM dans les 12 heures après la collecte. La méthode de recherche et d'identification de Campylobacter a été basée sur celles décrites dans les Méthodes Standards de la Health Protection Agency (UK) et de la Norme ISO 17995 (206). Les échantillons de 1 l d'eau ont été filtrés à travers une membrane filtrante de 0,45 µm. Le filtre a été déposé dans du bouillon Preston et incubé à 42 ^{o}C pendant 18 h. Du bouillon a ensuite été inoculé sur une gélose mCCDA (gélose modifiée au charbon, à la céfopérazone et au désoxycholate), qui a été incubée en atmosphère microaérobie à 42 ^{o}C pendant 3 jours. Les colonies qui croissaient sur la gélose mCCDA ont été observées après 48 et 72 h, et les colonies suspectes ont été repiquées sur une gélose Mueller–Hinton au sang (MHB), puis incubée en atmosphère microaérobie à 37 ^{o}C pendant 24 à 48 h. L'identité des colonies suspectes de Campylobacter a ensuite été confirmée à partir d'une gélose MHB fraîche par un examen microscopique, la recherche de catalase et d'oxydase, le test de tolérance à l'oxygène et le test de croissance à 25 ^{o}C. Des tests d'hydrolyse de l'hippurate et d'hydrolyse de l'acétate d'indoxyl ont été effectués pour déterminer si les souches suspectes de Campylobacter appartenaient à l'espèce *C. jejuni, C. coli* ou *C. lari*.

Une identification des espèces de Campylobacter isolés a été réalisée sur un échantillon des souches isolées, une PCR (Polymérase Chain Reaction) conventionnelle multiplex à partir d'isolats multiplex a été utilisée. Les espèces comme *C.jejuni, C.coli, C.lari, C.upsaliensis, C.hyointestinalis, C.fetus* ont été déterminés. Des primers spécifiques de genre et spécifiques ont été utilisés dans la même réaction d'amplification à partir d'un extrait d'ADN extrait à partir d'un pool de 1-5 colonies. En cas de détection multiple, une PCR a été faite pour chacun des isolats. Cette tâche a été réalisée par le Laboratoire d'Epidémiosurveillance de l'IPM.

3.5. Traitement des données et analyses statistiques

Les données ont été saisies en double saisie dans une base de données relationnelle sur Access, les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R.

3.5.1. Facteurs d'exposition collectés

Les facteurs d'exposition à l'infection à Campylobacter sont résumés dans le tableau 10.

Tableau 10. Les facteurs d'exposition collectés, 2010-2012, Moramanga

Données individuelles	
Enfant	Age, sexe, poids, taille, diarrhées
Données des ménages et de l'environnement	
Saison	Sèche, humide
Géographie	Localisation des hameaux de résidence
Ménage	Nombre d'habitants et de pièce pour dormir, type de sol, biens possédés, possession d'animaux domestiques, de volailles et d'animaux d'élevage, possession de latrines, de local pour se laver, de cuisine, type de combustibles utilisés pour la cuisson des aliments, source d'approvisionnement en eau de boisson, protection des stocks d'eau de boisson, type d'éclairage, possession de savon
Données maternelles	
Mère	Age et niveau d'éducation

3.5.2. Description des données

i) Données humaines et socio-démographiques

- Recodage des variables et création d'indicateurs

L'âge des enfants a été subdivisé en six classes d'une amplitude de six mois. La première classe, entre la naissance et six mois, correspond à l'âge recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour un allaitement maternel exclusif. La deuxième classe, 6 à 12 mois, correspond à l'âge d'introduction progressive des différents aliments et de la diminution de l'immunité conférée par l'allaitement maternel. La troisième, de 12 à 18 mois, correspond à la fin présumée de l'allaitement maternel et à une installation d'une bonne immunité acquise. La quatrième classe, jusqu'à 24 mois, reste un âge où le risque d'infection à Campylobacter est toujours élevé. A partir de 2 ans, le risque est supposé diminuer.

Les mesures anthropométriques (poids, taille) des enfants ont été rapportées à l'écart à la distribution de référence afin de connaître leur état nutritionnel. Un z-score correspondant à chaque paramètre a été calculé en utilisant un logiciel en libre accès sur le site de l'OMS (WHO Anthro). Ces scores ont été calculés à partir d'une population de référence issue d'une

enquête sur des enfants de 6 pays différents (Brésil, Ghana, Inde, Norvège, Oman et Etats-Unis d'Amérique) (207). Une insuffisance pondérale et un retard de croissance ont été définis quand le z-score obtenu pour le rapport poids-pour-âge et taille-pour-âge sont inférieurs à -2 écart-types (ET). De même, le caractère émacié est défini par le z-score obtenu par un rapport de l'indice de masse corporelle et l'âge, inférieur à -2ET.

Les données des ménages collectées ont servi d'indicateurs du niveau socio-économique du ménage ou d'indicateurs du niveau d'hygiène ou de contact avec les animaux. Elles constituent des variables pouvant influencer la survenue d'infection à Campylobacter. Certaines variables des ménages ont été recodées : (i) le sol est classé non conforme (non recouvert) ou conforme ; (ii) le nombre d'habitants dans le ménage et le nombre de pièces pour dormir ont été utilisés pour avoir le nombre d'habitants par pièce, afin d'apprécier la promiscuité dans le foyer ; (iii) les combustibles utilisés pour la cuisine reclassés en objets ramassés ou achetés ; (iv) les animaux possédés par les ménages ont été regroupés en 3 catégories: domestiques (chats, chiens,...), d'élevage (porcs, bœufs, mouton....) et de basse-cour (poulets, canards, oies, dindes) ; (v) les objets possédés par les ménages qui sont cités dans le questionnaire ont été considérés (poste radio, machine à coudre, rizière, terres, téléphone, véhicule, maison....). Les autres variables comme l'âge de la mère, son niveau d'éducation et les variables sur les conditions d'hygiène du ménage ont été traités comme telles (présence d'ordures dans la concession, latrines, savon, origine de l'eau de boisson, local pour se laver, local pour la cuisine, protection des stocks d'eau de boisson).

- Estimation d'incidence et de prévalence d'infection

Les densités d'incidence des diarrhées et des infections symptomatiques chez les enfants ont été évaluées dans leur globalité, puis selon le sexe, l'âge et le hameau. Les variations mensuelles de l'incidence des diarrhées ont été représentées graphiquement, et elles ont été calculées en rapportant le nombre des infections symptomatiques et des épisodes diarrhéiques au total du nombre de personne-temps. Le nombre de personne-temps correspond à la somme des temps de participation de chaque enfant représenté durant la période écoulée entre la date d'entrée dans l'étude et la date des dernières nouvelles (si celle-ci est antérieure à la date du 31 mai 2012), ou la période écoulée entre la date d'entrée et la date de point. La date de point a été fixée à la date du 31 mai 2012.

L'incidence annuelle des infections symptomatiques a été exprimée en épisode par 100 enfants, l'incidence annuelle des diarrhées a été présentée en épisode par enfant. La prévalence globale de l'infection à Campylobacter a été calculée en divisant le nombre de Campylobacter isolés par le nombre de prélèvements effectués. Les caractéristiques de cette prévalence par rapport au sexe, l'âge et le hameau de résidence ont été étudiées. La prévalence du portage familial, et des espèces de Campylobacter a également été calculée. Elle a été exprimée dans sa leur globalité, selon les caractéristiques démographiques de base et par hameau de résidence.

- Description des signes cliniques liés aux épisodes diarrhéiques

La fréquence des signes cliniques accompagnant les épisodes diarrhéiques a été étudiée.

- Estimation du délai de survenue de la première infection et d'une reinfection

Pour apprécier le délai de survenue de la 1ère infection à Campylobacter, nous avons étudié la distribution des temps de survie de l'infection par une courbe de survie en utilisant la méthode non-paramétrique de Kaplan-Meier. Pour calculer l'estimateur de Kaplan-Meier de la fonction de survie, la méthode des probabilités conditionnelles a été utilisée. chaque individu i est associé un couple de variables aléatoires (Yi,Ti), Yi étant l'évènement mesuré (ici la première infection à Campylobacter), Ti est la durée de survie. La méthode de Kaplan-Meier découle d'un raisonnement simple : ne pas être infecté à l'instant t c'est ne pas avoir subi une infection juste avant t et ne pas subir en t. Connaissant (Yi,Ti) soient t1<….<tk les différents temps d' infections observés, alors on peut définir :

- [tj,tj+1[: intervalle de temps avec j supérieur à 0
- t0 : temps à l'origine de l'observation
- nj : nombre de sujets non infectés juste avant tj
- mj : nombre de sujets infectés dans l'intervalle [tj, tj+1[
- cj : nombre de sujets censurés dans [tj, tj+1[
- rj : nombre de sujets à risque dans [tj, tj+1[(effectif à risque)

L'estimateur de Kaplan-Meier est calculé par la formule suivante :

$$\hat{S}(tj) = \prod_{i=1}^{j} \frac{r_i - m_i}{r_i}$$

Une durée de vie est dite censurée si l'individu n'a pas subi une infection à sa dernière observation pour 2 raisons : l'enfant est « exclu vivant » car il n'était pas encore infecté à la date de point ou l'enfant est « perdu de vue » à cause d'un départ hors de la zone d'étude ou d'un refus de continuer. Les données de survie ont été décrites par la médiane de survie si c'est possible ou par le 10ème percentile de survie si la médiane n'a pas pu être estimée. Dans l'estimation de cet indicateur, les enfants ayant eu une infection à Campylobacter lors de leur inclusion ont été exclus. Nous avons fixé comme date d'origine la date d'inclusion de l'enfant dans l'étude, la date de point a été le 31 mai 2012, l'unité de mesure de temps a été le jour. Nous avons également décrit la distribution de survie de l'infection selon le sexe, les groupes d'âge et le hameau de résidence. Ces courbes de survie ont été comparées par le test du log-rank. Supposant que les temps de survenue des infections sont fixes, ce test permet de comparer le nombre d'infections observés et le nombre d'infections attendus dans chaque groupe, sous l'hypothèse de l'égalité des distributions de survie dans les 2 groupes sur l'ensemble de la période étudiée.

Par la suite, une autre analyse a été réalisée avec les enfants inclus avant leur 1er mois de vie pour estimer le délai de survenue de la 1ère infection à Campylobacter. Nous avons également estimé le délai de survenue d'une réinfection à la suite d'un 1er épisode. Pour évaluer la maturité du système immunitaire, nous avons comparé le délai d'apparition d'une deuxième infection chez un enfant né pendant l'étude ayant eu une 1ère infection avant 12 mois avec celui d'un enfant non inclus à la naissance sans infection avant 18 mois. Les courbes de Kaplan-meier ont été comparées par le test de log-rank.

ii) Portage familial

L'association entre le portage de Campylobacter chez les enfants et le portage familial a été estimée par un test de Chi². Parmi les ménages ayant participé aux visites de portage familial, nous avons répertorié le portage de Campylobacter des enfants membres de la cohorte et résidant dans le même foyer.

iii) Données sur les volailles

Les données relatives aux populations de volailles ont été regroupées par hameau. La prévalence de portage avicole de Campylobacter par hameau et par saison a été estimée par le rapport entre le nombre d'isolats de Campylobacter et le nombre de volailles prélevés par

hameau et par saison. Une analyse bivariée a été réalisée pour identifier les déterminants de l'infection à Campylobacter chez les volailles. La fréquence des espèces de Campylobacter retrouvés a été présentée par saison et par hameau

iv) Données sur les points d'eaux collectifs et les stocks d'eaux de boisson

Nous avons calculé par hameau, la prévalence de Campylobacter dans les points d'eaux collectifs en rapportant le nombre de prélèvements positifs à Campylobacter au nombre total d'échantillons d'eaux testés dans le hameau. Nous avons étudié la relation entre le statut bactériologique de l'enfant (infection symptomatique, asymptomatique, jamais infecté) et l'existence de Campylobacter dans les stocks d'eau de boisson du ménage.

3.5.3. Analyse des données

La recherche des facteurs d'exposition comporte 5 étapes : (i) liens avec l'infection ; (ii) liens avec l'infection symptomatique à Campylobacter *;* (iii) liens avec les diarrhées chez les enfants ; (iv) liens avec le portage chez les volailles ; et (v) étude de la pathogénicité dans une population (échantillon) d'enfant inclus pendant la période néonatale (dans les 28 jours suivant la naissance). Pour les 4 premières étapes, nous avons effectué une analyse en régression logistique à effet aléatoire. Le modèle de régression logistique à effet aléatoire permet d'étudier la relation entre une variable codée en binaire et des covariables, lorsque les observations de ces variables ne sont pas indépendantes. La corrélation intra-sujet et/ou intra-hameau et /ou intra-ménage ont été modélisées par un effet aléatoire. Les procédures suivies étaient identique. Dans un premier temps, l'association entre la variable à expliquer Y (l'infection globale ou infection symptomatique, ou la présence de Campylobacter dans les écouvillonnages cloacaux des volailles) et les variables explicatives ou d'exposition E était explorée avec test de chi-carré ou un test de comparaison de moyenne ou de médiane, et calcul du Rapport de côte (RC) ou Odds-Ratio (OR) brut de l'association entre ces facteurs.

Les variables ayant un p-value <0,2 ont été inclus dans le modèle logistique à effet aléatoire. Pour les facteurs d'exposition entre lesquels une association était suspectée, un test de chi^2 était pratiqué. Si ces facteurs étaient significativement liés, le facteur pour lequel le lien avec la variable expliquée était le plus significatif statistiquement en analyse univariée était seul inclus dans le modèle multivarié.

Pour la régression logistique à effet aléatoire, nous avons procédé une démarche manuelle descendante pas à pas. A chaque étape, la significativité statistique du lien entre chaque

variable explicative et la variable à expliquer a été testée par le test du maximum de vraisemblance. La variable pour laquelle le test montrait la valeur p la plus élevée était retirée à l'étape suivante. Sauf mention différente, ont été conservées dans les modèles finaux les variables dont la valeur p globale était inférieure à 0,05. Pour choisir le modèle le plus adapté, un test du rapport de vraisemblance a été réalisé pour comparer les modèles. Si les 2 modèles diffèrent significativement du point de vue statistique, le modèle qui minimise le critère d'information d'Akaike (AIC) (déviance pénalisée du nombre de paramètres) a été retenu.

Ainsi notre modèle s'écrit de la manière suivante :

Logit $P(Y_{ij}=1) = \beta_0 + \beta 1Ei + \gamma_0 + \varepsilon$

avec $\gamma \sim N(0,\delta\gamma^2)$

Avec

- Y : variable à expliquer (infection ou infection symptomatique ou diarrhées ou portage de *Campylobacter*)
- β_0 : intercept
- E : variables explicatives
- β_1 : les paramètres du modèle logistique associés aux variables explicatives
- $\gamma 0$: effet aléatoire associé à l'individu ou au hameau ou au ménage, de matrice de variance-covariance estimée
- ε : variabilité résiduelle non expliquée par le modèle.

L'étude de pathogénicité de Campylobacter a été réalisée chez les enfants inclus dans la cohorte au cours des 28 premiers jours de naissance. Nous avons posé l'hypothèse que, pendant cette période proche de la naissance : (i) la probabilité de survenue d'une infection à Campylobacter était quasi-nulle ; (ii) et que nous éliminions les antécédents d'infection pouvant toujours avoir un impact sur une infection ultérieure. Dans un premier temps, une analyse univariée a été réalisée pour étudier s'il y avait une association entre la 1ère infection à Campylobacter et la survenue des diarrhées. Puis si le p-value était inférieur à 0,2, une analyse par régression logistique a ensuite été réalisée, et la force de l'association entre infection et symptômes diarrhéiques a été estimée par les odds-ratio. L'interprétation des tests statistiques ont été fait de façon bilatérale pour estimer les valeurs de p et les intervalles de confiance. La valeur p a été définie comme statistiquement significative quand elle était inférieure à 0,05.

4. Résultats

4.1. Analyse descriptive

4.1.1. Description des enfants à leur inclusion

Durant les 2 années de l'étude (janvier 2010-mai 2012), 508 enfants ont été recrutés, ce qui correspond à 256346 enfant-jour. Le temps moyen de suivi a été de 505,7 jours (IC 95% :484,2-527,1 jours). Environ 13,4% (68/508) ont été perdus de vues : 32,3% de refus (22/68) et 67,7% (46/68) de déménagements en dehors de la zone d'étude. Nous avons enregistré 4 décès parmi les enfants de la cohorte, les causes de ces décès n'étaient pas liées aux maladies diarrhéiques. Le sex-ratio est de 0,9, l'âge moyen des enfants à leur enrôlement a été de 7,5 mois (IC 95% : 6,8-8,1 mois), 7,3 mois chez les filles (IC 95% : 6,3-8,1 mois) et 7,8 mois chez les garçons (IC 95% : 6,9-8,7 mois). Ces 508 enfants sont répartis dans 457 foyers. Le tableau 11 présente les caractéristiques des enfants ayant participé à l'étude au moment de leur inclusion.

Tableau 11. Caractéristiques des enfants de la cohorte à leur inclusion, Moramanga, 2010-2012

Caractéristiques		**N**	**%**
Données individuelles n=508			
Sexe	Masculin	249	49,0
	Féminin	259	51,0
Classe d'âge (mois)	< 6	295	58,1
	6-11	74	14,5
	12-17	64	12,6
	18-23	75	14,7
Age moyen en mois (ET)	7,5 (±3,3)		
Hameau	Ambohimanarivo	95	18,7
	Ambohinierenana	51	10,0
	Ambohitranivo	51	10,0
	Ambonidobo	58	11,4
	Ampitambe	94	18,5
	Antanambao	40	7,8
	Befotsy	70	13,7
	Beontsa	49	9,6
Allaitement maternel	Oui	473	93,1
	Non	35	16,9
Retard de croissance	Oui	151	29,8
	Non	355	70,2
	Non disponible	2	
Insuffisance pondérale	Oui	46	9,1
	Non	460	81,9
	Non disponible	2	

Emaciation	Oui	5	0,9
	Non	501	99,1
	Non disponible		
Données des ménages et de l'environnement n=439			
Nombre moyen d'habitant par pièce (IC 95%) 3,7 (3,6-3,7)			
Sol	Non conforme	271	67,1
	Conforme	168	32,9
Cuisine	Oui	411	80,9
	Non	28	19,1
Local pour se laver	Oui	50	11,4
	Non	389	88,6
Latrines	Oui	281	64,0
	Non	158	36,0
Animaux domestiques	Oui	134	30,5
	Non	305	69,5
Animaux d'élevage #	Oui	109	24,8
	Non	330	75,2
Animaux de basse-cour§	Oui	279	63,5
	Non	160	36,5
Biens possédés¶	Oui	434	98,8
	Non	5	1,2
Eau de boisson	Points d'eau collectifs	148	33,7
	Privés	53	12,1
	Eau de surface	238	54,2
Stockage de l'eau de boisson	Protégé	139	31,6
	Non protégé	300	68,4
Ordures dans la concession	Oui	222	50,6
	Non	217	49,4
Données de la mère ou de la personne en charge de l'enfant n=416			
Age moyen en années (ET)	28,3(±9)		
Niveau d'éducation	Primaire	294	70,7
	Secondaire	91	21,9
	Supérieur	4	0,9
	Jamais scolarisé	27	6,5

 # Possession de l'un des animaux suivant: vache, bœuf, mouton, porc, chèvre
§ Possession de l'un des animaux suivant: poulet, oies, canards, dindes
¶ Possession de l'un des objets suivants: radio, télévision, véhicule, machine à coudre, téléphone mobile, maison, rizières, terres

Au moment de leur entrée dans l'étude, l'âge des enfants ne différait pas significativement en fonction du sexe, de même il y avait eu autant de filles que de garçons par hameau de résidence (Tableau 12).

Tableau 12. Répartition des enfants dans les hameaux en fonction du sexe, Moramanga, 2010-2012

	Sexe		
Hameau	**Masculin (%)**	**Féminin (%)**	**p=0,2**
Ambohimanarivo	47(49,5)	48(50,5)	
Ambohinierenana	29(56,9)	22(43,1)	
Ambohitranivo	26(51,0)	25(49,0)	
Ambonidobo	29(50,0)	29(50,0)	
Ampitambe	50(52,6)	45(47,3)	
Antanambao	11(27,5)	29(72,5)	
Befotsy	37(52,9)	33(47,1)	
Beontsa	21(43,8)	27(56,2)	

Tableau 13. Répartition des enfants dans les hameaux en fonction de l'âge, Moramanga, 2010-2012

Hameau	**Age moyen (±ET)**	**Age médian**	**p=0,2**
Ambohimanarivo	6,7 (7,1)	3,2	
Ambohinierenana	8,6 (6,7)	5,9	
Ambohitranivo	6,4 (6,4)	4,3	
Ambonidobo	6,8 (7,2)	2,9	
Ampitambe	8,4 (8.0)	4,8	
Antanambao	7,7 (6,7)	4,7	
Befotsy	6,9 (7,1)	3,6	

ET:écart-type

Au moment de leur entrée dans l'étude, 9,1% (46/506) des enfants présentaient une insuffisance pondérale, 29,8% (155/506) un retard de croissance et 0,9% une émaciation. La fréquence de l'insuffisance pondérale est répartie de façon similaire entre les garçons et les filles (p=0,9), elle était de 50% chez les deux sexes, et entre les hameaux (p=0,07). Par contre, nous avons observé que la fréquence des enfants en faible poids différait en fonction du groupe d'âge (p<0,01). Cette fréquence est plus élevée à partir de 12 mois si on la compare a celle des enfants ayant un poids normal (21,7% vs 11,7% pour le groupe des 12 à 17 mois ; 30,4% vs 13% pour ceux âgés entre 18 et 24 mois).

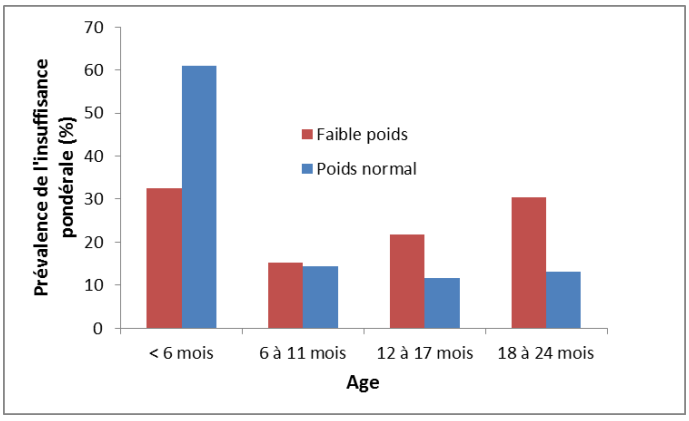


Figure 11. Fréquence de l'insuffisance pondérale selon l'âge, 2010-2012, Moramanga

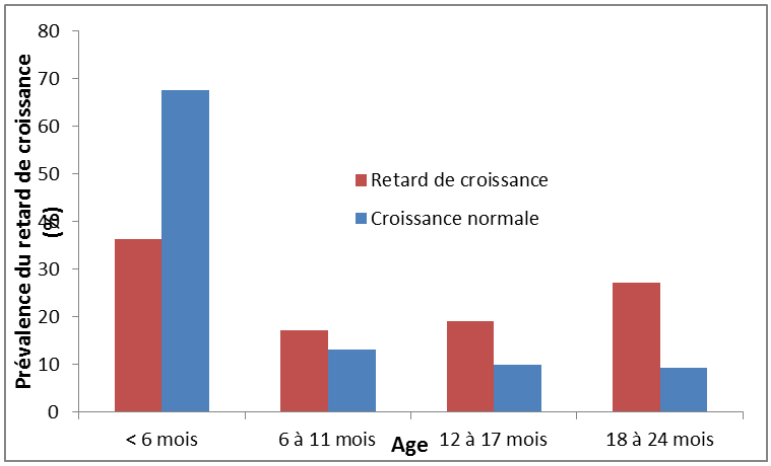


Figure 12. Fréquence du retard de croissance selon l'âge, 2010-2012, Moramanga

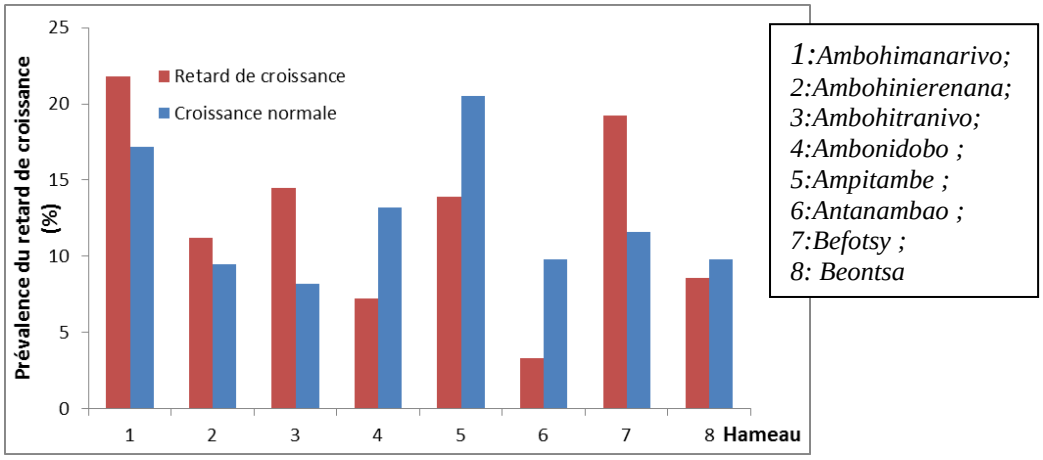


Figure 13 . Fréquence du retard de croissance selon les hameaux de résidence des enfants, 2010-2012, Moramanga

Le retard de croissance est plus fréquente chez les garçons (p=0,02) : la proportion du retard de croissance est de 56,9% chez les garçons alors qu'elle est de 43% chez les filles. Le retard de croissance est fréquent à partir de l'âge de 6 mois, sa fréquence différait selon l'âge (p<0,01) et selon les hameaux de résidence (p<0,01).

L'émaciation ne diffère pas ni selon l'âge des enfants (p= 0,5) ni selon leur sexe (p=0,06). Par contre dans certains hameaux, la fréquence des enfants avec émaciation était plus élevée que celle des enfants non émacié (p=0,02) : Ambohitranivo (40% vs 9,8%), Befotsy (60% vs 13,3%). Une souche de Campylobacter a été retrouvée dans 32 prélèvements collectés chez les enfants à leur inclusion, soit une prévalence d'infection de 6,2% (32/508). Le tableau 14 montre la distribution des isolats positifs à l'inclusion en fonction des caractéristiques des enfants, 2010-2012, Moramanga

Tableau 14. Fréquence de l'infection à Campylobacter au moment de l'inclusion des enfants en fonction du sexe, âge et hameau de résidence des enfants, 2010-2012, Moramanga

Caractéristiques		**Portage de Campylobacter**		
		Oui (%)	Non (%)	p
Sexe	masculin	14 (5,6)	236 (94,4)	0,6
	feminin	18 (3,1)	240 (97,9)	
Age (mois)				<0,01
	< 6	6 (2,1)	290 (97,9)	
	6-11	11 (15,1)	62 (84,9)	
	12-17	7 (10,9)	57 (89,1)	
	18-23	8 (10,6)	67 (89,4)	
Hameau				0,05
	Ambohimanarivo	7 (7,4)	88 (92,6)	
	Ambohinierenana	7 (13,7)	44 (86,3)	
	Ambohitranivo	2 (3,9)	49 (96,1)	
	Ambonidobo	6 (10,3)	52 (89,7)	
	Ampitambe	2 (2,1)	93 (97,9)	
	Antanambao	4 (10,0)	36 (90,0)	
	Befotsy	1 (1,4)	69 (98,6)	
	Beontsa	3 (6,3)	45 (93,7)	
Total		**32 (6,2)**	**476 (94,8)**	**508**

4.1.2. Infection à Campylobacter

Durant les 2 années d'études, nous avons collecté 3424 échantillons de selles : 459 selles diarrhéiques et 2965 selles d'enfants non diarrhéiques. La prévalence globale de Campylobacter dans les selles collectées a été de 9,3%. Nous avons isolé au moins une fois du Campylobacter chez 43,3% des enfants (220 /508), 32,3% (71/220) de ces enfants ont eu plus d'un isolat de Campylobacter. Nous avons obtenu 41 isolats de Campylobacter chez 36 enfants diarrhéiques (7,1% des enfants) et 278 isolats chez 201 enfants non diarrhéiques (39,6%) au cours des visites systématiques. Les 12,8% (41/319) des isolats de Campylobacter provenaient des selles diarrhéiques.

La figure 14 résume le nombre des enfants ayant constitué la cohorte, leur statut clinique, le nombre de visites systématiques effectués et le nombre d'isolats de Campylobacter en fonction du statut clinique des enfants. La prévalence des isolats de Campylobacter selon le sexe, les classes d'âge et le hameau de provenance des prélèvements figure dans le tableau. Parmi les 459 prélèvements diarrhéiques, nous avons isolé Campylobacter dans les 8,9% (41/459) ; le taux d'isolement de Campylobacter dans les échantillons non diarrhéiques a été de 9,4% (278/2965). Parmi ces 278 isolements de Campylobacter, 2 sont apparus dans un

délai de moins de 30 jours à la suite d'une infection symptomatique de Campylobacter s'agissant probablement d'une excrétion prolongée.

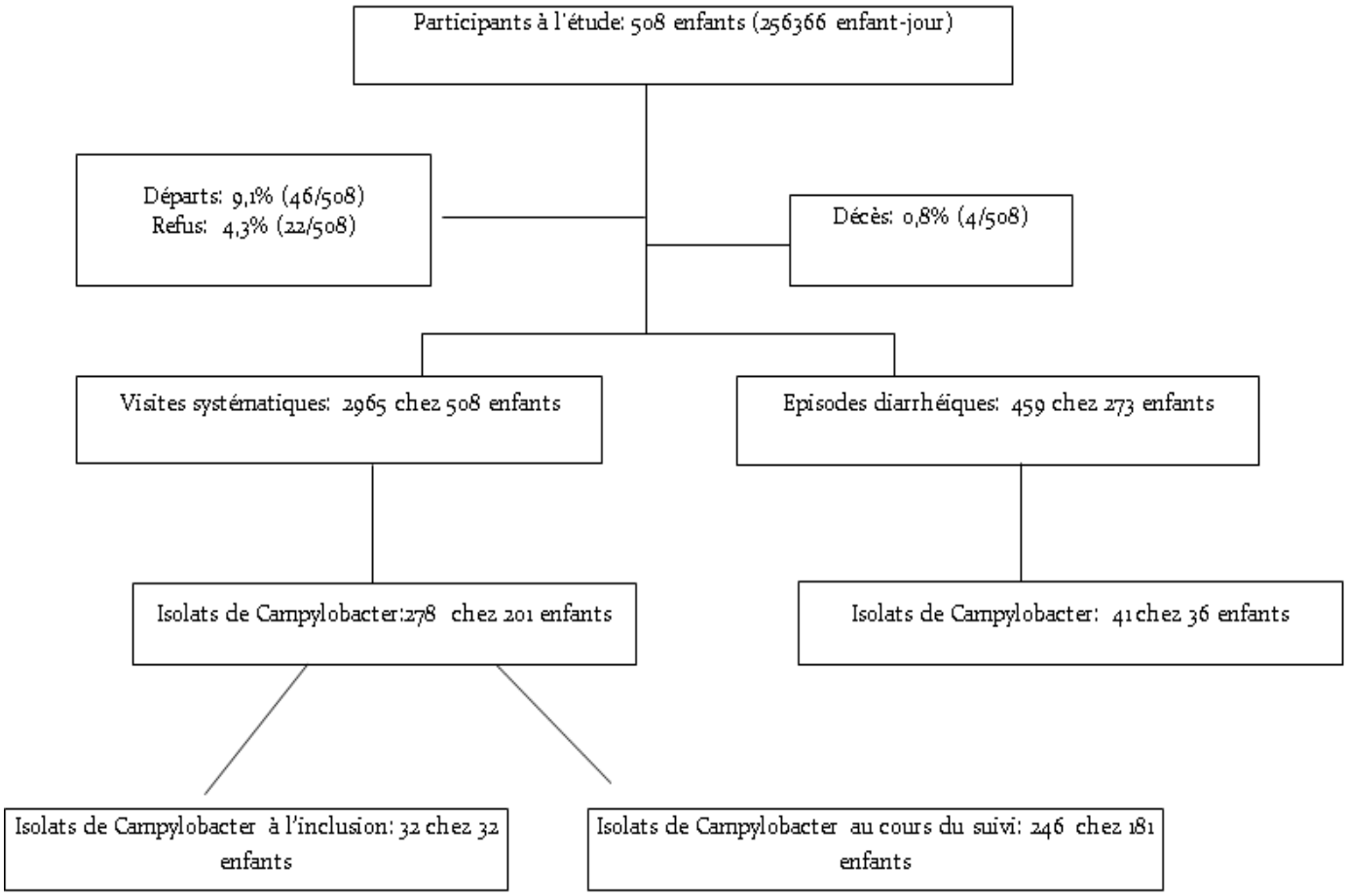


Figure 14. Diagramme de flux de la cohorte inclus dans l'étude sur les Campylobacter, Moramanga, 2010-2012

Tableau 15. Nombre d'isolats de Campylobacter selon le type de prélèvements, et les caractéristiques démographiques des enfants et du hameau de résidence, Moramanga 2010-2012

Caractéristiques	Selles diarrhéiques		Selles non diarrhéiques	
	Nombre d'épisodes	Nombre de positif (%)	Nombre de tests	Nombre de positif (%)
Sexe				
masculin	224	19 (8,4)	1457	144 (9,8)
féminin	235	22 (9,4)	1508	134 (8,8)
Groupe d'âge (mois)				
< 6	64	4 (6,2)	564	14 (2,5)
6-11	171	16 (9,3)	641	93 (14,5)
12-17	102	10 (9,8)	557	90 (16,1)
18-23	64	6 (9,4)	535	46 (8,6)
24-29	40	4 (10,0)	399	22 (5,5)
30-36	18	1 (5,5)	269	13 (4,8)
Hameau				
Ambohimanarivo	80	9 (11,2)	536	67(12,5)
Ambohinierenana	38	5(13,1)	294	33(11,2)
Ambohitranivo	63	5(7,9)	314	30(9,5)
Ambonidobo	36	2(5,5)	339	45(13,2)
Ampitambe	102	8(7,8)	575	37(6,4)
Antanambao	32	3(9,3)	211	21(9,9)
Befotsy	86	8(9,3)	481	32(6,6)
Beontsa	22	1(4,5)	215	13(6,0)
Total	**459**	**41 (8,9)**	**2965**	**278 (9,4)**

Tableau 16 . Incidence des infections symptomatiques selon le sexe, l'âge et le hameau de résidence, 2010-2012, Moramanga

Caractéristiques	**Nombre**	**Enfant à risque (enfant-année)**	**Incidence annuelle (episodes/100 enfant)**
Sexe			
masculin	19	358,9	5,5
féminin	22	343,4	6,1
Groupe d'âge (mois)			
<6	4	75,6	5,3
6-11	16	211,5	7,6
12-17	10	186,8	5,4
18-23	6	68,9	8,7
24-29	4	84,5	4,7
30-36	1	74,9	1,3
Hameau			
Ambohimanarivo	9	136,2	6,6
Ambohinierenana	5	74,9	6,7
Ambohitranivo	5	71,4	6,5
Ambonidobo	2	74,2	2,7
Ampitambe	8	129,4	6,2
Antanambao	3	56,6	5,3
Befotsy	8	104,2	7,7
Beontsa	1	55,3	1,8

L'incidence annuelle moyenne de l'infection symptomatique est de 5,8/ 100 enfant. Chez les filles, l'incidence annuelle est de 6,1 /100 enfant, chez les garçons elle est de 5,1/ 100 enfant.

L'incidence la plus élevée a été retrouvée dans le hameau de Befotsy (7,7/100 enfant), la plus faible à Beontsa (1,8/100 enfant). Le tableau 16 met en évidence l'incidence de l'infection symptomatique selon le sexe, l'âge et le hameau de résidence des enfants.

4.1.3. Evolution de l'infection à Campylobacter dans le temps

i) Infection à Campylobacter

Globalement, 25% des enfants sont infectés par Campylobacter après 6,5 mois de suivi (jour 196), 10% sont infectés après 2 mois de suivi (jour 63). Dix pourcent (10%) des garçons et des filles ont leur 1ère infection à Campylobacter après 63 jours d'inclusion dans l'étude (test de Log-Rank, p=0,2). Dans le hameau d'Antanambao, 10% des enfants s'infectent pour la première fois après le 2ème mois de leur début de suivi (58 jour) alors qu'à Beontsa, la première infection pour 10% des enfants n'apparaît qu'après 5 à 6 mois de suivi (175jour). Le tableau 17 récapitule les données de survie observé selon le sexe et le hameau de résidence des enfants.

Tableau 17. Délai de survenue de la première infection à Campylobacter selon le sexe et le hameau de résidence des enfants, 2010-2012, Moramanga

Caractéristiques	Nombre d'enfants	Nombre d'enfants infectés (%)	10ème percentile de survie (jours)	p*
Sexe				0,2
masculin	249	105(42,1)	63	
féminin	259	98(37,9)	63	
Hameau				0,1
Ambohimanarivo	96	43(44,8)	63	
Ambohinierenana	50	23(46,0)	63	
Ambohitranivo	50	22(44,0)	74	
Ambonidobo	58	27(46,5)	58	
Ampitambe	95	32(33,7)	63	
Antanambao	41	17(41,5)	56	
Befotsy	70	28(40,0)	63	
Beontsa	48	11(22,9)	175	

p : la valeur de p a été estimée à partir du test du Log-rank*

Nos résultats montrent qu'entre 6 et 23 mois, les enfants sont plus rapidement infectés que dans les 2 tranches d'âge extrêmes (moins de 6 mois et plus de 30 mois). La figure 15 montre la probabilité de survenue de la 1ère infection à Campylobacter en fonction des 6 classes d'âge considérées. L'analyse de survie menée chez 64 enfants (12,6% de la cohorte) inclus pendant la période néonatale (dans les 28 jours après la naissance) a montré que la 1ère infection à Campylobacter était rapportée chez un enfant vers le 119ème jour de suivi (3,9

mois). 10% des enfants ne deviennent infectés que vers le 224ème jour de suivi (7,4 mois). Environ 24 enfants ont été infectés par Campylobacter, soit 37,5% des enfants suivis, depuis la période néonatale. Les filles et les garçons ont leur 1ère infection au même moment, le 10ème percentile pour les filles se situe au 224ème jour de suivi, celui des garçons est au 182ème jour de suivi (test du Log-rank, p=0,5).

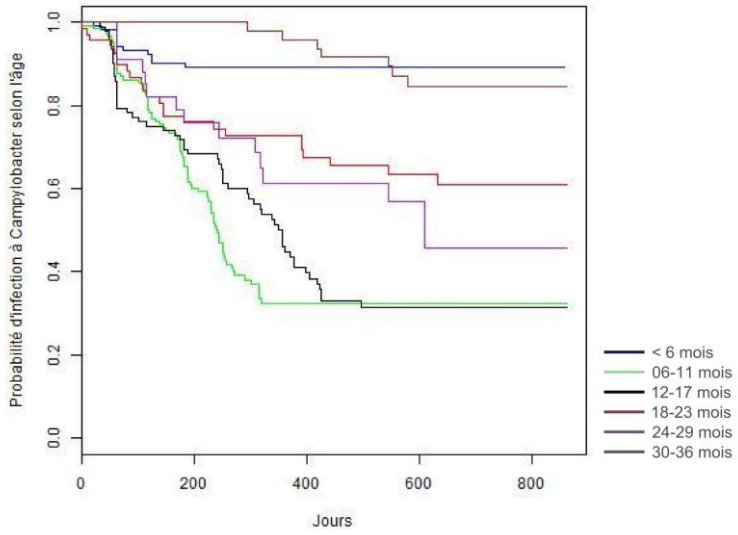


Figure 15. Estimateur de survenue de l'infection à Campylobacter en fonction de l'âge, 2010-2012, Moramanga

.

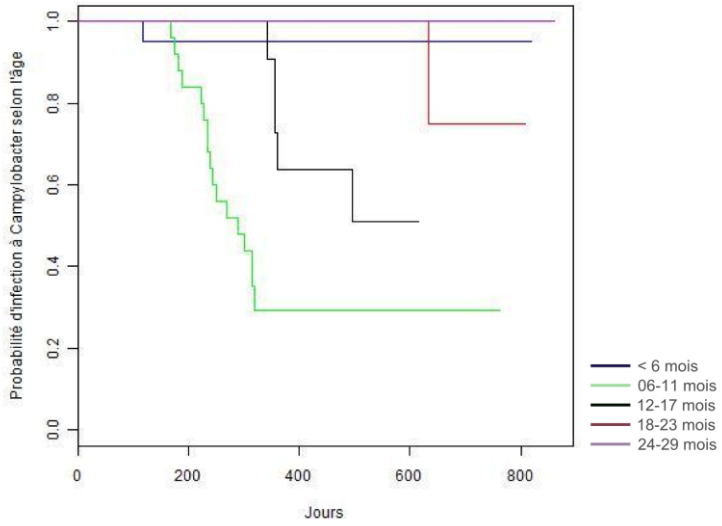


Figure 16. Estimateur de survenue de l'infection à Campylobacter selon l'âge chez les enfants inclus avant le 28 jour de naissance, 2010-2012,Moramanga

Le délai d'apparition d'une infection à Campylobacter diffère selon l'âge des enfants (test du log-rank, p<0,01). Les enfants entre 6 à 11 mois sont plus rapidement infectés par Campylobacter *:* (i) pour les enfants de moins de 6 mois le 10ème percentile n'est même pas

estimé ; (ii) pour les enfants de 6 à 11 mois, le 10ème percentile se situe vers le 182ème jour de leur suivi ; (iii) pour les enfants âgés entre 12 à 17 mois il se situe vers le 343ème jour ; et (iv) pour ceux entre 18 à 23 mois, il est de moins de 633 jours. La figure 16 montre la probabilité de survenue d'infection à Campylobacter en fonction de l'âge chez les enfants inclus en période néonatale

ii) Délai et risque de réinfection

La première réinfection apparaît dès le 67ème jour après la première infection. Parmi les 201 enfants ayant eu une première infection, 68 ont eu une réinfection. 10% des réinfections apparaissaient vers le 93ème jour après la première infection. La comparaison du délai de ré infection d'enfants nés pendant l'étude et ayant eu leur premier épisode avant 12 mois, avec le délai de réinfection d'enfants non infectés avant l'âge de 18 mois, a montré que les enfants du premier groupe se réinfectaient plus rapidement que ceux du deuxième groupe : 25% des enfants du premier ont une réinfection 63 jours après la première infection alors que dans le deuxième groupe cet intervalle de temps est de 317 jours (p<0,01)

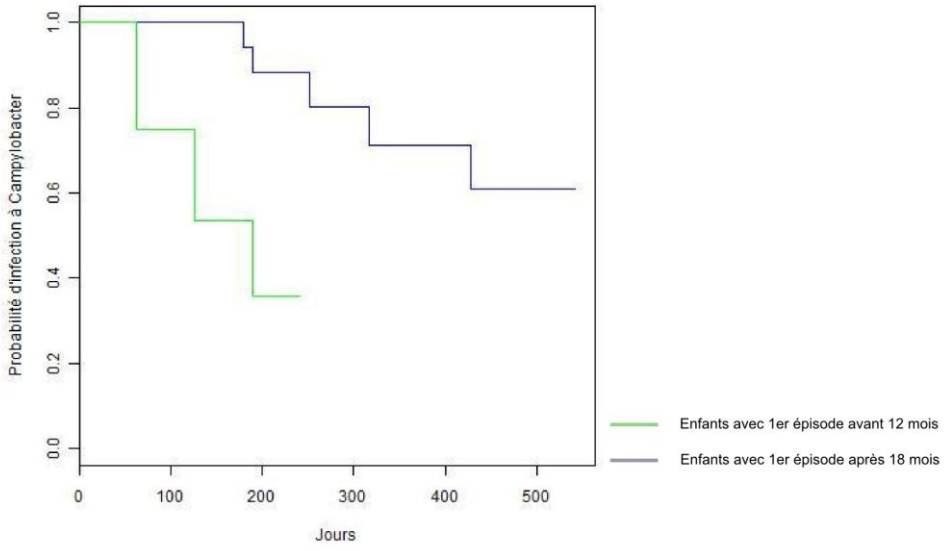


Figure 17. Estimateur de survenue de l'infection à Campylobacter chez les enfants nés pendant l'étude ayant eu 2 épisodes avant l'âge de 18 mois et chez ceux n'ayant jamais été infecté avant 18 mois, 2010-2012, Moramanga

4.1.4. Espèces retrouvés au cours des infections

Parmi les 319 isolats de Campylobacter, un échantillon de 85% (271/319) a été testé par PCR en vue d'identification d'espèces. *C. jejuni* a été l'espèce la plus fréquemment rencontrée à 70,1% (190/271), suivi par *C. coli* à 23,6% (64/271), les autres espèces ont été retrouvées parmi 6,3% des isolats (17/271). Les coïnfections représentent 6,6% (18/271) : 1 coïnfection d'autres espèces avec *C. coli*, 1 coïnfection d'autre espèce avec *C.coli* et *C.jejuni*, 1 coïnfection d'autres espèces avec *C.jejuni*, 12 coinfections *C.jejuni* avec *C.coli*. La fréquence des espèces de Campylobacter ne diffère pas selon le sexe (p=0,7), selon l'âge (p=0,5) et le hameau de résidence des enfants (p=0,5) (figure 18). 61,1% (11/18) des coïnfections se retrouvent chez les garçons, et 66,6% (12/18) chez les enfants de 6 à 17 mois et 38,9% (7/18) dans le hameau d'Ambohimanarivo.

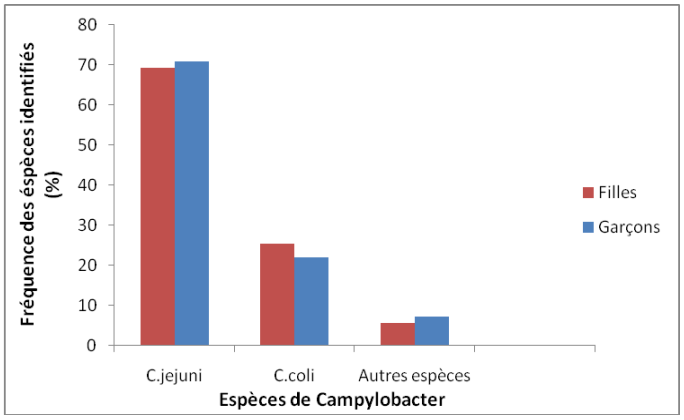


Figure 18. Fréquence des espèces de Campylobacter selon le sexe, 2010-2012, Moramanga

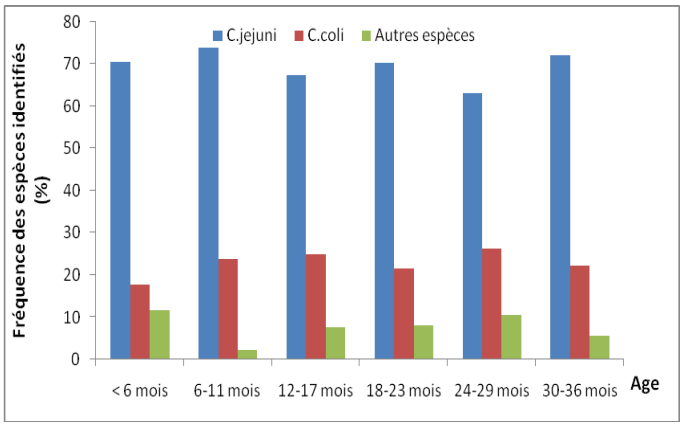


Figure 19. Fréquence des espèces de Campylobacter selon les groupes d'âge, 2010-2012, Moramanga

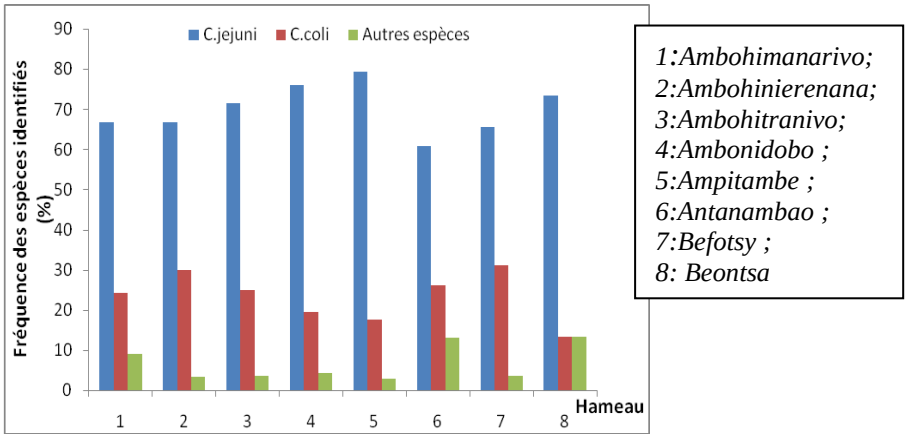


Figure 20. Fréquence des espèces de Campylobacter selon les hameaux de résidence, 2010-2012, Moramanga

4.1.5. Episodes diarrhéiques

Nous avons comptabilisé 475 épisodes diarrhéiques chez 273 enfants, dont 96,6% (459/475) ont fait l'objet de prélèvements. Les épisodes diarrhéiques ont une durée moyenne de 4,5 jours (IC 95% : 4,3-4,7jours). L'incidence annuelle des diarrhées est de 0,7 épisode par enfant. L'incidence annuelle est de 0,6 épisode/enfant chez les garçons et 0,7 épisode/enfant chez les filles. L'incidence annuelle des diarrhées est plus élevée chez les enfants de moins de 12 mois : 0,8 épisode/enfant versus 0,5 épisode/enfant chez les plus de 12 mois. L'incidence varie entre les hameaux, l'incidence annuelle la plus faible a été observée à Beontsa (0,2 épisode/enfant), la plus forte incidence a été rapportée du hameau de Befotsy (1,7 épisode/enfant) (figure 21).

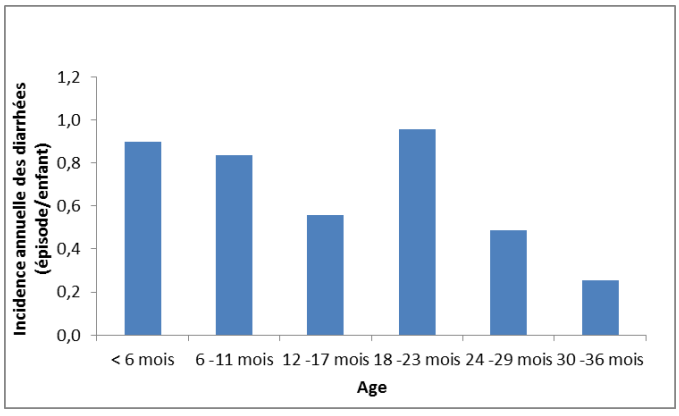


Figure 21. Incidence annuelle des diarrhées selon l'âge, 2010-2012, Moramanga

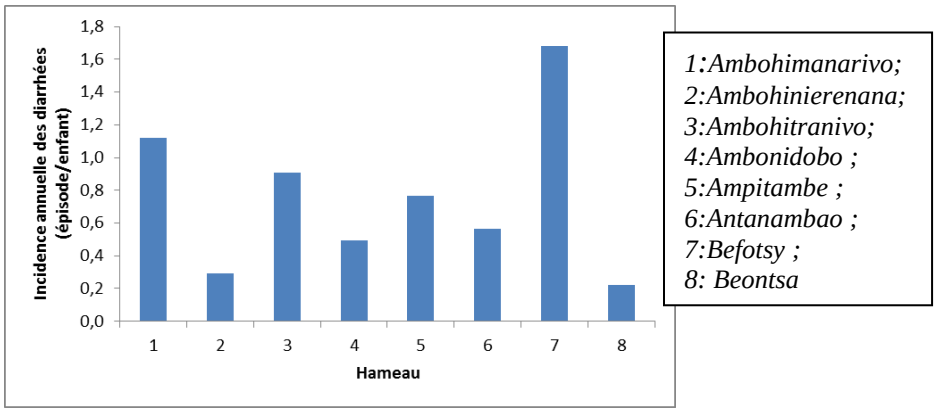


Figure 22. Incidence annuelle des diarrhées selon les hameaux de résidence, 2010-2012, Moramanga

L'incidence mensuelle des diarrhées et des infections symptomatiques à Campylobacter au cours des 2 années d'études est présentée sur la figure 23. Le mois d'octobre est à moindre risque de diarrhées et de diarrhées à Campylobacter. Environ 80% (368/459) des selles des enfants diarrhéiques sont de consistance molle, 11% (51/459) liquides, 14,8% (68/459) glaireuses et 3,1% (14/459) avec présence de sang. Les symptômes qui accompagnent les diarrhées sont dominés par la toux à 42,7% (196/459), l'écoulement nasal à 39% (179/459) et la fièvre à 18,5% (85/459).

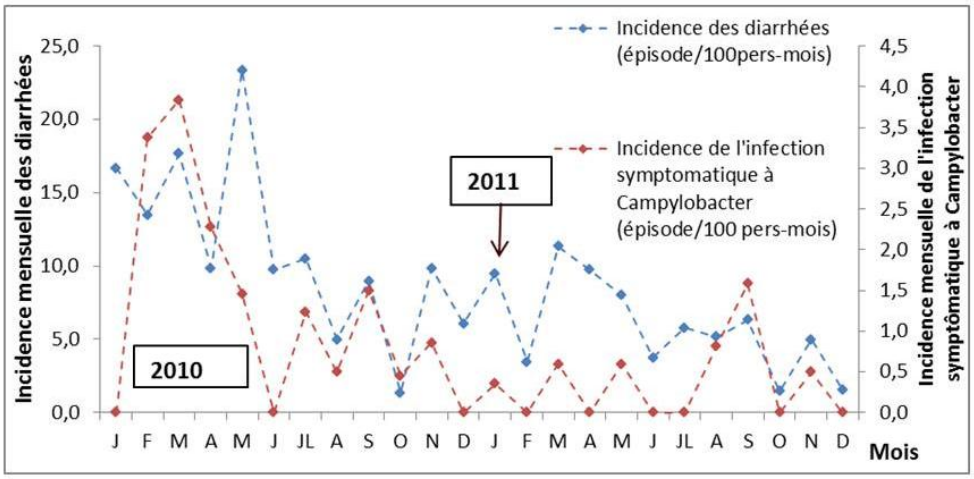


Figure 23. Taux d'incidence mensuelle des diarrhées et des infections symptomatiques à Campylobacter, 2010-2012, Moramanga

Les autres signes, plus rarement rencontrés sont : (i) les éruptions dentaires à 4,5% (21/459) ; (ii) les conjonctivites à 3,2% (15/459) ; (iii) les éruptions cutanées à 2,4% (11/459) ; et (iv) les dyspnées à 1,1% (5/459). Les autres signes retrouvés à une fréquence inférieure à 1% sont : (i) les frissons à 0,6% (3/459) ; (ii) les otites et les crises convulsives à 0,2% (1/459). Quatre (4) épisodes diarrhéiques (0,8%) sont accompagnés de signes de déshydratation modérée (au

moins 2 signes de déshydratation : plis cutanés, conscience, yeux et la soif). Seulement 3,5% (16/459) des cas ont utilisé des Sels de Rehydratation Oral (SRO). Aucun épisode diarrhéique n'a été accompagné de signes de déshydratation sévère.

4.1.6. Portage familial

Le taux de participation aux examens bactériologiques des membres de la famille des enfants de la cohorte a été faible du fait d'un taux de refus élevé (49,1%). Nous avions prévu 357 personnes adultes dans 357 ménages différents, 182 personnes ont accepté de participer à ces visites systématiques. La prévalence de Campylobacter chez les adultes a été de 2,2% (4/182). Seuls 2 des isolats de Campylobacter testés par PCR sont des *C. coli*. Les caractéristiques des adultes ayant participé à ces examens bactériologiques sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18. Prévalence de Campylobacter chez les adultes selon le sexe, l'âge, le hameau de résidence et l'isolement ultérieur de Campylobacter chez l'enfant membre de la cohorte, 2010-2012, Moramanga

Caractéristiques	**Portage familial de Campylobacter**		
	Oui (%)	**Non (%)**	***p***
Sexe			0,7
masculin	1 (1,2)	81 (98,7)	
féminin	3 (3,0)	97 (97,0)	
Age moyen du membre de la famille (± écart-type)	24 ans (4,7)	30,7 ans (8,7)	0,05
Hameau			0,6
Ambohimanarivo	2 (5,0)	38 (95,0)	
Ambohinierenana	0 (0,0)	12 (100)	
Ambohitranivo	0 (0,0)	16 (100)	
Ambonidobo	0 (0,0)	27(100)	
Ampitambe	0 (0,0)	31(100)	
Antanambao	1 (6,2)	15(94,8)	
Befotsy	1 (4,0)	24 (96,0)	
Beontsa	0 (0,0)	15 (100)	
Portage chez l'enfant			0,2
Oui	2 (6,9)	27 (93 ,1)	
Non	2 (1,3)	151 (98,7)	
Total	**4**	**178**	

Une comparaison des caractéristiques des enfants de la cohorte des ménages ayant refusé de participer à l'étude de portage familial, et de ceux ayant qui ont acceptés a été réalisée. Les enfants des 2 groupes ne différaient ni du point de vue du sexe (p=0,9, test de Chi²), ni de celui du nombre d'infection à Campylobacter (p=0,5, test de Student).

Les enfants des familles ayant refusé ont eu en moyenne 0,6 infection, alors que ceux des familles ayant accepté, ont eu en moyenne 0,7 infection. Toutefois, les enfants des familles ayant participé à l'étude sur le portage familial étaient plus jeunes que ceux des familles ayant émis des refus (p=0,001, test de Student). L'âge moyen des enfants (±écart-type) étaient respectivement de 17,7 mois (±11,3) et de 21,5 mois (±11,2) pour les deux groupes. La fréquence de participation différait par hameau (p<0,01, test de Chi²). Dans les hameaux d'Ambohinierenana et de Beontsa, il y a eu plus de refus que de participation, la fréquence a été respectivement 70,3% vs 29,7% et de 64,7% vs 35,3%; par contre dans certains hameaux comme Ambohimanarivo et Ambonidobo il y a eu plus de participants que de refus (respectivement de 60% vs 40% et 80,5% vs 19,5%)

4.1.7. Données avicoles

Nous avons pu effectuer des prélèvements sur 79,7% (526/660) des volailles des ménages prévus. Aucun refus n'a été observé mais l'existence d'une épidémie de maladie de Newcastle juste avant le démarrage du suivi pour la saison sèche a fait que nous n'avons pas pu avoir tous les effectifs prévus. Parmi les 526 prélèvements faits, nous avons isolé 68 Campylobacter soit une prévalence de 12,9%. Plus de 80% (84,9%, 447/526) des écouvillons collectés provenaient des poulets lesquels étaient dans la majorité de cas laissés en liberté (98,1%, 516/526). Campylobacter a été plus fréquemment isolés pendant la saison humide que pendant la saison sèche (17,1% vs 7 ,7%). La prévalence varie également en fonction des hameaux avec une prévalence à 25,6% (20/78) pour le hameau d'Ampitambe alors qu'elle n'est que de 1,9% (1/53) à Ambohinierenana.

Parmi les 68 isolats avicoles de Campylobacter, 66 (97%) ont pu être testés par PCR. Presque la moitié des isolats (32/66 soit 48,5%) contiennent des espèces autres que les 6 espèces recherchées *(C. jejuni, C. coli, C. lari, C. upsaliensis, C. hyointestinalis, C. fetus)*, 47% (31/66) sont des *C. jejuni*, et 4,5% (3/66) sont des *C. coli*. La fréquence des coïnfections a été de 6,1% (1/66 : autres + *C. coli* et 3/66 : autres + *C. jejuni*). 72,7% (48/66) des positifs ont été isolés pendant la saison humide et le reste (18/66) pendant la saison sèche. Les figures 24 et 25 montrent la fréquence des espèces isolées et leur répartition selon le hameau de prélèvement.

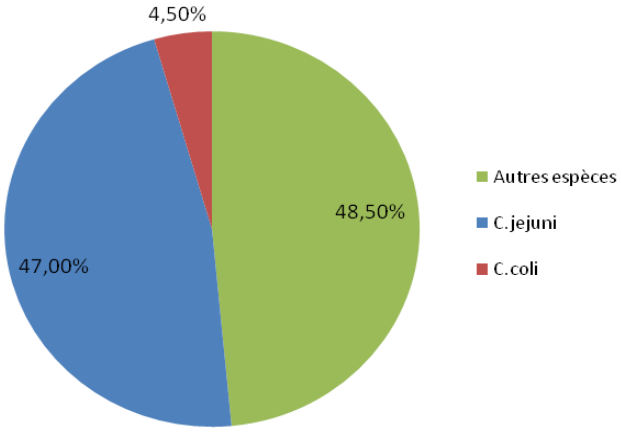
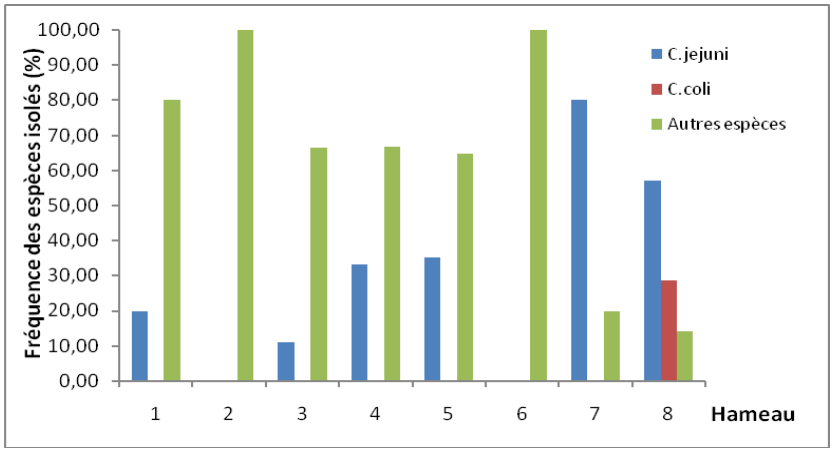


Figure 24. Fréquence des espèces de Campylobacter isolées dans la population avicole, 2010-2012, Moramanga.



1:Ambohimanarivo;
2:Ambohinierenana;
3:Ambohitranivo;
4:Ambonidobo ;
5:Ampitambe ;
6:Antanambao ;
7:Befotsy ;
8: Beontsa

Figure 25. Fréquence des espèces de Campylobacter isolés dans la population avicole selon les hameaux, 2010-2012, Moramanga

4.1.8. Prévalence de Campylobacter dans les points d'eaux et les stocks d'eaux de boisson des ménages

Au total, nous avons recueilli 78 échantillons d'eau dans les points d'eaux collectifs des 8 hameaux. Parmi les échantillons, nous avons pu isoler Campylobacter dans 5,1% (4/78). Parmi les 4 isolats positifs, 2 ont été identifiés par PCR, 1 des isolats d'Ambohinierenana était du *C. coli* et l'isolat d'Antanambao était du *C. jejuni*. La fréquence d'isolement de Campylobacter par hameau, par saison de prélèvement et par type de points d'eaux figure dans le tableau 19.

Des stocks d'eau de boisson des ménages ont été prélevés, 2,3% (3/134) ont été positifs à Campylobacter. Un seul isolat a pu être testé par PCR et il a été étiqueté comme un *C. jejuni*. La fréquence d'isolement de Campylobacter selon la saison et le statut d'excrétion en

Campylobacter des enfants dans les ménages par rapport à l'excrétion de Campylobacter est illustrée dans le tableau 20. Tous les Campylobacter isolés dans les stocks d'eau de boisson des ménages provenaient tous de ménages d'enfants ayant excrété du Campylobacter au moins au cours d'un épisode diarrhéique.

Tableau 19. Fréquence d'isolement de Campylobacter par hameau, par type de points d'eaux collectifs et saison de prélèvement, 2010-2012, Moramanga

Caractéristiques	**Campylobacter**		
	Oui (%)	**Non (%)**	p
Saison			0,6
humide	2(5,3)	36 (94,7)	
sèche	2 (5,0)	38 (95,0)	
Type de point d'eau			0,7
Puits	3 (5,4)	52 (94,6)	
Rivière	0 (0,0)	11 (100)	
Mare	0 (0,0)	2 (100)	
Rizière	1 (10,0)	9 (90,0)	
Hameau			0,2
Ambohimanarivo	1(12,5)	7 (87,5)	
Ambohinierenana	2 (20,0)	8 (80,0)	
Ambohitranivo	0 (0,0)	8(100)	
Ambonidobo	0 (0,0)	10(100)	
Ampitambe	0 (0,0)	14(100)	
Antanambao	1 (14,3)	6(85,7)	
Befotsy	0 (0,0)	6(100)	
Beontsa	0 (0,0)	15 (100)	
Total	**4 (5,1)**	**74 (94,9)**	**78**

Tableau 20. Fréquence d'isolement de Campylobacter dans les stocks d'eau de boisson de ménages d'enfants de la cohorte selon la saison et le statut d'excrétion de Campylobacter des enfants, 2010-2012, Moramanga

Caractéristiques	**Campylobacter**		
	Oui (%)	**Non (%)**	**p**
Saison			0,2
humide	3 (4,7)	61 (95,3)	
sèche	0 (0,0)	70 (100)	
Statut clinique des enfants du ménage			<0,01
Infection symptomatique	3 (10,4)	26 (89,6)	
Portage asymptomatique	0 (0,0)	34 (100)	
Jamais infecté	0 (0,0)	71 (100)	
Total	**3 (2,3)**	**131 (97,7)**	**134**

4.2. Analyse de l'exposition

4.2.1. Recherche de facteurs d'exposition liés à l'infection à Campylobacter

Lors de l'analyse bivariée entre infection à Campylobacter et les variables d'exposition, 8 variables avaient une valeur de p<0,2 (annexe 8). L'étude de l'association entre ces variables d'exposition a révélé des associations statistiquement significatives pour quelques variables.

Seules le groupe d'âge et la possession d'animaux d'élevage ont été introduits dans le modèle logistique à effet aléatoire.

Le modèle logistique à effet aléatoire retenu a été :

Logit P(Infection=1|ham/Indiv) = β_0 + β_1Age2+ β_2Age3 + β_3Age4+ β4Age5+ β5Age6+ β_6Animelevage+ γ_0 hameau/Individu+ ε avec $\gamma \sim N(0,\delta\gamma^2)$

Dans ce modèle, nous avons considéré le facteur individu niché dans l'effet aléatoire hameau, chaque individu n'a qu'un seul hameau. Ce modèle permet de faire une inférence sur la population de chaque hameau. La régression logistique à effet aléatoire a été réalisée avec 3121 observations soit 90,7% (3121/3440) de la totalité des observations faites.

Tableau 21. Régression logistique à effet aléatoire entre infection à Campylobacter et les facteurs d'exposition étudiés, 2010-2012, Moramanga

Facteurs d'exposition		Campylobacter		RC brut [IC 95%]	RC ajusté [IC 95%]
		Oui	Non		
Analysés		290	2831		
Groupe d'âge (mois)					
	< 6	18 (2,8)	610(97,2)	référence	référence
	6-11	109(13,4)	703(22,6)	4,9 (2,7-8,9)	5,0 (2,9-8,6)
	12-17	100 (15,1)	559(84,9)	6,0 (3,3-10,9)	5,7 (3,3-10,0)
	18-23	52(8,7)	547(91,3)	3,3 (1,8-5,9)	3,3(1,8-5,8)
	24-29	26(5,9)	413(94,1)	2,2 (1,2-4,0)	2,1 (1,1-4,0)
	30-36	14(4,8)	273(95,2)	1,8 (0,8-3,9)	1,6 (0,8-3,4)
Possession d'animaux d'élevage					
	Oui	89 (11,3)	700 (88,7)	1,3(0,9-1,6)	1,3(1-1,7)
	Non	201(8,6)	2131(91,4)	référence	référence
Données manquantes		29	274		

**: variables avec p<0,2 ; l'unité statistique dans le tableau est le prélèvement ;; RC : rapport de côte ou odds-ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%*

Nos résultats montrent que les enfants âgés de 6 à 29 mois sont plus à risque d'avoir une infection à Campylobacter que les enfants de moins de 6 mois. Les rapports de côte sont respectivement de : (i) 5 [IC 95% : 2,9-8,6] pour les enfants âgés de 6 à 11 mois ; (ii) 5,7 [IC

95%:3,3-10] pour les enfants âgés de 12 à 17 mois ; (iii) 3,3[IC 95%:1,8-5,8] pour les enfants âgés de 18 à 23 mois ; et (iv) 2,1 [IC 95% : 1,1-4] pour les enfants âgés de 24 à 29 mois. Nous avons conservé la variable Possession d'animaux d'élevage dans le modèle. En fait, le test du rapport de vraisemblance entre le modèle avec la variable et celui sans la variable était significatif ($p=2x10^{-6}$). De plus le modèle avec la variable Possession d'animaux d'élevage minimise l'AIC. Pour apprécier la tendance du risque d'infection à Campylobacter en fonction de l'âge, nous avons considéré les groupes d'âge comme des variables ordinales, ainsi le pic d'infection se trouve à partir de 18 mois se maintient en plateau jusqu'à 29 mois d'âge. Par la suite une baisse statistiquement significative est constatée à partir de 30 mois. Les variances relatives au hameau de résidence et aux enfants selon les hameaux sont de même ordre, elles sont respectivement de 0,05 et de 0,03.

Tableau 22. Rapport de côtes entre l'âge et l'infection à Campylobacter, âge considéré comme une variable ordinale, 2010-2012, Moramanga

Facteurs d'exposition		Campylobacter		RC [IC 95%]
		Oui	Non	
Analysés		290	2831	
Groupe d'âge (mois)				
	< 6	18 (2,8)	610(97,2)	1
	6-11	109(13,4)	703(22,6)	1,2[0,6-2,4]
	12-17	100 (15,1)	559(84,9)	1,6[0,9-2,6]
	18-23	52 (8,7)	547(91,3)	1,7[1,2-2,5]*
	24-29	26 (5,9)	413(94,1)	0,8[0,6-1,2]
	30-36	14 (4,8)	273(95,2)	0,2[0,1-0,3]*

RC : rapport de côte ou odds-ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; : les groupes d'âge avec une augmentation ou diminution significative par rapport au groupe d'âge précédent*

4.2.2. Recherche de facteurs d'exposition liés à l'infection symptomatique à Campylobacter

Pour identifier les facteurs d'exposition liés à la survenue d'infection symptomatique, nous avons réalisé une régression logistique à effet aléatoire. L'analyse bivariée, réalisée pour choisir les variables d'exposition à intégrer dans le modèle à effet aléatoire, a révélé une p-value <0,2 pour les variables Nombre d'habitant de moins de 15 ans dans le foyer (p=0,04) et Age (p=0,1). Le nombre moyen d'habitants de moins de 15 ans a été de 1/ménage, dans les ménages des enfants ayant excrété du Campylobacter au cours des épisodes diarrhéiques, alors qu'il est de 2/ménage dans le cas contraire. La fréquence d'isolement de Campylobacter dans les selles diarrhéiques a été inférieure à 1% pour les groupes d'âge de moins de 6 mois,

de 24 à 36 mois, de 1,9%, 1,5% et 1% chez les enfants âgés de 6 à 11 mois, 12 à 17 mois et 18 à 23 mois. Aucune des variables d'exposition collectée n'était associée à la survenue d'infection symptomatique à Campylobacter dans le modèle multivarié.

4.2.3. Recherche de facteurs d'exposition liés aux diarrhées

L'analyse bivariée, pour déterminer les facteurs d'exposition aux diarrhées à introduire dans le modèle logistique à effet aléatoire, a permis d'identifier 5 variables avec une p value < 0,2 (annexe 9). L'étude de l'association entre les variables explicatives a révélé des associations statistiquement significatives, ce qui a réduit à 2 les variables intégrées dans le modèle logistique à effet aléatoire : âge et possession de volailles. Le tableau 25 montre les résultats de l'analyse bivariée entre la survenue de diarrhées et les facteurs d'exposition considérés. Dans le modèle logistique à effet aléatoire, réalisé avec les données complètes (3440), l'âge est associé à la survenue des diarrhées. Dans ce modèle, nous avons considéré le facteur individu niché dans l'effet aléatoire hameau, chaque individu n'a qu'un seul hameau.

Le modèle final s'écrit comme suit :

Logit P(Diarrhées=1|ham/Ind) = β_0 + β_1Age2+ β_2Age3 + β_3Age4+ β4Age5+ β5Age6+ γ_0 hameau/individu+ ε avec $\gamma \sim N(0,\delta\gamma^2)$

Tableau 23. Etude de l'association entre diarrhées et facteurs d'exposition, 2010-2012, Moramanga

Facteurs d'exposition	Diarrhées		RC brut	RC ajusté
	Oui	Non	[IC 95%]	IC [95%]
Analysés	475	2965		
Groupe d'âge (mois)				
< 6	68 (10,7)	564(89,3)	1,7[1,1-4,5]	1,7[1,1-4,5]
6-11	177(21,6)	641(78,4)	3,9[2,4-2,9]	3,9[2,4-2,9]
12-17	104 (15,7)	557(84,3)	2,7[1,6-4,4]	2,7[1,6-4,4]
18-23	66 (10,9)	535(89,1)	1,7[1,1-2,9]	1,7[1,1-2,9]
24-29	41 (9,3)	399(90,7)	1,4[0,8-2,5]	1,4[0,8-2,5]
30-36	19 (6,6)	269(93,4)	référence	référence

**: variables avec p<0,2 ; l'unité statistique dans le tableau est le prélèvement ; RC : rapport de côte ou odds-ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%*

Par rapport aux enfants de 30 à 36 mois, les enfants de 6 à 23 mois présentent plus de risque de développer des diarrhées. Le tableau 23 montre les résultats du modèle de régression logistique à effet aléatoire entre survenue de diarrhées et les facteurs d'exposition

En considérant l'âge comme variable ordinale, nous avons observé que le pic de survenue se trouve entre 6 à 11 mois puis diminue progressivement (tableau 24).

Tableau 24. Rapport de côtes entre les diarrhées et l'âge considéré comme une variable ordinale, 2010-2012, Moramanga

Facteurs d'exposition	Diarrhées		RC [IC 95%]
	Oui	Non	
Groupe d'âge (mois)			
< 6	68 (10,7)	564(89,3)	1
6-11	177(21,6)	641(78,4)	2,3[1,7-3,1]*
12-17	104 (15,7)	557(84,3)	0,7[0,5-0,8]*
18-23	66 (10,9)	535(89,1)	0,6[0,5-0,9]
24-29	41 (9,3)	399(90,7)	0,4[0,3-0,6]
30-36	19 (6,6)	269(93,4)	0,7[0,4-1,2]

RC : rapport de côte ou odds-ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; : les groupes d'âge avec une augmentation ou diminution significative par rapport au groupe d'âge précédent*

4.2.4. Recherche de facteurs d'exposition liés au portage de Campylobacter chez les volailles

La variable intégrée dans le modèle logistique à effet aléatoire a été la saison de prélèvement. Le hameau a été considéré comme effet aléatoire. Le résultat de l'analyse bivariée entre portage de Campylobacter chez les volailles et facteurs d'exposition est présenté dans l'annexe 10. Le modèle final s'écrit comme suit :

$$\text{Logit } P(Campylobacter_{ij}=1) = \beta_0 + \beta_2 \text{ Saison} + \gamma_0 \text{ hameau} + \varepsilon \text{ avec } \gamma \sim N(0,\delta\gamma^2)$$

Tableau 25. Facteurs d'exposition liés au portage de Campylobacter dans la population avicole, 2010-2012, Moramanga

Facteurs d'exposition	Campylobacter		RC brut	RC ajusté
	Oui	Non	[IC 95%]	[IC 95%]
Saison				
Humide	40	252	2,5 [1,4-4,4]	2,5[1,4-4,5]
Sèche	18	216	référence	référence

RC : rapport de côte ou odds-ratio, IC 95% : intervalle de confiance à 95%

Nos résultats montrent que le risque d'être porteur de Campylobacter chez les volailles est multiplié par 2 au cours de saison humide. Le tableau 25 met évidence les résultats de la régression logistique à effet aléatoire.

4.2.5. Etude de l'association entre présence de Campylobacter dans les stocks d'eaux des ménages et le statut bactériologique des enfants

L'analyse par régression logistique avec comme variable à expliquer la présence de Campylobacter dans les stocks d'eaux et variable d'exposition le statut clinique des enfants dans les ménages prélevés n'a montré aucune association statistiquement significative.

4.2.6. Etude de la pathogénicité de Campylobacter

La proportion des enfants diarrhéiques parmi les infectés différait de celle chez les non infectés parmi l'échantillon d'enfants inclus au cours des 28 1ers jours de naissance ($p<0,01$). Le risque d'excrétion de Campylobacter parmi les enfants diarrhéiques par rapport à ceux non diarrhéiques a été de 16,1[IC 95% : 1,8-140,8].

5. Discussion

5.1. Diarrhées infantiles, infections symptomatiques et asymptomatiques à Campylobacter

L'incidence annuelle des diarrhées était faible (0,7 épisode/enfant), par rapport à l'incidence trouvée dans les PED qui est estimée à 3 épisodes/enfant (84). Ces différences peuvent être liées à des biais méthodologiques comme le contexte environnemental ; la population étudiée ; ou la définition des diarrhées retenues. Mais il est peu probable que ces différences soient imputables à des sous-déclarations de nos informateurs et que des épisodes diarrhéiques aient pu échapper à l'étude ; dans le cas contraire leur nombre a dû être faible. Car si dans notre étude nous sommes passés par la mère, ou par la personne qui s'occupait de l'enfant, pour rapporter les épisodes diarrhéiques lors des passages bihebdomadaires du médecin d'étude clinique, les agents communautaires effectuaient aussi des visites bihebdomadaires pour détecter les cas de diarrhées dans les foyers.

Il n'a pas été observé de tendance particulière dans le temps ni pour les diarrhées ni pour les infections symptomatiques à Campylobacter sur la période de l'étude. Cependant les courbes des diarrhées et des infections symptomatiques sont superposables sur certaines périodes de l'étude, ce qui laisserait supposer que sur ces périodes, les diarrhées dans les 2 villages de l'étude étaient principalement dues au Campylobacter. D'autres pathogènes pourraient également être en cause concomitamment sur ces périodes ou au cours de certaines périodes comme juin –juillet mais l'étude n'avait pas pour but de les étudier.

L'incidence annuelle des infections symptomatiques est également faible (0,05 épisodes/ enfant) par rapport à celle trouvée dans d'autres PED : en Egypte elle a été de 0,6/enfant-année (182), au Pérou elle a été de 0,4 épisodes/enfant-année (163). Nos résultats ne montrent pas d'association entre isolement de Campylobacter et survenue de diarrhées sur l'analyse de la cohorte globale. Cependant, chez les enfants inclus dans la cohorte au moment de leur naissance, une association statistiquement significative a été trouvée entre la 1ère excrétion de Campylobacter et la survenue de symptômes diarrhéiques. Ce constat semble être en faveur de l'existence de pathogénicité de Campylobacter au cours de la 1ère infection. Il est probable que certains enfants inclus après la période néonatale aient déjà eu leur 1ère infection avant leur inclusion dans l'étude, ce qui fait que les épisodes observés ensuite pendant le suivi seraient alors plus souvent asymptomatiques. L'âge médian de la 1ère infection symptomatique chez les enfants, inclus à la naissance, se situait vers le 8ème mois, la 1ère infection symptomatique, apparue la plus précocement dans ce sous-échantillon, survient chez un enfant de 7 mois. Ceci nous amène à se poser la question sur le rôle de l'immunité maternelle ainsi que sa durée. En fait, la sensibilité aux infections chez les très jeunes enfants pourrait être réduite par l'acquisition de l'immunité passive de la mère et /ou de l'allaitement maternel (208). Une étude de cohorte d'enfants inclus à la naissance menée en République de Centre Afrique a montré le rôle de l'immunité maternelle dans la survenue des infections symptomatiques chez ceux âgés de moins de 1 mois, un Campylobacter n'a été isolé que chez les enfants non diarrhéiques, aucun enfant diarrhéique n'a excrété du Campylobacter (209). La même étude a montré que les enfants qui ont une plus grande quantité d'anticorps anti-flagellum à la naissance (isolés à partir du sang du cordon ombilical) ont eu moins d'infection à Campylobacter au cours des 6 premiers mois de leur vie (210). Le lait maternel contient des facteurs protecteurs non spécifiques contre les bactéries, cependant rien n'est encore établi par rapport à la spécificité de cette protection pour chaque bactérie (211). Il a été démontré qu'environ 80% des mères ont des laits contenant des oligosaccharides, lesquels sont capables d'inhiber la liaison entre Campylobacter et les récepteurs de l'hôte. Cependant, la concentration de ces oligosaccharides varie au fur et à mesure de la lactation, en fonction des mères et de la période (jour ou nuit) (212).

En effet, les résultats rapportés par les études réalisées dans les PED divergent quant à la pathogénicité de Campylobacter : certaines ont conclu à une absence de pathogénicité comme celles menées à Calcutta (213) et au Pérou (163); par contre d'autres équipes ont pu mettre en

évidence une association entre Campylobacter et diarrhées néanmoins dans certains groupes d'âge : à Bangui , avant 6 mois (214), au Chili, avant 9 mois (215). Nos résultats se rapprochent de ceux trouvés en Egypte (182) et nous amènent à proposer la mise en place d'une étude de cohorte d'enfants inclus à la naissance dans une zone de forte exposition à Campylobacter pour mieux comprendre la pathogénicité de Campylobacter.

Nous avons observé une baisse de l'incidence des diarrhées et des infections symptomatiques au cours de la 2ème année. L'incidence annuelle des diarrhées a été de 1,2 épisodes/enfant au cours de la 1ère année d'étude et 0,7 épisode/enfant au cours de la 2ème année ; en ce qui concerne les infections symptomatiques, le taux d'incidence annuelle a été de 0,1/enfant en 2010, en 2011 elle n'a été que de 0,04 épisode/enfant. Nous pensons que le renforcement durant l'enquête de la présence des cadres de santé a entrainé une meilleure prise en charge par : (i) les parents : modification des comportements des mères ou des personnes responsables des enfants qui se sentaient observées ou surveillées (effet Hawthorne) (145) ; (ii) par le système sanitaire agissant sur différentes pathologies de l'enfant qui pourrait aussi avoir un impact sur la survenue des épisodes diarrhéiques. Ces éléments pourraient être corrélés à la baisse des consultations pour diarrhées chez les enfants de moins de 5 ans que nous avons observé au niveau du Centre de Santé de Base niveau 1 (CSB1) d'Ambodiakatra, centre de santé de rattachement des 2 villages d'études (10,3% en 2010, et 5,4% en 2011).

Au cours de cette étude, pour des raisons financières, seul Campylobacter a été recherché comme agent pathogène des diarrhées, la part des autres pathogènes est inconnue, de plus des coïnfections peuvent exister. Nous avons montré lors de l'étude transversale que d'autres microorganismes pourraient être responsables des diarrhées au cours de certaines périodes mais que les Campylobacters semblent être plus fréquemment retrouvés pendant les épisodes diarrhéiques. La recherche d'agents pathogènes autres que les Campylobacters est nécessaire pour vraiment évaluer le rôle des Campylobacters dans les diarrhées et pour estimer la part des autres étiologies. Ceci constitue une de nos perspectives qui s'appuiera sur la biothèque constituée au cours de ce suivi de cohorte.

Le taux d'isolement global de Campylobacter parmi les échantillons collectés a été de 9,3% : (i) 9,4% dans les selles non diarrhéiques, et (ii) 8,9% dans les prélèvements diarrhéiques, prévalences moins élevées par rapport à celles d'une étude menée au Pérou (12% chez les

diarrhéiques et 12,4% chez les non diarrhéiques) (163). De plus, mes résultats mettent en évidence un taux élevé d'infection asymptomatique à Campylobacter. Nous avons observé que les 10% des enfants nés au cours de l'étude n'ont eu leur 1ère infection à Campylobacter que vers leur 8ème mois de vie. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés de Guinée-Bissau dans une cohorte d'enfant inclus à la naissance (196).

L'infection et les symptômes au cours des infections pourraient être dose-dépendantes, et l'incidence faible de l'infection symptomatique dans nos résultats pourrait être rattaché au faible niveau d'exposition des enfants de la cohorte. Cependant, ces observations n'ont pas pu être quantifiées car les méthodes que nous avons utilisées ne sont que des méthodes qualitatives. Une réflexion devrait être menée pour cette approche quantitative afin de mieux étudier l'expression clinique de l'infection en fonction de la dose de bactérie ingérée. Pour le diagnostic de l'infection à Campylobacter chez les enfants, nous avons opté pour la méthode conventionnelle de coproculture. Le faible niveau d'infection à Campylobacter que nous avons observé pourrait s'expliquer aussi par notre méthode de diagnostic de Campylobacter. En fait, selon des données récentes, la culture utilisée seule comme méthode de diagnostic sous-estime d'au moins de 35% la fréquence de l'infection à Campylobacter (149). Les méthodes de détection moléculaire pourraient être utilisées si l'objectif n'est que la détection sans autres perspectives.

5.2. Facteurs liés à l'hôte

Nous avons constaté que 6,2% des enfants étaient déjà infectés par Campylobacter à l'inclusion dans l'étude mais la fréquence est différente en fonction des classes d'âge: 4,4% (17/379) pour les enfants âgés de moins de 12 mois et 10,8% (15/139) pour ceux âgés de 12 à 24 mois. Les fréquences que nous avons observé sont moins élevées que celles rapportées au Pérou au moment de l'inclusion des enfants (163). Nos résultats relatifs à la survenue de l'infection à Campylobacter et des diarrhées, montrent l'importance des facteurs intra-humains liés à l'hôte. L'âge des enfants a une importance dans la survenue de l'infection à Campylobacter mais aussi des épisodes diarrhéiques. Dans notre cohorte, le pic de survenue d'infection à Campylobacter se situe entre 18 et 29 mois d'âge puis diminue par la suite. Le profil d'infection par rapport à l'âge observé dans notre étude est caractéristique des PED et a été déjà rapporté ailleurs (182, 216, 217). Dans les PED, la Campylobactériose atteint surtout les enfants de moins de 2 ans et diminue au fur et à mesure que l'enfant grandit (117). Nos

résultats par rapport à l'existence d'un portage asymptomatique de Campylobacter élevé et la diminution de l'infection avec l'âge peuvent traduire l'existence d'acquisition d'immunité suite à l'exposition précoce et fréquente des enfants aux Campylobacters. Ces cont**a**cts fréquents avec les Campylobacters entraînent le développement d'une immunité chez l'hôte, qui semble être protégé contre l'apparition des symptômes mais pas contre l'infection (208).

La comparaison du délai de survenue d'un second épisode infectieux à Campylobacte*r* chez les enfants ayant eu leur premier épisode avant l'âge de 12 avec les enfants ayant eu leur premier épisode après l'âge de 18 mois, a montré un délai plus long dans le second groupe pouvant être en rapport avec une compétence immunitaire différente selon l'âge. Il est admis que le système immunitaire est immature à la naissance, par la suite la colonisation intestinale par les bactéries et autres microorganismes qui composent la flore intestinale semble participer dans la maturation de la réponse immunitaire cellulaire en déclenchant l'expression de nouveaux gènes caractéristiques d'une réponse immunitaire de l'organisme (218, 219). L'immunité innée, humorale en réponse aux antigènes de Campylobacter et cellulaire contribuent tous au développement de la protection contre l'infection à Campylobacter ((220). Comme l'immunité semble jouer un rôle dans l'expression clinique de l'infection, une réflexion devrait être menée pour mieux expliquer dans quelle mesure l'interaction entre hôte et Campylobacter pourrait entrainer l'apparition d'une immunité protectrice.

5.3. Facteurs liés aux microorganismes et à l'environnement

Notre étude a isolé du Campylobacter au sein des volailles (12,9%), des points d'eaux collectifs (5,1%), des stocks d'eau des ménages (2,3%), et des adultes (2,2%). Bien que l'isolement de Campylobacter soit difficile à réaliser dans des échantillons environnementaux, du fait du développement limité de la bactérie en dehors de l'hôte (221), ces résultats confirment que les volailles sont des indicateurs sensibles de la contamination environnementale, notamment hydrique, par Campylobacter (221). L'équipe d'Oberhelman RA (163) n'avait retrouvé aucune bactérie parmi leurs 68 échantillons d'eaux testés dans le cadre d'une étude sur les Campylobacter chez les humains, les volailles et l'environnement au Pérou. La prévalence de Campylobacter dans la population avicole de notre site d'étude est relativement faible par rapport à celle retrouvée au Pérou (50%), où les pratiques d'élevage sont pourtant similaires aux nôtres : volailles élevées en famille et laissées en libre parcours (163). Cette différence de niveaux d'exposition est cohérente avec les différences d'incidence

que nous avons enregistrée au sein des populations infantiles. L'environnement ne semble pas avoir un rôle moins important dans la transmission de Campylobacter que dans les situations rapportées dans les autres études menées dans les PED (182, 222).

Le faible niveau d'exposition retrouvé dans notre étude pourrait expliquer la faible incidence de l'infection symptomatique ou la faible prévalence de l'infection globale. Une exposition environnementale régulière à faible dose, avec les mêmes types de Campylobacter, peut entretenir une immunité protectrice et être à l'origine d'un taux d'infection asymptomatique élevé contrairement à une exposition occasionnelle à forte dose d'un nouveau type de Campylobacter entrainant plutôt une infection symptomatique (208). La notion de dose-dépendance devrait être interprétée avec précaution car contrairement aux autres maladies infectieuses à transmission directe au cours de laquelle la force de l'infection dépend de la prévalence des individus infectés, la transmission des Campylobacter fait intervenir plusieurs voies suggérant que la relation entre la force de l'infection et le risque de survenue de l'infection dans la population pourrait ne pas être linéaire. Ainsi, la réduction d'une exposition peut conduire soit à une augmentation soit à une diminution du risque en fonction du niveau d'exposition de base (208). La connaissance d'antécédents d'expositions antérieures est indispensable pour les études épidémiologiques impliquant des agents immunogènes tels que les Campylobacter pour éviter les problèmes dans l'estimation des facteurs de risques d'infection (223).

Nous avons observé une fréquence presque identique de *C. jejuni* et d'espèces autres que *C. jejuni, C. coli, C. lari, C. upsaliensis, C. hyointestinalis, C. fetus*, respectivement de 44% et 51,6%. Ces résultats tranchent avec les résultats rapportées dans d'autres PED notamment en Afrique, qui trouvent une prédominance de *C. jejuni* parmi les isolats de Campylobacter chez les volailles (170, 224, 225). Cette diversité d'espèces de Campylobacter retrouvé dans la population avicole de Befotsy et Ampitambe pourrait être due au fait que les volailles sont laissées en liberté et qu'elles sont en contact avec un environnement varié susceptible d'héberger une plus grande variété d'espèces. Il est possible que les infections humaines soient liées à une source autre que les volailles, la possession d'animaux d'élevage a été retrouvée comme facteur de risque. On sait que les Campylobacters sont également présents dans le tractus digestif d'autres animaux de ferme (bovins, petits ruminants) (167) et peuvent être sources de contamination humaine (226, 227) par divers mécanismes.

Notre choix d'explorer plus particulièrement l'environnement liés aux volailles s'est fait suite à une étude menée en juin–juillet 2010 dans les deux villages de Befotsy et Ampitambe (données non publiées) sur 67 prélèvements d'animaux (1 crotte de lapin, 2 excréments de porcs, 9 bouses de vache et 55 fientes), laquelle avait montré une fréquence de 9% (6/67) sur l'ensemble des prélèvements, tous les isolats de Campylobacter provenaient des fientes de volailles. Pour autant, les données de notre étude ne permettent pas de déterminer précisément la source de contamination des enfants, cette question devrait faire appel à des méthodes de typage génétique citées dans d'autres études (169, 227).

Partie V

DISCUSSION

Bien que les pays en développement (PED) traversent actuellement une transition épidémiologique rapide marquée par la recrudescence des maladies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires qui risque de submerger leurs systèmes de santé, les maladies infectieuses y occupent encore une place importante. Outre leur contribution à la mortalité, elles constituent un fardeau sanitaire pour les PED. Six fois sur 10 la cause de décès dans les PED est liée à des maladies infectieuses. Les maladies diarrhéiques figurent encore parmi les maladies infectieuses les plus meurtrières et à forte morbidité dans les PED surtout chez les enfants de moins de 5 ans: 3ème causes de décès, une moyenne de 3 épisodes diarrhéiques par enfant et par an (84); et ce malgré les progrès en santé, l'amélioration de la prise en charge et l'augmentation de l'utilisation des Sels de Rehydratation Orale (SRO).

Les facteurs environnementaux (socio-économique, hygiène du ménage, contact avec les animaux,....) semblent jouer un rôle important sur les maladies diarrhéiques en PED, en fait il a été observé une prévalence élevée des causes bactériennes (50 à 60% des microorganismes isolés au cours des épisodes diarrhéiques aiguës) (89-93), reflet des mauvaises conditions d'hygiènes et d'assainissement. La malnutrition constitue également un facteur sous-jacent qui favorise l'apparition de ces diarrhées alors qu'elle constitue un problème majeur dans les PED. Dans ces pays, il a été estimé qu'1/4 des enfants souffraient de malnutrition (106), 1 enfant sur 2 est atteint de malnutrition protéino-energétique (MPE) en Asie du sud et 30% en Afrique subsaharienne (159).

Le travail de recherche que nous avons entrepris vise l'amélioration du ciblage des mesures de lutte, et la mise en place de préventions adaptées au contexte local. Madagascar comme tous les PED est confronté à un problème d'insuffisance de données épidémiologiques sur les diarrhées : prévalence et incidence, étiologies et facteurs d'exposition. Les étapes suivies dans le cadre de cette étude suivent une logique méthodologique : (i) partant des données syndromiques sur les diarrhées recueillies dans le cadre d'un système de surveillance ; (ii) je me suis intéressée par la suite aux étiologies des diarrhées, en couplant des données syndromiques et biologiques tout en ayant recours à une approche cas-témoin ; (iii) par la suite j'ai poursuivi ma démarche en me focalisant sur le district de ***Moramanga*** et sur un agent étiologique bien déterminé ***Campylobacter*** avec une approche longitudinale.

Nous avons d'abord retrouvé qu'à Madagascar les diarrhées constituaient 5,1% des motifs de consultation de la population (données 2007-2011). Les notifications sur les cas de diarrhées sont rares dans la partie sud-ouest du pays, reconnu comme zone à bioclimat subaride. Bien qu'il ne s'agisse que des données syndromiques d'un système sentinelle, nous avons pu noter les variations saisonnières des cas de diarrhées, deux pics annuels de survenue de diarrhées ont été observés au cours d'une année : un pic en saison chaude et humide et un pic en saison froide et sèche. Cependant, des particularités régionales existent et devraient être prises en compte dans les études sur les diarrhées. Dans ce système, l'absence de diagnostic biologique a été une lacune ne permettant pas de documenter la maladie diarrhéique à Madagascar. Les données de surveillance dans les PED se confrontent à l'accessibilité des structures de santé et à la carence en capacités diagnostiques.

L'étude communautaire sur 14 districts a permis de détecter de pathogènes dans 54,6% des cas de diarrhées avec une prédominance des étiologies parasitaires (37,2%), les bactéries viennent en seconde position (15%) suivies par les virus (environ 6%). Le rôle des parasites dans l'apparition des diarrhées (*Giardia lamblia, Trichomonas intestinalis, Entomoeba histolytica*) a été démontré contrairement à celui des bactéries et des virus. La faible fréquence de virus isolés est en rapport avec le schéma d'étude transversal, les virus semblent avoir des variations saisonnières avec une fréquence élevée pendant la saison sèche (183) et notre étude a porté sur la période humide. Ce profil étiologique diffère légèrement de celui vu dans les PED où les bactéries occupent une place importante (142) et également de l'étude antérieure menée dans la capitale de Madagascar (105) laquelle avait montré une pathogénicité des bactéries particulièrement des Campylobacters. Dans notre étude, les témoins avaient un âge moyen supérieur à celui des cas ce qui a pu probablement avoir eu un impact sur la mesure de la pathogénicité des Campylobacters. La prédominance des causes parasitaires et bactériennes pourraient être un indicateur du contexte environnemental local.

Pour mieux apprécier l'association entre ce contexte environnemental et les maladies diarrhéiques, nous avons choisi d'étudier les Campylobacterioses qui ont un profil épidémiologique particulier aux PED. Nous avons opté pour une étude de cohorte chez les enfants de moins de 24 mois car c'est le schéma d'étude le plus adapté aux variations saisonnières des diarrhées estimées par l'étude descriptive des données de diarrhées des sites

sentinelles. De plus, l'infection à Campylobacter est plus fréquente avant 24 mois dans les PED. Les résultats ont montré une faible incidence de l'infection symptomatique contrairement à un taux élevé de portage asymptomatique dans un environnement faiblement contaminé par rapport à celui des autres PED. L'étude a mis en évidence le rôle important des facteurs liés à l'hôte tel que l'âge. L'infection diminue au fur et à mesure que l'enfant avance en âge traduisant l'apparition progressive d'une éventuelle immunité. L'environnement ne semble pas avoir un rôle moins important dans la transmission de Campylobacter que dans les situations rapportées dans les autres études menées dans les PED. Le taux élevé d'infection asymptomatique dans notre étude pourrait être rattaché à l'exposition régulière même à faible dose aux mêmes types de Campylobacter entretenant l'immunité protectrice (208). Nos résultats suggèrent que l'infection est souvent pathogène chez les plus jeunes et qu'une absence de maturité de système immunitaire a été observée, ce qui fait que les enfants ont une protection moins durable contre un second épisode d'infection à Campylobacter. Le rôle probable de l'immunité maternelle a été discuté vu que ces jeunes enfants ne font leur 1ère infection qu'après le 1er semestre de vie, le même résultat a été observé ailleurs (210) par contre l'âge d'acquisition d'une bonne immunité reste encore floue.

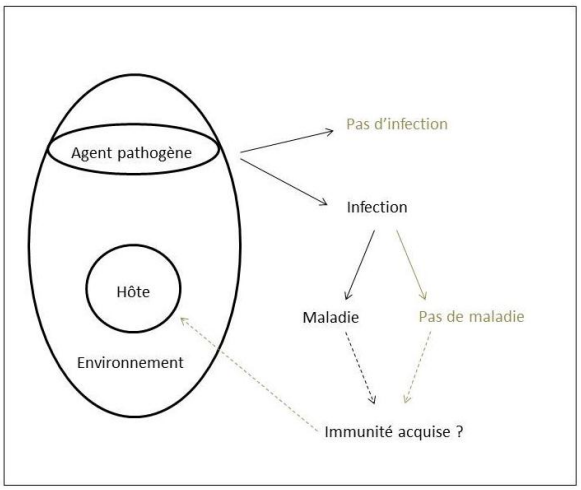


Figure 26. Représentation schématique des interactions entre l'agent pathogène et l'hôte au cours d'une infection à Campylobacter. (220)

En conclusion, « *les humains sont soumis à plusieurs types de Campylobacters, seuls quelques-uns développent une infection, parmi les personnes infectées les unes peuvent développer des symptômes diarrhéiques, d'autres non. Cependant dans quelle mesure, une*

infection peut entrainer l'apparition d'une immunité protectrice, cela reste encore inconnue » (220). Plusieurs facteurs sont impliqués dans le développement de symptômes ou de l'infection : la virulence bactérienne, les facteurs liés à la susceptibilité de l'hôte et aussi l'exposition environnementale. Chacun de ces éléments doit donc être pris en compte pour les études sur ces bactéries.

Dans le domaine de la recherche, il paraît important de développer dans les PED des outils diagnostics qui permettent de mieux mesurer l'infection dans la population mais aussi la contamination dans l'environnement. Des progrès restent à faire en terme de connaissance sur ce pathogène et sa pathogénicité avant d'envisager l'élaboration d'un vaccin pour lequel il faudra tenir compte de l'épidémiologie particulière de l'infection dans les PED pour apporter une protection aux enfants les plus jeunes.

Dans le domaine de la santé publique, les autorités doivent s'intéresser à la fois aux groupes sensibles que sont les enfants dans les PED et à leur environnement de vie qui reste la plus importante source de contamination. En l'absence de vaccin, il s'agit donc de dresser des mesures barrières pour protéger les enfants de l'infection. Vis-à-vis des risques liés aux animaux, qu'il s'agissent des volailles ou des animaux d'élevage souvent gardés proche du foyer quand ce n'est pas dans le foyer , il apparait nécessaire de développer de programmes d'information des populations pour diminuer le vagabondage des volailles et favoriser la parcage du bétail dans des zones non contigües des zones d'habitation. Vis-à-vis du risque lié à la consommation des eaux de boisson, il est nécessaire là encore de favoriser les habitudes de traitement des eaux de boissons. Pour le risque de contamination interhumaine, on ne saura rappeler les règles élémentaires d'hygiène que sont le lavage des mains et aussi l'utilisation des latrines.

CONCLUSION GENERALE

Travailler sur les maladies diarrhéiques dans les pays en développement (PED) n'est pas chose aisée. En effet, il existe peu d'information de qualité et exhaustive du fait d'un réel manque de capacités en biologie clinique dans les zones rurales des pays. Le plus souvent seules les populations des capitales peuvent avoir accès à un diagnostic biologique quand elles ne sont pas limitées par l'accessibilité financière de ces analyses.

Alors un vrai défi se pose à nous pour essayer de répondre à cette problématique dans un vaste pays comme Madagascar où plus de 80% de la population vit en zone rurale.

Les systèmes de surveillance de routine sont peu informatifs car la qualité des données collectées est discutable alors s'orienter vers une surveillance syndromique sur des sites sentinelles paraît être un bon moyen pour contourner ce problème. Il est clair cependant que ces systèmes ne permettent pas d'approcher l'étiologie des diarrhées, ils permettent juste de décrire des tendances spatio-temporelles et d'identifier des zones et des périodes où la pathologie entérique représente une part plus ou moins importante de l'activité de consultation. En l'absence de tests de diagnostic rapide comme il en existe pour des maladies fébriles comme le paludisme ou la grippe il est illusoire de se baser uniquement sur les systèmes de surveillance sentinelle et encore plus de routine pour pouvoir approcher au mieux la pathologie entérique. Les études hospitalières présentent également un biais de recrutement du fait de leur double problème d'accessibilité à la fois géographique et financière dans les PED. Pour compléter l'information en provenance des sites sentinelles il faut en l'absence de laboratoire encore se contenter de mesures transversales sur les périodes les plus à risque afin d'identifier les principaux agents pathogènes responsables des diarrhées et pouvoir ainsi orienter les traitements probabilistes. L'étude menée en 2008- 2009 à Madagascar, qui a ses limites liées à sa méthodologie, a cependant montré l'importance de l'infection par Campylobacter aussi bien chez les enfants diarrhéiques que chez les non diarrhéiques.

De nombreuses questions restent en suspens vis-à-vis de ce pathogène et pour commencer sa pathogénicité qui n'a pas été mis en évidence dans notre étude transversale. L'épidémiologie de cette infection est également différente dans les PED et dans les pays industrialisés. Il était donc important d'essayer de mieux documenter cette infection au sein d'une population reconnue comme potentiellement plus exposée. Le choix s'est donc porté sur la région de Moramanga qui bénéficiait en plus d'un projet d'étude sur les diarrhées infantiles auquel se rattachait un appui à l'hôpital de district par la construction d'un service de pédiatre et par le

renforcement des capacités de son laboratoire de biologie clinique. Dans mon étude, l'incidence des diarrhées chez les enfants en milieu communautaire a été plus faible que celle estimée pour les PED. Est-ce le résultat du programme PCIMEC (Prise en Charge Intégrée des Maladies de l'Enfant en milieu Communautaire) par les agents de santé communautaire ? La question demeure.

En termes de campylobactériose, j'ai pu cependant retrouver le particularisme de l'infection dans les PED avec un risque plus important chez les groupes d'âge de 6 à 12 mois et de 12 à 18 mois. Les sources potentielles de contamination sont nombreuses dans l'environnement proche de ces enfants et nécessitent de mener des études environnementales plus détaillées afin de mieux caractériser ce risque.

Au stade des connaissances acquises, les recommandations en matière de santé publique nous orientent vers des propositions de mesures barrières vis-à-vis des animaux et de renforcement des mesures d'hygiène au niveau des foyers.

Les études de cohorte sur les Campylobactérioses ont leurs limites en lien avec les contingences éthiques. La prise en charge des cas diminue de facto le portage et le risque de transmission interhumaine.

Les stratégies vaccinales futures devront également prendre en compte pour les PED la nécessité d'une vaccination des plus jeunes et probablement la nécessité de rappels vaccinaux du fait de capacités immunitaires moindres dans ces groupes d'âge qui se traduisent par des délais de réinfection plus courts que chez les enfants plus âgés.

Les perspectives de travail sur cette thématique devront porter sur :

Le rôle des co-infections et notamment les parasitoses intestinales sur l'infection à Campylobacter. Ce type d'étude nécessite des moyens financiers importants pour permettre de couvrir le large champ de pathogènes retrouvés dans la sphère digestive.

Le risque environnemental afin de mieux le caractériser et identifier les principales sources de contamination dont certaines sont probablement encore méconnues en zone rurale.

Les facteurs en lien avec l'hôte pour identifier des caractéristiques génétiques et l'immunité en lien avec les infections à partir d'une étude de cohorte dynamique de nouveaux nés dans une zone où la prévalence de la campylobactériose est importante et le risque environnemental étudié en amont.

REFERENCES

Références

1. Stenseth NC, Atshabar BB, Begon M, Belmain SR, Bertherat E, Carniel E, et al. Plague: past, present, and future. PLoS Med. 2008 Jan 15;5(1):e3.
2. WHO. Zoonotic infections. Plague. 2012 [cited 2012 07/04]; Available from: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/zoonotic/en/index3.html
3. Nelson KE, Williams CM. Early history of infectious disease. In: Nelson KE, Williams CM, editors. Infectious disease in epidemiologyTheory and Practice
USA: Jones and Bartlett Publishers; 2007. p. 1207
4. Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK. Cholera. Lancet. 2004 Jan 17;363(9404):223-33.
5. Piarroux R. Le choléra : épidémiologie et transmission.Expérience tirée de plusieurs interventions humanitaires réalisées en Afrique, dans l'Océan Indien et en Amérique Centrale. Bull Soc Pathol Exot. 2002;95(5):345-50.
6. Duval P, Champetier de Ribes G, Ranjalahy J, Quilici ML, Fournier JM. Cholera in Madagascar. Lancet. 1999 Jun 12;353(9169):2068.
7. Griffith DC, Kelly-Hope LA, Miller MA. Review of reported cholera outbreaks worldwide, 1995-2005. Am J Trop Med Hyg. 2006 Nov;75(5):973-7.
8. US Department of Helath and Human Services. Understanding malaria. Fighting an ancient scourge. 2007 [cited 2012 07/01]; Available from: http:// www.niaid.nih.gov
9. Hays J. Malaria, Malaria history and the malaria parasite and life-cycle. 2011 [cited 2012 07/03]; Available from: http://factsanddetails.com/world.php?itemid=2145&catid=57&subcatid=381
10. Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. J Infect Dis. 2007 Apr 1;195(7):1018-28.
11. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. N Engl J Med. 2012 Feb 2;366(5):454-61.
12. Koch R. An Address on Cholera and its Bacillus. Br Med J. 1884 Sep 6;2(1236):453-9.
13. CDC. HIV Surveillance United States 1981-2008. MMWR. 2011;60(21):689-93.
14. WHO. The global burden of disease: 2004 update: WHO; 2008.
15. Boutayeb A. The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2006 Mar;100(3):191-9.
16. Maher D, Ford N, Unwin N. Priorities for developing countries in the global response to non-communicable diseases. Global Health. 2012 Jun 11;8(1):14.
17. UNICEF, UNDP, Bank W, WHO. Globalization and infectious diseases : a review of the linkages. TDR/STR/SEB/ST/04.2 .Special topics n 3; 2004.
18. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet. 2006 May 27;367(9524):1747-57.
19. Walker N, Schwartlander B, Bryce J. Meeting international goals in child survival and HIV/AIDS. Lancet. 2002 Jul 27;360(9329):284-9.
20. Mathers CD, Bernard C, Iburg KM, Inoue M, Fat DM, Shibuya K, et al. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Geneva: World Health Organization; 2003.
21. WHO. Global defence against the infectious diseases threat. Geneva: WHO; 2003.
22. Prüss-Üstün A, Corvalán C. Preventing disease through healthy environments.Towards an estimate of the environmental burden of disease. France; 2006.

23. Frerichs RR, Keim PS, Barrais R, Piarroux R. Nepalese origin of cholera epidemic in Haiti. Clin Microbiol Infect. 2012 Jun;18(6):E158-63.
24. WHO. Cholera 2010. Weekly Epidemiological Record. 2010;31(86):325-40.
25. Ruxin J, Paluzzi JE, Wilson PA, Tozan Y, Kruk M, Teklehaimanot A. Emerging consensus in HIV/AIDS, malaria, tuberculosis, and access to essential medicines. Lancet. 2005 Feb 12-18;365(9459):618-21.
26. Bartram J, Lewis K, Lenton R, Wright A. Focusing on improved water and sanitation for health. Lancet. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):810-2.
27. RBM. Le paludisme en Afrique. 2012 [cited 2012 07/03]; Available from: http://www.rbm.who.int/cmc_upload/0/000/015/370/RBMInfosheet_3fr.htm
28. WHO. World malaria report 2010. 2010 [cited 2012 07/09]; Available from: http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/malaria2010_summary_keypoints_en.pdf
29. ONUSIDA. Report on the global AIDS epidemic ONUSIDA; 2010.
30. UN. The impact of AIDS. 2004 [cited 2012 11/08]; Available from: http://www.un.org/esa/population/publications/AIDSimpact/1CoverNotePrefaceContents.pdf
31. Raviglione MC, Snider DE, Jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. Jama. 1995 Jan 18;273(3):220-6.
32. Boulahbal F, Chaulet P. Tuberculosis in Africa: epidemiology and control measures. Med Trop (Mars). 2004;64(3):224-8.
33. WHO. Today's challenges. Annual report. Geneva: World Health Organization; 2003.
34. WHO. Country profile of environmental burden of disease. Madagascar 2009 [cited 2012 11/08]; Available from: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/national/countryprofile/madagascar.pdf
35. Chanteau S, Ratsifasoamanana L, Rasoamanana B, Rahalison L, Randriambelosoa J, Roux J, et al. Plague, a reemerging disease in Madagascar. Emerg Infect Dis. 1998 Jan-Mar;4(1):101-4.
36. Andrianarisoa AC, Rakotoson J, Randretsa M, Rakotondravelo S, Rakotoarimanana RD, Rakotomizao J, et al. Madagascar: public health situation on the "Big Island" at the beginning of the 21st century. Med Trop (Mars). 2007 Feb;67(1):19-29.
37. Chanteau S, Rahalison L, Duplantier JM, Rasoamanana B, Ratsitorahina M, Dromigny JA, et al. Update on plague in Madagascar. Med Trop (Mars). 1998;58(2 Suppl):25-31.
38. Rasolofonirina N. Historique de la grippe à Madagascar. Arch Inst Pasteur de Madagascar. 2003;69(1&2):6-11.
39. Soares J, Ratsitorahina M, Rakoto Andrianarivelo M, Robinson R, Rousset D, Rasoazanamiarana L, et al. Epidémies d'infections respiratoires aiguës à Madagascar en 2002 :de l'alerte à la confirmation. Arch Inst Pasteur de Madagascar. 2003;69(1&2):12-9.
40. Rajatonirina S, Heraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Rajaona YR, et al. The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar described by a sentinel surveillance network. PLoS One. 2012;7(5):e37067.
41. Randrianasolo L, Raoelina Y, Ratsitorahina M, Ravolomanana L, Andriamandimby S, Heraud JM, et al. Sentinel surveillance system for early outbreak detection in Madagascar. BMC Public Health. 2010;10:31.
42. Ravaoarimalala C, Andriamahenina R, Ravelojaona B, Rabeson D, Andriamiadana J, May JF, et al. Aids in Madagascar. II. Intervention policy for maintaining low HIV infection prevalence. Bull Soc Pathol Exot. 1998;91(1):71-3.

43. Andriamahenina R, Ravelojaona B, Rarivoharilala E, Ravaoarimalala C, Andriamiadana J, Andriamahefazafy B, et al. AIDS in Madagascar. I. Epidemiology, projections, socioeconomic impact, interventions. Bull Soc Pathol Exot. 1998;91(1):68-70.
44. Ravaoalimalala VA, Ravoniarinambinina P, Ravaoarimalala M, Boisier P, Roux J. Connaissances actuelles de l'épidémiologie de la schistosomose intestinale à S c h i s t o s o m a m a n s o n i dans les régions suburbaines d'Antananarivo, risque d'extension. Arch Inst Pasteur de Madagascar. 1995;62:128-31.
45. Ravaoalimalala V, Ramaniraka V, Rabarijaona L, Ravoniarimbinina P, Migliani R. Situation épidémiologique actuelle des bilharzioses dans la plaine d'Antananarivo. Arch Inst Pasteur de Madagascar. 2002;68(1&2):63-7.
46. Auregan G, Rakotondramarina D, Razafinimanana J, Ramarokoto H, Ratsirahonana O, Ralamboson M. The National Tuberculosis Control Program in Madagascar. Arch Inst Pasteur Madagascar. 1995;62(1):4-12.
47. Rakotonirina EJ, Mahadimby JY, Ravaoarisoa L, Rakotomanga JD, Macq J. Results of tuberculosis control programs in Madagascar from 1996 to 2004. Med Trop (Mars). 2009 Oct;69(5):493-5.
48. Ramarokoto H, Ratsirahonana O, Soares JL, Ravaosolo J, Ravololonandriana P, Rakotoarisaonina A, et al. First national survey of Mycobacterium tuberculosis drug resistance, Madagascar, 2005-2006. Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Jun;14(6):745-50.
49. Raharimanga V, Carod JF, Ramarokoto CE, Chretien JB, Rakotomanana F, Talarmin A, et al. Age-specific seroprevalence of hepatitis A in Antananarivo (Madagascar). BMC Infect Dis. 2008;8:78.
50. Morvan JM, Boisier P, Andrianimanana D, Razainirina J, Rakoto-Andrianarivelo M, Roux JF. Serological markers for hepatitis A, B and C in Madagascar. First investigation in a rural area. Bull Soc Pathol Exot. 1994;87(3):138-42.
51. Zeller H, Rabarijaona L, Rakoto-Andrianarivelo M, Boisier P. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of Madagascar. Bull Soc Pathol Exot. 1997;90(1):3-5.
52. Ramarokoto CE, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Raharimanga V, Razafindratsimandresy R, Randremanana R, et al. Seroprevalence of hepatitis C and associated risk factors in urban areas of Antananarivo, Madagascar. BMC Infect Dis. 2008;8:25.
53. WHO. A propos des systèmes de santé. 2012 [cited 2012 07/21]; Available from: http://www.who.int/healthsystems/about/fr/
54. Developpement E. Systèmes de santé des pays du Sud - Outils d'analyse. 2011 [cited 2012 07/21]; Available from: http://www.etudiantsetdeveloppement.org/article/systemes-de-sante-des-pays-du-sud-outils-d-analyse
55. OMS. Rapport sur la santé dans le monde 2000: pour un système de santé plus performant; 2012.
56. Declich S, Carter A. Public health surveillance: historical origins, methods and evaluation Bull World Health Organ. 1994;72(2):285-304.
57. Lukwago L, Nanyunja M, Ndayimirije N, Wamala J, Malimbo M, Mbabazi W, et al. The implementation of Integrated Disease Surveillance and Response in Uganda: a review of progress and challenges between 2001 and 2007. Health Policy Plan. 2012 Jun 4.
58. Rumisha SF, Mboera LE, Senkoro KP, Gueye D, Mmbuji PK. Monitoring and evaluation of integrated disease surveillance and response in selected districts in Tanzania. Tanzan Health Res Bull. 2007 Jan;9(1):1-11.

59. Chretien JP, Burkom HS, Sedyaningsih ER, Larasati RP, Lescano AG, Mundaca CC, et al. Syndromic surveillance: adapting innovations to developing settings. PLoS Med. 2008 Mar 25;5(3):e72.
60. May L, Chretien JP, Pavlin JA. Beyond traditional surveillance: applying syndromic surveillance to developing settings--opportunities and challenges. BMC Public Health. 2009;9:242.
61. Wu TS, Shih FY, Yen MY, Wu JS, Lu SW, Chang KC, et al. Establishing a nationwide emergency department-based syndromic surveillance system for better public health responses in Taiwan. BMC Public Health. 2008;8:18.
62. Teklehaimanot HD, Schwatrz J, Teklehaimanot A, Lipsitch M. Alert threshold algorithms and malaria epidemic detection. Emerg Infect Dis. 2004 Jul;10(7):1220-6.
63. Cox J, Abeku T, Beard J, Turyeimuka J, Tumwesigye E, Okia M, et al. Detecting epidemic malaria, Uganda. Emerg Infect Dis. 2007 May;13(5):779-80.
64. Abeku TA, Hay SI, Ochola S, Langi P, Beard B, de Vlas SJ, et al. Malaria epidemic early warning and detection in African highlands. Trends Parasitol. 2004 Sep;20(9):400-5.
65. Meynard JB, Ardillon V, Dussart P, Chaud P, Rosine J, Durquety E, et al. Implementation of a new syndromic surveillance system in April 2006 in French Guiana. Advances in Disease Surveillance. 2007;2:159.
66. Steffen C, Debellut F, Gessner BD, Kasolo FC, Yahaya AA, Ayebazibwe N, et al. Improving influenza surveillance in sub-Saharan Africa. Bulletin of the World Health Organization 2012;90:301-5.
67. Sankoh O, Byass P. The INDEPTH Network: filling vital gaps in global epidemiology. Int J Epidemiol. 2012 Jun;41(3):579-88.
68. OMS. Déclaration d'Alma-Ata. 1978 [cited 2012 07/21]; Available from: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file
69. UNICEF. L'initiative de Bamako 1999 [cited 2012 07/21]; Available from: http://www. unicef.og/french/sowc08docs/sowc08_panel_2_5_fr.pdf
70. Audibert M, Mathonnat J, de Roodenbeke E. Financing healthcare in low-income countries: recurring questions, new challenges. Med Trop (Mars). 2004;64(6):552-60.
71. Segall M. District health systems in a neoliberal world: a review of five key policy areas. Int J Health Plann Manage. 2003 Oct-Dec;18 Suppl 1:S5-26.
72. Knippenberg R, Soucat A, Oyegbite K, Sene M, Bround D, Pangu K, et al. Sustainability of primary health care including expanded program of immunizations in Bamako Initiative programs in West Africa: an assessment of 5 years' field experience in Benin and Guinea. Int J Health Plann Manage. 1997 Jun;12 Suppl 1:S9-28.
73. Waddington C, Enyimayew K. A price to pay,part 2: the impact of user charges in the Volta region of Ghana. Int J Health Plann Mgmt. 1990;5:287-312.
74. Mbugua J, Bloom G, Segall M. Impact of user charges on vulnerable groups:the case of Kibwezi in rural Kenya. Soc Sci Med. 1995;41(829-835).
75. OXFAM. Health Insurance in low-income countries; 2008.
76. Population Reference Bureau. 2007 World Population Data Sheet. 2007 [cited 2012 07/21]; Available from: http://www.prb.org/Publications/Datasheets/2007/2007WorldPopulationDataSheet.aspx
77. WHO. Maternal mortality, Fact sheet n 348. 2012 [cited 2012 11/08]; Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/index.html
78. Reerink I, Sauerborn R. Quality of primary health care in developing countries: recent experiences and future directions. Int J for Quality in Health Care. 1996;8(2):131-9.
79. Chudi I. Healthcare problems in developing country. Med Pract Rev. 2010;1(1):9-11.

80. Peters DH, Garg A, Bloom G, Walker DG, Brieger WR, Rahman MH. Poverty and access to health care in developing countries. Ann N Y Acad Sci. 2008;1136:161-71.
81. Akin JS, Hutchinson P. Health-care facility choice and the phenomenon of bypassing. Health Policy Plan. 1999 Jun;14(2):135-51.
82. WHO. Stratégie de coopération. Un aperçu. 2012 [cited 2012 07/31]; Available from: http://www.who.int/countries/mdg/fr/index.html
83. INSTAT, Macro I. Enquête démographique et de santé Madagascar 2008-2009. Antananarivo: INSTAT et ICF Macro; 2010.
84. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ. 2003;81(3):197-204.
85. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. Bull World Health Organ. 1982;60(4):605-13.
86. Bern C, Martines J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. Bull World Health Organ. 1992;70(6):705-14.
87. Podewils LJ, Mintz ED, Nataro JP, Parashar UD. Acute, infectious diarrhea among children in developing countries. Semin Pediatr Infect Dis. 2004 Jul;15(3):155-68.
88. O'Ryan M, Prado V, Pickering LK. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. Semin Pediatr Infect Dis. 2005 Apr;16(2):125-36.
89. Medeiros MI, Neme SN, da Silva P, Capuano DM, Errera MC, Fernandes SA, et al. Etiology of acute diarrhea among children in Ribeirao Preto-SP, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2001 Jan-Feb;43(1):21-4.
90. Ochoa TJ, Ecker L, Barletta F, Mispireta ML, Gil AI, Contreras C, et al. Age-related susceptibility to infection with diarrheagenic Escherichia coli among infants from Periurban areas in Lima, Peru. Clin Infect Dis. 2009 Dec 1;49(11):1694-702.
91. Mandomando I, Sigauque B, Valles X, Espasa M, Sanz S, Sacarlal J, et al. Epidemiology and clinical presentation of shigellosis in children less than five years of age in rural Mozambique. Pediatr Infect Dis J. 2007 Nov;26(11):1059-61.
92. Vargas M, Gascon J, Casals C, Schellenberg D, Urassa H, Kahigwa E, et al. Etiology of diarrhea in children less than five years of age in Ifakara, Tanzania. Am J Trop Med Hyg. 2004 May;70(5):536-9.
93. Torres ME, Pirez MC, Schelotto F, Varela G, Parodi V, Allende F, et al. Etiology of children's diarrhea in Montevideo, Uruguay: associated pathogens and unusual isolates. J Clin Microbiol. 2001 Jun;39(6):2134-9.
94. Farthing MJ. Diarrhoea: a significant worldwide problem. Int J Antimicrob Agents. 2000 Feb;14(1):65-9.
95. Cheng A, McDonald J, Thielman N. Infectious diarrhea in developed and developing countries. J Clin Gastroenterol. 2005;39(9):757-73.
96. Cunliffe NA, Kilgore PE, Bresee JS, Steele AD, Luo N, Hart CA, et al. Epidemiology of rotavirus diarrhoea in Africa: a review to assess the need for rotavirus immunization. Bull World Health Organ. 1998;76(5):525-37.
97. Naghipour M, Nakagomi T, Nakagomi O. Issues with reducing the rotavirus-associated mortality by vaccination in developing countries. Vaccine. 2008 Jun 19;26(26):3236-41.
98. Farthing M. Giardia lamblia. New-York: Raven Press Ltd; 1995.
99. Yason JA, Rivera WL. Genotyping of Giardia duodenalis isolates among residents of slum area in Manila, Philippines. Parasitol Res. 2007 Aug;101(3):681-7.

100. WHO. Water, sanitation and hygiene links to health. 2004 [cited 2012 10/24]; Available from: http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/facts2004/en/
101. WHO. Global Water Supply and Sanitation Assessment 2000 Report: WHO; 2000.
102. Munos MK, Walker CL, Black RE. The effect of rotavirus vaccine on diarrhoea mortality. Int J Epidemiol. 2010 Apr;39 Suppl 1:i56-62.
103. Levine MM. Immunogenicity and efficacy of oral vaccines in developing countries: lessons from a live cholera vaccine. BMC Biol. 2010;8:129.
104. Ravaoarinoro M, Rafalimanana C, Coulanges P. Viral etiology of diarrheal diseases in Madagascan children. Arch Inst Pasteur Madagascar. 1986;52(1):123-30.
105. Cassel-Beraud AM, Morvan J, Rakotoarimanana DR, Razanamparany M, Candito D, Ravaomanarivo AM, et al. Infantile diarrheal diseases in Madagascar: bacterial, parasitologic and viral study. Arch Inst Pasteur Madagascar. 1990;57(1):223-54.
106. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. Lancet. 2004 Feb 21;363(9409):641-53.
107. Viswanathan VK, Hodges K, Hecht G. Enteric infection meets intestinal function: how bacterial pathogens cause diarrhoea. Nat Rev Microbiol. 2009 Feb;7(2):110-9.
108. Albert MJ, Faruque AS, Faruque SM, Sack RB, Mahalanabis D. Case-control study of enteropathogens associated with childhood diarrhea in Dhaka, Bangladesh. J Clin Microbiol. 1999 Nov;37(11):3458-64.
109. Mikhail IA, Fox E, Haberberger RL, Jr., Ahmed MH, Abbatte EA. Epidemiology of bacterial pathogens associated with infectious diarrhea in Djibouti. J Clin Microbiol. 1990 May;28(5):956-61.
110. Adkins HJ, Escamilla J, Santiago LT, Ranoa C, Echeverria P, Cross JH. Two-year survey of etiologic agents of diarrheal disease at San Lazaro Hospital, Manila, Republic of the Philippines. J Clin Microbiol. 1987 Jul;25(7):1143-7.
111. Reither K, Ignatius R, Weitzel T, Seidu-Korkor A, Anyidoho L, Saad E, et al. Acute childhood diarrhoea in northern Ghana: epidemiological, clinical and microbiological characteristics. BMC Infect Dis. 2007;7:104.
112. Germani Y, Morillon M, Begaud E, Dubourdieu H, Costa R, Thevenon J. Two-year study of endemic enteric pathogens associated with acute diarrhea in New Caledonia. J Clin Microbiol. 1994 Jun;32(6):1532-6.
113. Sanou I, Kam KL, Tougouma A, Sangare L, Nikiema JHP, Koueta F, et al. Diarrhees aigues de l'enfant:aspects epidémiologiques,cliniques et évolutifs en milieu hospitalier pédiatrique à Ouagadougou. Medecine d'Afrique Noire. 1999;46(1):21-6.
114. Youssef M, Shurman A, Bougnoux M, Rawashdeh M, Bretagne S, Strockbine N. Bacterial, viral and parasitic enteric pathogens associated with acute diarrhea in hospitalized children from northern Jordan. FEMS Immunol Med Microbiol. 2000 Jul;28(3):257-63.
115. Huilan S, Zhen LG, Mathan MM, Mathew MM, Olarte J, Espejo R, et al. Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicentre study in five countries. Bull World Health Organ. 1991;69(5):549-55.
116. Guerrant RL, Oria RB, Moore SR, Oria MO, Lima AA. Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. Nutr Rev. 2008 Sep;66(9):487-505.
117. Coker AO, Isokpehi RD, Thomas BN, Amisu KO, Obi CL. Human campylobacteriosis in developing countries. Emerg Infect Dis. 2002 Mar;8(3):237-44.
118. Bauer E, Williams BA, Smidt H, Verstegen MW, Mosenthin R. Influence of the gastrointestinal microbiota on development of the immune system in young animals. Curr Issues Intest Microbiol. 2006 Sep;7(2):35-51.

119. Janssen R, Krogfelt KA, Cawthraw SA, van Pelt W, Wagenaar JA, Owen RJ. Host-pathogen interactions in Campylobacter infections: the host perspective. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul;21(3):505-18.
120. Doorduyn Y, Van Den Brandhof WE, Van Duynhoven YT, Breukink BJ, Wagenaar JA, Van Pelt W. Risk factors for indigenous Campylobacter jejuni and Campylobacter coli infections in The Netherlands: a case-control study. Epidemiol Infect. 2010 Oct;138(10):1391-404.
121. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. Bmj. 1996 Feb 17;312(7028):414-5.
122. Stanley SL, Jr. Amoebiasis. Lancet. 2003 Mar 22;361(9362):1025-34.
123. Hall A, Hewitt G, Tuffrey V, de Silva N. A review and meta-analysis of the impact of intestinal worms on child growth and nutrition. Matern Child Nutr. 2008 Apr;4 Suppl 1:118-236.
124. Kotloff KL. Bacterial diarrheal pathogens. Adv Pediatr Infect Dis. 1999;14:219-67.
125. Ryan ET, Calderwood SB. Cholera vaccines. Clin Infect Dis. 2000 Aug;31(2):561-5.
126. Cash RA, Music SI, Libonati JP, Craig JP, Pierce NF, Hornick RB. Response of man to infection with Vibrio cholerae. II. Protection from illness afforded by previous disease and vaccine. J Infect Dis. 1974 Oct;130(4):325-33.
127. Rodrigues A, de Carvalho M, Monteiro S, Mikkelsen CS, Aaby P, Molbak K, et al. Hospital surveillance of rotavirus infection and nosocomial transmission of rotavirus disease among children in Guinea-Bissau. Pediatr Infect Dis J. 2007 Mar;26(3):233-7.
128. Nwachuku N, Gerba CP. Health risks of enteric viral infections in children. Rev Environ Contam Toxicol. 2006;186:1-56.
129. Niyogi SK. Shigellosis. J Microbiol. 2005 Apr;43(2):133-43.
130. Ali M, Emch M, Yunus M, Sack RB. Are the environmental niches of Vibrio cholerae O139 different from those of Vibrio cholerae O1 El Tor? Int J Infect Dis. 2001;5(4):214-9.
131. Alam M, Hasan NA, Sadique A, Bhuiyan NA, Ahmed KU, Nusrin S, et al. Seasonal cholera caused by Vibrio cholerae serogroups O1 and O139 in the coastal aquatic environment of Bangladesh. Appl Environ Microbiol. 2006 Jun;72(6):4096-104.
132. Reidl J, Klose KE. Vibrio cholerae and cholera: out of the water and into the host. FEMS Microbiol Rev. 2002 Jun;26(2):125-39.
133. Cabral JP. Water microbiology. Bacterial pathogens and water. Int J Environ Res Public Health. 2010 Oct;7(10):3657-703.
134. Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E. The genus Salmonella. In the Prokaryotes : an evolving electronic resource for the microbiological community. New-York; 2003.
135. Kernbaum S. Elements de pathologie infectieuse. Paris: SIMEP/SPECIA; 1996.
136. Ansari SA, Springthorpe VS, Sattar SA. Survival and vehicular spread of human rotaviruses: possible relation to seasonality of outbreaks. Rev Infect Dis. 1991 May-Jun;13(3):448-61.
137. Bishop RF. Natural history of human rotavirus infection. Arch Virol Suppl. 1996;12:119-28.
138. Phillips G, Lopman B, Rodrigues LC, Tam CC. Asymptomatic rotavirus infections in England: prevalence, characteristics, and risk factors. Am J Epidemiol. 2010 May 1;171(9):1023-30.
139. Cama RI, Parashar UD, Taylor DN, Hickey T, Figueroa D, Ortega YR, et al. Enteropathogens and other factors associated with severe disease in children with acute watery diarrhea in Lima, Peru. J Infect Dis. 1999 May;179(5):1139-44.

140. Sutmoller F, Azeredo RS, Lacerda MD, Barth OM, Pereira HG, Hoffer E, et al. An outbreak of gastroenteritis caused by both rotavirus and Shigella sonnei in a private school in Rio de Janeiro. J Hyg (Lond). 1982 Apr;88(2):285-93.
141. Feng Y, Xiao L. Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. Clin Microbiol Rev. 2011 Jan;24(1):110-40.
142. Cooke M. Causes and management of diarrhoea in children in a clinical setting. S Afr J Clin Nutr. 2010;23(1 Supplement):S42-S6.
143. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MTA. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. International Journal of Epidemiology. 1997;26(1):224-7.
144. Ferrer SR, Strina A, Jesus SR, Ribeiro HC, Cairncross S, Rodrigues LC, et al. A hierarchical model for studying risk factors for childhood diarrhoea: a case-control study in a middle-income country. Int J Epidemiol. 2008 Aug;37(4):805-15.
145. Genser B, Strina A, Teles CA, Prado MS, Barreto ML. Risk factors for childhood diarrhea incidence:dynamic analysis of a longitudinal study. Epidemiology. 2006;17(6):658-67.
146. Boadi KO, Kuitunen M. Environmental and health impacts of household solid waste handling and disposal practices in third world cities: the case of the Accra Metropolitan Area, Ghana. J Environ Health. 2005 Nov;68(4):32-6.
147. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, et al. Global trends in emerging infectious diseases. Nature. 2008 Feb 21;451(7181):990-3.
148. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, et al. Foodborne illness acquired in the United States--major pathogens. Emerg Infect Dis. 2011 Jan;17(1):7-15.
149. Lehours P, Aladjidi N, Sarlangue J, Megraud F. Campylobacter infections in children. Arch Pediatr. 2012 Jun;19(6):629-34.
150. Molbak K, H J, L I, P A. Risk factors for diarrhoeal disease incidence in early childhood: a community cohort study from Guinea-Bissau. Am J Epidemiol 1997;146:273-82.
151. Melo MC, Taddei JA, Diniz-Santos DR, Vieira C, Carneiro NB, Melo RF, et al. Incidence of diarrhea in children living in urban slums in Salvador, Brazil. Braz J Infect Dis. 2008 Feb;12(1):89-93.
152. Newburg DS. Innate immunity and human milk. J Nutr. 2005 May;135(5):1308-12.
153. Golding J, Emmett PM, Rogers IS. Gastroenteritis, diarrhoea and breast feeding. Early Hum Dev. 1997 Oct 29;49 Suppl:S83-103.
154. Muller O, Krawinkel M. Malnutrition and health in developing countries. Cmaj. 2005 Aug 2;173(3):279-86.
155. Black RE, Brown KH, Becker S. Malnutrition is a determining factor in diarrheal duration, but not incidence, among young children in a longitudinal study in rural Bangladesh. Am J Clin Nutr. 1984 Jan;39(1):87-94.
156. Bairagi R, Chowdhury MK, Kim YJ, Curlin GT, Gray RH. The association between malnutrition and diarrhoea in rural Bangladesh. Int J Epidemiol. 1987 Sep;16(3):477-81.
157. Assis AM, Barreto ML, Santos LM, Fiaccone R, da Silva Gomes GS. Growth faltering in childhood related to diarrhea: a longitudinal community based study. Eur J Clin Nutr. 2005 Nov;59(11):1317-23.
158. Checkley W, Epstein LD, Gilman RH, Cabrera L, Black RE. Effects of acute diarrhea on linear growth in Peruvian children. Am J Epidemiol. 2003 Jan 15;157(2):166-75.
159. FAO. Les causes de la malnutrition. 2012 [cited 2012 10/23]; Available from: http://www.fao.org/docrep/004/W0073F/w0073f02.htm

160. Brown KH. Nutrition and infection,Prologue and Progress Since 1968. The Journal of Nutrition. 2003;133:328S-32S.
161. Grace D, Gilbert J, Randolph T, Kang'ethe E. The multiple burdens of zoonotic disease and an ecohealth approach to their assessment. Trop Anim Health Prod. 2012 Sep;44 Suppl 1:67-73.
162. Grados O, Bravo N, Black RE, Bultzer J. Paediatric campylobacter diarrhoea from household exposure to live chickens in Lima, Peru. Bulletin of the World Health Organization. 1988;66(3):369-74.
163. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, Cordova J, Taylor DN, Zimic M, et al. Campylobacter transmission in a Peruvian shantytown: a longitudinal study using strain typing of Campylobacter isolates from chickens and humans in household clusters. Journal of Infectious Diseases. 2002;187:260-9.
164. Buettner S, Wieland B, Staerk K, Regula G. Risk attribution of Campylobacter infection by age group using exposure modelling. Epidemiol Infect. 2010;138:1748-61.
165. Arsenault J, Michel P, Berke O, Ravel A, Gosselin P. Environmental characteristics associated with campylobacteriosis:accounting for the effect of age and season. Epidemiol Infect. 2011.
166. Puterflam J, Bouvarel I, Ragot O, Drouet M. Contamination des élévages de poulets de chair par Campylobacter: est-ce une fatalité? Sciences et Techniques Avicoles. 2005;53:12-19.
167. Horrocks SM, Anderson RC, Nisbet DJ, Ricke SC. Incidence and ecology of Campylobacter jejuni and coli in animals. Anaerobe. 2009;15:18-25.
168. Zrelli S, Baatout S, Ettriqui A, Messadi L. Contamination des carcasses de poulet par les Campylobacter thermotolérants. Volailles de Tunisie. 2003;28.
169. Manning G, Dowson CG, Bagnall MC, Ahmed IH, West M, Newell DG. Multilocus sequence typing for comparison of veterinary and human isolates of Campylobacter jejuni. Appl Environ Microbiol. 2003 Nov;69(11):6370-9.
170. Mdegela RH, Nonga HE, Ngowi HA, Kazwala RR. Prevalence of thermophilic campylobacter infections in humans, chickens and crows in Morogoro, Tanzania. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2006 Apr;53(3):116-21.
171. Sheppard SK, Dallas JF, Strachan NJ, MacRae M, McCarthy ND, Wilson DJ, et al. Campylobacter genotyping to determine the source of human infection. Clin Infect Dis. 2009 Apr 15;48(8):1072-8.
172. Mullner P, Spencer SE, Wilson DJ, Jones G, Noble AD, Midwinter AC, et al. Assigning the source of human campylobacteriosis in New Zealand: a comparative genetic and epidemiological approach. Infect Genet Evol. 2009 Dec;9(6):1311-9.
173. Lal A, Hales S, French N, Baker MG. Seasonality in human zoonotic enteric diseases: a systematic review. PLoS One. 2012;7(4):e31883.
174. Griffiths PL, Park RW. Campylobacters associated with human diarrhoeal disease. J Appl Bacteriol. 1990 Sep;69(3):281-301.
175. Semenza JC, Menne B. Climate change and infectious diseases in Europe. Lancet Infect Dis. 2009 Jun;9(6):365-75.
176. D'Souza RM, Becker NG, Hall G, Moodie KB. Does ambient temperature affect foodborne disease? Epidemiology. 2004 Jan;15(1):86-92.
177. Timothy EW. Risk of giardiasis from consumption of wilderness water in North America. International Journal of Infectious Diseases. 2000;4:100-3.

178. Atwill ER, Johnson EM, Pereira MG. Association of herd composition, stocking rate, and duration of calving season with fecal shedding of Cryptosporidium parvum oocysts in beef herds. J Am Vet Med Assoc. 1999 Dec 15;215(12):1833-8.
179. Pathela P, K HZ, Eliza R, Fazlul H, A SK, R SB. Diarrheal illness in a cohort of children 0-2 years of age in rural Bangladesh:I.Incidence and risk factors. Acta Paediatrica. 2006;95:430-7.
180. Workman SN, Sobers SJ, Mathison GE, Lavoie MC. Human Campylobacter associated enteritis on the Carribean island of Barbados. American Journal of Tropical Medicine and Hygien. 2006;74(4):623-7.
181. Senok AC, Botta GA. Campylobacter enteritis in the Arabian Gulf. J Infect Developing Countries. 2009;3(2):74-82.
182. Rao MR, Naficy AB, Savarino SJ, Abu-Elyazeed R, Wierzba TF, Peruski LF, et al. Pathogenicity and convalescent excretion of Campylobacter in rural egyptian children. American Journal of Epidemiology 2001;154(2):166-73.
183. Levy K, Hubbard AE, Eisenberg JN. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2009 Dec;38(6):1487-96.
184. Cornet A. Essai de cartographie bioclimatique à Madagascar. Notice explicative n°55: ORSTOM; 1974.
185. Najera J, Kouznetzsov R, Delacollette C. Malaria epidemics. Detection and control. Forecasting and prevention. Geneva: WHO; 1998.
186. Cullen RJ, Chitprarop U, Doberstyn B, Sombatwattanangkul K. An epidemiological early warning system for malaria control in northern Thailand. Bull World Health Organ. 1984;62:107-14.
187. Lewis R, Nathan N, Diarra L, Belanger F, Paquet C. Timely detection of meningococcal meningitis epidemics in Africa. Lancet. 2001 Jul 28;358(9278):287-93.
188. Leake JAD, Kone ML, Yada AA, Barry LF, Traore G, Ware A, et al. Early detection and response to meningococcal disease epidemics in sub-Saharan Africa: appraisal of theWHOstrategy. Bull World Health Organ. 2002;80(5):342-9.
189. Cowling BJ, Wong IO, Ho LM, Riley S, Leung GM. Methods for monitoring influenza surveillance data. Int J Epidemiol. 2006 Oct;35(5):1314-21.
190. Hashimoto S, Murakami Y, Taniguchi K, Nagai M. Detection of epidemics in their early stage through infectious disease surveillance. Int J Epidemiol. 2000 Oct;29(5):905-10.
191. Pelat C, Boelle PY, Cowling BJ, Carrat F, Flahault A, Ansart S, et al. Online detection and quantification of epidemics. BMC Med Inform Decis Mak. 2007;7:29.
192. Mandl KD, Overhage JM, Wagner MM, Lober WB, Sebastiani P, Mostashari F, et al. Implementing syndromic surveillance: a practical guide informed by the early experience. J Am Med Inform Assoc. 2004 Mar-Apr;11(2):141-50.
193. WHO. Integrated Management of the chilhood Ilness chart booklet. Geneva: WHO Press; 2008.
194. WHO. Implementing the new recommandations on the clinical management of diarrhoea: guidelines for policy makers and programme managers. Geneva: WHO press; 2006.
195. Muller D, Greune L, Heusipp G, Karch H, Fruth A, Tschape H, et al. Identification of unconventional intestinal pathogenic Escherichia coli isolates expressing intermediate virulence factor profiles by using a novel single-step multiplex PCR. Appl Environ Microbiol. 2007 May;73(10):3380-90.
196. Valentiner-Branth P, Steinsland H, Fischer TK, Perch M, Scheutz F, Dias F, et al. Cohort study of Guinean children: incidence, pathogenicity, conferred protection, and

attributable risk for enteropathogens during the first 2 years of life. J Clin Microbiol. 2003 Sep;41(9):4238-45.
197. Ketley JM. Pathogenesis of enteric infection by Campylobacter. Microbiology. 1997 Jan;143 (Pt 1):5-21.
198. Taylor DN. Campylobacter infections in developing countries. Campylobacter jejuni : Current Status and Future Trends. Washington DC; 1992.
199. Rahouma A, Klena JD, Krema Z, Abobker AA, Treesh K, Franka E, et al. Enteric pathogens associated with childhood diarrhea in Tripoli-Libya. Am J Trop Med Hyg. 2011 Jun;84(6):886-91.
200. Sdiri-Loulizi K, Gharbi-Khelifi H, de Rougemont A, Chouchane S, Sakly N, Ambert-Balay K, et al. Acute infantile gastroenteritis associated with human enteric viruses in Tunisia. J Clin Microbiol. 2008 Apr;46(4):1349-55.
201. Waggie Z, Hawkridge A, Hussey GD. Review of rotavirus studies in Africa: 1976-2006. J Infect Dis. 2010 Sep 1;202 Suppl:S23-33.
202. Esona MD, Armah GE, Steele AD. Molecular epidemiology of rotavirus infection in Western Cameroon. J Trop Pediatr. 2003 Jun;49(3):160-3.
203. Wolfaardt M, Taylor MB, Booysen HF, Engelbrecht L, Grabow WO, Jiang X. Incidence of human calicivirus and rotavirus infection in patients with gastroenteritis in South Africa. J Med Virol. 1997 Apr;51(4):290-6.
204. Cassel-Beraud AM, Song P, Rakotoarimanana DR, Razanamparany M, Candito D. Campylobacters thermophiles et autres agents entéropathogènes au cours des diarrhées infantiles.Bilan microbiologique sur deux années en milieu hospitalier à Tananarive (Madagascar). Med Mal Infect. 1992;22:848-54.
205. Randremanana R, Randrianirina F, Gousseff M, Dubois N, Razafindratsimandresy R, Hariniana ER, et al. Case-control study of the etiology of infant diarrheal disease in 14 districts in madagascar. PLoS One. 2012;7(9):e44533.
206. HPA. Méthodes Standards de la Health Protection Agency (UK) et de la Norme ISO 17995. 2005 [cited 2012 02/16]; Available from:
207. Onis. Md, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo E, Martines J, et al. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning,study design and methodology
Food and Nutrition Bulletin. 2004;25(1):S15-S26.
208. Havelaar AH, van Pelt W, Ang CW, Wagenaar JA, van Putten JP, Gross U, et al. Immunity to Campylobacter : its role in risk assessment and epidemiology. Criticals Reviews in Microbiology. 2009;35(1):1-22.
209. Georges-Courbot M-C, Beraud-Cassel A, Gouandjika I, Georges A. Prospective study of enteric Campylobacter infections in children from birth to 6 months in the Central African Republic. Jounal of Clinical Microbiology. 1987;25(5):836-9.
210. Martin PM, Mathiot J, Ipero J, Kirimat M, Georges AJ, Georges-Courbot M-C. Immune response to Campylobacter jejuni and Campylobacter coli in a cohort of children from birth to 2 years of age. Infection and Immunity. 1989;57(8):2542-6.
211. Newburg DS. Innate immunity and human milk. J Nutr. 2005
135:1308-12.
212. Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Jiang X, Newburg DS. Human-milk glycans that inhibit pathogen binding protect breast-feeding infants against infectious diarrhea. J Nutr. 2005 May;135(5):1304-7.
213. Gupta Ps, Nair G, Mondal S, Gupta D, Sen D, Sikdar S, et al. Epidemiology of campylobacteriosis in a cohort of rural population near Calcutta. Epidemiol Infect. 1991;106:507-12.

214. Georges-Courbot M, Cassel-Beraud A, Gouandjika I, Monges J, Georges A. A cohort study of enteric campylobacter infection in children from birth to two years in Bangui (Central African Republic). Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1990;84:122-5.
215. Figueroa G, Galeno H, Troncoso M, Toledo S, Soto V. Prospective study of Campylobacter jejuni infection in Chilean infants evaluated by culture and serology. Jounal of Clinical Microbiology. 1989;27(5):1040-4.
216. Calva JJ, Palacios GMR, Lopez-Vidal AB, Ramos A, Bojalil R. Cohort study of intestinal infection with campylobacter in Mexican children. The Lancet. 1988;1:503-6.
217. Taylor DN, Perlman DM, Echeverria PD, Lexomboon U, Blaser MJ. Campylobacter immunity and quantitative excretion rates in Thai children. J Infect Dis. 1993 Sep;168(3):754-8.
218. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science. 2011 Jan 21;331(6015):337-41.
219. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. Immunity. 2009 Oct 16;31(4):677-89.
220. Jansenn R, Krogfelt KA, Cawthraw SA, van Pelt W, Wagenaar JA, Owen RJ. Host-pathogen interactions in Campylobacter infections: the host perspective. Clinical Microbiology reviews. 2008;21(3):505-18.
221. Colles FM, Jones TA, McCarthy ND, Sheppard SK, Cody AJ, Dingle KE, et al. Campylobacter infection of broiler chickens in a free-range environment. Environ Microbiol. 2008 Aug;10(8):2042-50.
222. Molbak K, Hojlyng N. High prevalence of campylobacter excretors among Liberian children related to environmental conditions. Epidemiol Infect. 1988;100:227-37.
223. Rothman KJ, Mahon BE. Confounding and effect-measure modification in the evaluation of immunogenic agents. Eur J Epidemiol. 2004;19(3):205-7.
224. Kazwala RR, Jiwa SF, Nkya AE. The role of management systems in the epidemiology of thermophilic campylobacters among poultry in eastern zone of Tanzania. Epidemiol Infect. 1993 Apr;110(2):273-8.
225. Ewnetu D, Mihret A. Prevalence and antimicrobial resistance of Campylobacter isolates from humans and chickens in Bahir Dar, Ethiopia. Foodborne Pathog Dis. 2010 Jun;7(6):667-70.
226. Karenlampi R, Rautelin H, Schonberg-Norio D, Paulin L, Hanninen M-L. Longitudinal study of Finnish Campylobacter jejuni and C.coli isolates from humans, using multilocus sequence typing,including comparison with epidemiological data and isolates from poultry and cattle. Applied and environmental microbiology. 2007;73(1):148-55.
227. Wilson DJ, Gabriel E, Leatherbarrow AJ, Cheesbrough J, Gee S, Bolton E, et al. Tracing the source of Campylobacteriosis. Plos Genetics 2008;4(9 e1000203).

ANNEXES

Annexe 1: Isolement des parasites, Madagascar, 2008-2009

	Cas														Témoins												
		G. lamblia		*T. intestinalis*		*E. histolytica.*		*Ascaris lumbricoïdes*		*Trichuris trichiura*		*Hymenolepis nana*		*S. mansoni*		*G. lamblia*		*T. intestinalis*		*E. histolytica*		*Ascaris lumbricoïdes*		*Trichuris trichiura*		*Hymenolepis nana*		*S. mansoni*	
Sites	**N**	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	**N**	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***	***n***	***(%)***
Ambatondrazaka	169	17	(10,1)	34	(20,1)	8	(4,7)	14	(8,3)	22	(2,9)	16	(9,5)	0	(0,0)	30	3	(10,0)	2	(6,7)	0	(0,0)	2	(6,7)	7	(23,3)	1	(3,3)	0	(0,0)
Antananarivo	161	3	(1,9)	3	(1,9)	7	(4,3)	21	(13,0)	1	(0,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	16	1	(6,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(12,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Antsiranana	165	16	(9,7)	9	(5,5)	1	(0,6)	5	(3,0)	2	(1,2)	0	(0,0)	0	(0,0)	39	3	(7,7)	1	(2,6)	0	(0,0)	1	(2,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Fianarantsoa	154	2	(1,3)	0	(0,0)	2	(1,3)	84	(54,5)	7	(4,5)	3	(1,9)	4	(2,6)	49	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	19	(38,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Ihosy	135	20	(14,8)	4	(3,0)	2	(1,5)	1	(0,7)	0	(0,0)	20	(14,8)	14	(10,4)	47	2	(4,3)	1	(2,1)	0	(0,0)	1	(2,1)	0	(0,0)	4	(8,5)	9	(19,1)
Maevatanana	174	48	(27,6)	4	(2,3)	3	(1,7)	1	(0,6)	0	(0,0)	1	(0,6)	2	(1,1)	28	5	(17,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Mahajanga	138	29	(21,0)	16	(11,6)	7	(5,1)	5	(3,6)	3	(2,2)	7	(5,1)	0	(0,0)	28	1	(3,6)	2	(7,1)	2	(7,1)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Moramanga	175	15	(8,6)	10	(5,7)	10	(5,7)	24	(13,7)	5	(2,9)	0	(0,0)	0	(0,0)	24	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	17	(70,8)	1	(4,2)	0	(0,0)	1	(4,2)
Morondava	151	32	(21,2)	13	(8,6)	1	(0,7)	3	(2,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	47	8	(17,0)	2	(4,3)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,1)	0	(0,0)
Sambava	134	5	(3,7)	2	(1,9)	0	(0,0)	8	(6,0)	4	(3,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	35	4	(11,4)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(11,4)	0	(0,0)	0	(0,0)
Toamasina	159	24	(15,1)	7	(4,4)	0	(0,0)	26	(16,4)	29	(18,2)	2	(1,3)	1	(0,6)	44	2	(4,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	3	(6,8)	7	(15,9)	0	(0,0)	0	(0,0)
Tolagnaro	176	34	(19,3)	12	(6,8)	0	(0,0)	20	(11,4)	30	(17,0)	2	(1,1)	0	(0,0)	33	2	(6,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
Toliara	156	14	(9,0)	7	(4,5)	1	(0,6)	8	(5,1)	7	(4,5)	12	(7,7)	0	(0,0)	48	3	(6,3)	1	(2,1)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(4,2)	0	(0,0)
Tsiroanomandidy	149	17	(11,4)	15	(10,1)	2	(1,3)	8	(5,4)	0	(0,0)	9	(6,4)	0	(0,0)	28	4	(14,3)	1	(3,6)	0	(0,0)	1	(3,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
TOTAL	**2196**	**276**	**(12,6)**	**136**	**(6,2)**	**44**	**(2,0)**	**228**	**(10,4)**	**110**	**(5,0)**	**72**	**(3,3)**	**21**	**(1,0)**	**496**	**38**	**(7,7)**	**10**	**(2,0)**	**2**	**(0,4)**	**48**	**(9,7)**	**19**	**(3,8)**	**8**	**(1,6)**	**10**	**(2,0)**

Annexe 2.Isolement des bactéries, Madagascar, 2008-2009

	Cas							***& age<2ans***			***Témoins***							***& age<2ans***		
		***Salmonella* spp.**		***Shigella* spp.**		***Campylo.* spp.**		***E. coli***				***Salmonella* spp.**		***Shigella* spp.**		***Campylo* spp.**		***E. coli***		
Districts	N	n	%	n	%	n	%	N	n	%	N	n	%	n	%	n	%	N	n	%
Ambatondrazaka	169	4	(2,4)	0	(0,0)	24	(14,2)	104	2	(1,9)	30	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(6,7)	19	0	(0,0)
Antananarivo	161	0	(0,0)	4	(2,5)	5	(3,1)	113	1	(0,9)	16	1	(6,3)	1	(6,3)	0	(0,0)	10	0	(0,0)
Antsiranana	165	3	(1,8)	2	(1,2)	15	(9,1)	96	16	(16,7)	39	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(10,3)	14	1	(7,1)
Fianarantsoa	154	0	(0,0)	1	(0,6)	6	(3,9)	59	8	(13,5)	49	1	(2,0)	0	(0,0)	2	(4,1)	24	2	(8,3)
Ihosy	135	1	(0,7)	3	(2,2)	5	(3,7)	81	30	(37,0)	47	1	(2,1)	0	(0,0)	3	(6,4)	11	3	(27,3)
Maevatanana	174	0	(0,0)	0	(0,0)	9	(5,2)	99	26	(26,3)	28	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(7,1)	8	4	(50,0)
Mahajanga	138	6	(4,3)	0	(0,0)	8	(5,8)	81	1	(1,2)	28	2	(7,1)	1	(3,6)	3	(10,7)	14	0	(0,0)
Moramanga	175	1	(0,6)	3	(1,7)	36	(20,6)	137	3	(2,2)	24	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(20,8)	12	1	(8,3)
Morondava	151	12	(7,9)	7	(4,6)	26	(17,2)	90	12	(13,3)	47	4	(8,5)	2	(4,3)	5	(10,6)	24	3	(12,5)
Sambava	134	1	(0,7)	2	(1,5)	15	(11,2)	100	28	(28,0)	35	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	13	2	(15,4)
Toamasina	159	1	(0,6)	3	(1,9)	9	(5,7)	70	22	(31,4)	44	0	(0,0)	0	(0,0)	4	(9,1)	21	8	(38,1)
Tolagnaro	176	2	(1,1)	8	(4,5)	24	(13,6)	71	11	(15,5)	33	0	(0,0)	0	(0,0)	7	(21,2)	13	3	(23,1)
Toliara	156	1	(0,6)	5	(3,2)	22	(14,1)	84	11	(13,1)	48	1	(2,1)	0	(0,0)	9	(18,8)	24	5	(20,8)
Tsiroanomandidy	149	0	(0,0)	0	(0,0)	5	(3,4)	101	4	(3,9)	28	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(3,6)	13	0	(0,0)
TOTAL	**2196**	**32**	**(1,5)**	**38**	**(1,7)**	**209**	**(9,5)**	**1286**	**175**	**(13,6)**	**496**	**10**	**(2,0)**	**4**	**(0,8)**	**47**	**(9,5)**	**220**	**32**	**(15,9)**

Annexe 3. Isolement des virus, Madagascar, 2008-2009

	Cas									***Témoins***								
	Rotavirus			***Adenovirus***			***Astrovirus***			***Rotavirus***			***Adenovirus***			***Astrovirus***		
Districts	**N**	n	%	**N**	n	%	**N**	n	%	**N**	n	%	**N**	n	%	**N**	n	%
Ambatondrazaka	109	22	(20,2)	109	10	(9,2)	98	3	(3,1)	23	3	(13,0)	23	1	(4,3)	21	0	(0,0)
Antananarivo	142	42	(29,6)	129	18	(14,0)	106	7	(6,6)	14	1	(7,1)	13	0	(0,0)	12	0	(0,0)
Antsiranana	165	5	(3,0)	164	8	(4,9)	69	1	(1,4)	39	1	(2,6)	39	2	(5,1)	23	1	(4,3)
Fianarantsoa	95	5	(5,3)	93	6	(6,5)	94	2	(2,1)	27	0	(0,0)	26	3	(11,5)	27	1	(3,7)
Ihosy	96	5	(5,2)	83	4	(4,8)	77	4	(5,2)	41	1	(2,4)	36	0	(0,0)	33	0	(0,0)
Maevatanana	174	5	(2,9)	162	5	(3,1)	115	5	(4,3)	28	1	(3,6)	25	1	(4,0)	16	1	(6,3)
Mahajanga	134	3	(2,2)	132	4	(3,0)	85	2	(2,4)	28	0	(0,0)	28	0	(0,0)	15	0	(0,0)
Moramanga	167	0	(0,0)	165	21	(12,7)	77	2	(2,6)	21	0	(0,0)	19	3	(15,8)	13	0	(0,0)
Morondava	76	3	(3,9)	75	3	(4,0)	69	1	(1,4)	27	3	(11,1)	25	1	(4,0)	27	2	(7,4)
Sambava	132	13	(9,8)	127	4	(3,1)	108	6	(5,6)	34	4	(11,8)	32	0	(0,0)	29	0	(0,0)
Toamasina	159	0	(0,0)	159	6	(3,8)	27	6	(22,2)	44	0	(0,0)	44	0	(0,0)	11	0	(0,0)
Tolagnaro	65	5	(7,7)	43	0	(0,0)	55	1	(1,8)	9	0	(0,0)	8	0	(0,0)	9	0	(0,0)
Toliara	5	1	(20,0)	5	0	(0,0)	5		(0,0)	1	1	(100,0)	1		(0,0)	1		(0,0)
Tsiroanomandidy	148	3	(2,0)	148	9	(6,1)	18	0	(0,0)	28	0	(0,0)	28	2	(7,1)	2	1	(50,0)
TOTAL	**1667**	**112**	**(6,7)**	**1594**	**98**	**(6,1)**	**1003**	**40**	**(4,0)**	**364**	**15**	**(4,1)**	**347**	**13**	**(3,7)**	**239**	**6**	**(2,5)**

Annexe 4. Questionnaire pour visite hebdomadaire-Etude sur les infections à Campylobacter,Moramanga

EPISODE DIARRHEIQUE – Définition des cas : **3 selles molles ou liquides par jour ou plus** □ **Ou** **1 selle liquide ou molle avec présence de sang** □			
Code ménage : |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|	**Code individu :** |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|	**Numéro prélèvement** Coller étiquette ici	
Nom du médecin :	|__|__|__ __|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__ __|__|__|__|__|__|__|		
Hameau :	|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|		
Nom de l'enfant:	|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__| |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|		
Prénoms:	|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|		
Date de naissance :	|__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|(jj/mm/aaaa)		
Age :	|__|__| mois		
Sexe :	Masculin □	Féminin □	
EPISODE DIARRHEIQUE			
D te de la visite :	|__|__| / |__|__| / |__|__|__|__| (jj/mm/aaaa)		
Date du début de l'épisode diarrhéique :	|__|__| / |__|__| / |__|__|__|__| (jj/mm/aaaa)		
Nombre de selles par jour	|__|__| **le jour de la visite ou la eille)**		
Traitement actuel :	Oui □	Non□	NSP□
Si oui traitements à préciser |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|, |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|, |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|,|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|,|__|__| _|__|__|__|__|__|__|__|__|			
Durée du Traitement	|__|__| (jusq 'au jour de la visite)		
Prescripteur	Automédication □ Paramédical □	Guérisseur □ Médecin / Hôpital □	
SRO	Oui □	Non □	NSP □
NATURE DU PRELEVEMENT			
Prélèvement de selles |__|	**Ecouvillonnage rectal** |_ |		
Observations des selles : **Si écouvillonnage cocher** □	Pâteuses, molles □ Liquides □ Glaireuses □ Présence de sang Oui □ Non □		
EXAMEN CLINIQUE			
Poids : |__|__|,|__| Kg	**Taille :** |__|__||__| cm	**Périmètre brachial :** |__|__|__|mm	

Température axillaire		**|__|__|,|__|°C**	
Signes de déshydratation			
Conscience	Eveillé □	Irrité □	Léthargique / inconscient □
Yeux	Normal □	Enfoncés □	Très enfoncés □
Soif	Boit normalement ou n'a pas soif □	Boit avidement □	Boit peu ou n'arrive plus à boire □
Effacement du pli cutané	Rapide □	Lent □	Très lent □
Autres signes cliniques			
Vomissements □	Poussée dentaire □	Eruption cutanée □	Otite □
Conjonctivite □	Ecoulement nasal □	Frissons □	Toux □
Dyspnée □	Convulsions □	Autres (à préciser) : |__|__|__|__|__|__|__|__| |__|__|__|__|__|__|__|__||__|__|__|__|__|__|__|	

Annexe 5. Questionnaire pour visite bimestrielle- Etude sur les infections à Campylobacter à Moramanga

Code ménage |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|	**Code individu :** |__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|	**Numéro prélèvement:** Coller étiquette ici
Nom de l'enquêteur	|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|	
Date de la visite :	|__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|	
Hameau :	|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__\

Eau bouillie	□
Eau mise en bouteille	□
Utilisation d'eau de javel ou d'autres solutions chlorées	□
Autres	□
Sans objet (si on n'utilise pas de l'eau traitée)	□
Origine de l'eau utilisée :	
Robinet (Jirama)	□
Pompe publique	□
Forage	□
Puits	□
Source	□
Rivière, mare	□
Autres:	□
Sans objet (si l'enfant ne prend pas encore de l'eau)	□

Autres aliments introduits	Oui	□	Non	□
Si OUI, préciser lesquels				

Riz	□	Viande	□	Poisson	□
Céréales	□	Légumes	□	Fruits	□
Manioc	□	Légumineuses	□	Œufs	□

Autres	□
Sans objet (si l'enfant ne prend pas d'autres aliments)	□

Annexe 6. Questionnaire sur les pratiques d'élevage des volailles, Moramanga, 2010-2012

Code ménage	|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|
Date |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| Heure de prélèvement :……..	N° prélèvement (étiquette à coller ici)
Volailles/oiseaux possédées par le ménage	1. poulets : |__|__|__|__| 2. canards : |__|__|__|__| 3. oies : |__|__|__|__| 4. dindes : |__|__|__|__| 5. autres :…….. |__|__|__|__|
Autres animaux d'élevages dans le ménage	1. bœuf : |__|__|__|__| 2. porc : |__|__|__|__| 3. chèvre : |__|__|__|__| 4. mouton : |__|__|__|__| 5. lapin : |__|__|__|__| 6. autres :…… |__|__|__|__|
Animaux de compagnie	1. chien : |__|__|__|__| 2. chat : |__|__|__|__| 3.oiseau (perroquet,..) : |__|__|__|__| 4.autres : …….. |__|__|__|__|
Possession de poulailler	1. Oui 2. Non
Pendant le jour, est ce que les volailles sont :	1. laissés en liberté 2. dans le poulailler 3. attachés dans la maison 4. autres :……..
Abris des volailles pendant la nuit	1. dans le poulailler 2. dans la cuisine 3. dans la chambre à coucher 4. autres
Matériau du sol du poulailler	1. en dur (ciment, planche,..) 2. terre, sable 3. pas de poulailler
Nettoyage du poulailler	1. Oui 2. Non 3. Pas de poulailler
Fréquence du nettoyage du poulailler	1…….. fois par semaine 2. pas de poulailler
Présence d'autres animaux d'élevage (zébus, porcs,..)	1. Oui 2. Non
Les animaux malades sont :	1. traités chez le vétérinaire ou l'agent technique d'élevage 2. abattus 3. laissés sans traitement 4. jamais eu d'animaux malades
Les animaux morts sont :	1. consommés par la famille/voisins 2. jetés 3. enterrés
Origine de l'eau de boisson des volailles	1. puits 2. source

	3. rivière 4. mare 5. lac 6. autres :…… 7. ne sait pas
Est-ce qu'il y a un bac spécial pour l'eau de boisson des volailles	1. oui 2. non
Est-ce que vous utilisez des moyens pour capturer ou protéger les volailles des rongeurs ?	1. Oui 2. Non
Lieu de stockage des engrais provenant des excréments des animaux d'élevage (fientes, bouse,..)	1. dans la cour de la maison 2. en dehors de la concession 3. pas de stockage d'engrais

Annexe 7. Questionnaire sur les pratiques des ménages par rapport à l'eau de boisson, 2010-2012, Moramanga

Code ménage	|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|
Hameau	|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|__|
Date : |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__| Heure du prélèvement :	N° prélèvement (étiquette à coller ici)
Origine de l'eau de boisson du ménage	1. Puits collectifs 2. Puits privés 3. Source 4. Mare 5. Rivière 6. Eau de pluie 7.Autres :…….
Distance par rapport au lieu d'approvisionnement en eau de boisson	1. < 5mn 2. 5 à 10 mn 3. 10 à 15 mn 4. 15 à 20 mn 5. 20 à 25 mn 6. plus de 25 mn 7.Eau de boisson en bouteille
Récipient de stockage de l'eau de boisson	1. Gros récipient en plastique (fûts, réservoirs) 2. Gros récipient en métal 2. Seau 4. Récipients en terre cuite 6. Autres :…….. 7. Ne stocke pas l'eau de boisson
Est-ce que l'eau de boisson est stockée dans un récipient fermé	1. Oui 2. Non 3. Pas de stock d'eau
Date du dernier remplissage du récipient de stockage d'eau de boisson (avant le prélèvement)	|__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|
Heure du dernier remplissage du récipient de stockage d'eau de boisson (avant le prélèvement)	……
Est-ce que vous faites des nettoyages des récipients de stockage de votre eau de boisson ?	1. Oui 2. Non 3. Pas de stock d'eau
Fréquence des nettoyages des récipients de stockage d'eau de boisson	1…… par …… (unité de temps) 2. Ne fait pas de nettoyage

Annexe 8. Analyse bivariée entre infection à Campylobacter et les facteurs d'exposition étudiée, 2010-2012, Moramanga

Facteurs d'exposition	**Campylobacter**		**p**
	Oui (%)	Non (%)	
Sexe masculin	163 (9,7)	1518 (90,3)	0,4
féminin	156 (8,9)	1587 (91,1)	
Groupe d'âge (mois)			<0,01
< 6	18 (2,8)	610(97,2)	
6-11	109(13,4)	703(22,6)	
12-17	100 (15,1)	559(84,9)	
18-23	52(8,7)	547(91,3)	
24-29	26(5,9)	413(94,1)	
30-36	14(4,8)	273(95,2)	
Hameau			p<0,01
Ambohimanarivo	76(12,3)	540(87,7)	
Ambohinierenana	38(11,4)	294(88,6)	
Ambohitranivo	35(9,3)	342(90,7)	
Ambonidobo	47(12,5)	328(87,5)	
Ampitambe	45(6,6)	632(93,4)	
Antanambao	24(9,8)	219(90,2)	
Befotsy	40(7,1)	527(92,9)	
Beontsa	14(5,9)	223(94,1)	
Saison			0,9
humide	184(9,3)	1788(90,6)	
sèche	135(9,3)	1317(90,7)	
Insuffisance pondérale			0,9
Oui	21 (9,3)	203 (90,7)	
Non	298 (9,3)	2898(90,7)	
Données manquantes	0	4	
Retard de croissance			0,4
Oui	68(10,3)	592(89,7)	
Non	251(9)	2509(91)	
Données manquantes	0	4	
Emaciation			0,7
Oui	2(6)	31(94)	
Non	317(9,3)	3070 (90,7)	
Données manquantes	0	4	
Eclairage			0,4
Electricité	0(0)	14(0,4)	
Bougie/lampe à pétrole	284(9,3)	2766(97,7)	
Rien	6(10,5)	51(89,5)	
Données manquantes	29	274	
Sol			0,1*
Conforme	179(8,7)	1876(91,3)	
Non conforme	111(10,4)	955(89,6)	
Données manquantes	29	274	
Combustibles pour la cuisine			0,9
Achetés	11(7,9)	128(92,1)	
Ramassés	88(8,1)	992(91,9)	
Données manquantes	220	1985	
Possession de biens			0,1*
Oui	283(9,2)	2799(90,8)	
Non	7(17,9)	32(82,1)	
Données manquantes	29	274	
Animaux domestiques			0,1*
Oui	98(10,4)	844(89,6)	
Non	192(8,8)	1987(91,2)	
Données manquantes	29	274	

Volailles			0,8
Oui	187(9,4)	1807(90,6)	
Non	103 (9,1)	1024(90,9)	
Données manquantes			
Animaux d'élevage			0,03*
Oui	89(11,3)	700(88,7)	
Non	201(8,6)	2131(91,4)	
Données manquantes	29	274	
Présence d'ordures			0,4
Oui	159(9,9)	1443(90,1)	
Non	133(8,9)	1355(91,1)	
Données manquantes	27	307	
Possession de latrines			0,08*
Oui	172 (8,6)	1830 (92,4)	
Non	118(10,5)	1001(89,5)	
Données manquantes	29	274	
Local pour se laver			0,6
Oui	34(8,4)	369(91,6)	
Non	255(9,4)	2461(90,6)	
Données manquantes	30	275	
Savon			0,9
Oui	196(9,3)	1916(90,7)	
Non	92(9,4)	891(90,6)	
Données manquantes	31	298	
Origine de l'eau de boisson			0,5
Eau de surface	176(9,6)	1659(90,4)	
Puits, bornes fontaines	114(8,9)	1172(91,1)	
Données manquantes	29	274	
Exposition de l'eau collective en Campylobacter			0,04*
Oui			
Non	74(11,4)	575(88,6)	
Données manquantes	216(8,7)	2256(91,3)	
	29	274	
Protection des stocks d'eau			0,2
Oui	96(10,3)	840(89,7)	
Non	194(8,9)	1991(91 ,1)	
Données manquantes	29	274	
Possession de cuisine			0,4
Oui	267(9,2)	2643(90,8)	
Non	23(10,9)	188(89,1)	
Données manquantes	29	274	
Niveau de scolarité de la mère			0,4
Primaire	200(9,6)	1895(90,4)	
Secondaire	55(8,3)	603(91,7)	
Supérieur	2(15,4)	11(84,6)	
Jamais scolarisé	23(12)	168(88)	
Données manquantes	39	428	
Diarrhées			0,8
Oui	41(12,8)	418(87,2)	
Non	278(13,4)	2687(86,6)	
Age de la mère (±ET)	29(9,8)	28,2(8,9)	0,2
Nombre d'habitant par pièce (ET)	3,9(1,8)	3,9(1,6)	0,9
Nombre de personnes de moins de 15 ans (ET)	2,5(1,6)	2,4(1,6)	0,8
Nombre d'animaux d'élevage (ET)	1,4(2,8)	1,2(4,7)	0,2
Prévalence de Campylobacter chez les volailles en %	6,3(4,4)	6,7(4,5)	0,1*

**: variables avec p<0,2 ; l'unité statistique dans le tableau est le prélèvement ;ET : écart-type*

Annexe 9. Analyse bivariée entre diarrhées et facteurs d'exposition, 2010-2012, Moramanga

Facteurs d'exposition	**Diarrhées**		**p**
	Oui (%)	Non (%)	
Sexe masculin	231(13,7)	1457(86,3)	0,8
féminin	244(13,9)	1508 (86,1)	
Groupe d'âge (mois)			<0,01*
< 6	68 (10,7)	564(89,3)	
6-11	177(21,6)	641(78,4)	
12-17	104 (15,7)	557(84,3)	
18-23	66(10,9)	535(89,1)	
24-29	41(9,3)	399(90,7)	
30-36	19(6,6)	269(93,4)	
Hameau			p=0,01*
Ambohimanarivo	83(13,4)	536(86,6)	
Ambohinierenana	38(11,4)	294(88,6)	
Ambohitranivo	65(17,2)	314(82,8)	
Ambonidobo	37(9,8)	339(90,2)	
Ampitambe	104(15,3)	575(84,7)	
Antanambao	32(13,2)	211(86,8)	
Befotsy	93(16,2)	481(83,8)	
Beontsa	23(9,6)	215(90,4)	
Saison			0,3
humide	264(13,3)	1719(86,7)	
sèche	211(14,5)	1246(85,5)	
Insuffisance pondérale			0,6
Oui	27(12,1)	197 (87,9)	
Non	431(13,5)	2765(86,5)	
Données manquantes	17	3	
Retard de croissance			0,02*
Oui	70(10,6)	590(89,4)	
Non	388(14,1)	2372(85,9)	
Données manquantes	17	3	
Emaciation			0,6
Oui	6(18,2)	27(81,8)	
Non	452(13,4)	2935(86,6)	
Données manquantes	17	3	
Eclairage			0,3
Electricité	4(28,6)	10(71,4)	
Bougie/lampe à pétrole	434(14,1)	2632(85,9)	
Rien	9(15,8)	48(84,2)	
Données manquantes	28	275	
Sol			0,9
Conforme	153(14,3)	918(85,7)	
Non conforme	294(14,2)	1772(85,8)	
Données manquantes	28	275	
Combustibles pour la cuisine			0,5
Achetés	23(16,4)	117(83,6)	
Ramassés	155(14,2)	933(85,8)	
Données manquantes	293	1915	
Possession de biens			0,3
Oui	444(14,3)	2653(85,7)	
Non	3(7,5)	37(92,5)	
Données manquantes	28	275	
Animaux domestiques			0,1*
Oui	120(12,7)	826(87,3)	
Non	327(14,9)	1864(85,1)	

Données manquantes	28	275	
Volailles			0,04*
Oui	266(13,3)	1736(86,7)	
Non	181 (15,9)	954(84,1)	
Données manquantes	28	275	
Animaux d'élevage			0,1
Oui	100(12,6)	690(87,3)	
Non	347(14,8)	2000(85,2)	
Données manquantes	28	275	
Présence d'ordures			0,6
Oui	219(13,6)	1392(86,4)	
Non	214(14,3)	1281(85,7)	
Données manquantes	52	292	
Possession de latrines			0,09*
Oui	303 (15,1)	1709 (84,9)	
Non	144(12,8)	981(87,2)	
Données manquantes	28	275	
Local pour se laver			0,6
Oui	61(15,1)	344(84,9)	
Non	386(14,1)	2344(85,9)	
Données manquantes	28	277	
Savon			0,8
Oui	300(14,1)	1821(85,9)	
Non	143(14,4)	847(85,6)	
Données manquantes	32	293	
Origine de l'eau de boisson			0,7
Eau de surface	180(13,9)	1109(86,1)	
Puits, borne	267(14,4)	1581(85,5)	
Données manquantes	28	275	
Protection des stocks d'eau			0,5
Oui	140(14,9)	801(85,1)	
Non	307(13,9)	1889(86 ,1)	
Données manquantes	28	275	
Possession de cuisine			0,4
Oui	411(14,1)	2515(85,9)	
Non	36(17,1)	175(82,9)	
Données manquantes	28	275	
Niveau de scolarité de la mère			0,6
Primaire	309(14,6)	1799(85,4)	
Secondaire	90(13,6)	570(86,4)	
Supérieur	1(7,7)	12(92,3)	
Jamais scolarisé	23(12,1)	168(87,9)	
Données manquantes	92	436	
Age de la mère (±ET)	27,3(8,4)	28,3(9,1)	0,03*
Nombre d'habitant par pièce (ET)	3,9(1,8)	3,9(1,6)	0,9
Nombre de personnes de moins de 15 ans (ET)	2,3(1,3)	2,4(1,6)	0,5
Nombre d'animaux d'élevage (ET)	1,2(2,4)	1,2(4,7)	0,3

**: variables avec p<0,2 ; l'unité statistique dans le tableau est le prélèvement ;ET : écart-type*