

SEROPREVALENCE DE L'HEPATITE VIRALE B DANS LA VILLE DE MAHAJANGA A MADAGASCAR EN 1999

R. MIGLIANI, M. RAKOTO ANDRIANARIVELO, D. ROUSSET, L. RABARIJAONA,
P. RANDRIANARISOA, J-F. ROUX

RESUME • Une enquête séro-épidémiologique destinée à évaluer l'importance de l'hépatite virale B a été réalisée dans la ville de Mahajanga, Madagascar, en juillet 1999. L'étude a porté sur un échantillon de 654 sérums issus de sujets âgés de plus de 2 ans, tirés au sort dans la population par sondage en grappes. Ils ont été étudiés en utilisant une technique ELISA pour la recherche des marqueurs de l'hépatite B. La prévalence en population de l'antigène HBs est de 14,2 p. 100, celle de l'antigène HBe est de 1,4 p. 100, celle enfin de l'infection par le virus de l'hépatite B, définie par l'existence d'au moins un marqueur sérique est égale à 49,5 p. 100. Parmi les enfants âgés de 2 à 4 ans, 20,8 p. 100 sont porteurs de l'antigène HBs. Les femmes en âge de procréer (15-49 ans) sont porteuses de cet antigène pour 15,3 p. 100 d'entre elles. Parmi celles-ci, 5,6 p. 100 sont porteuses de l'antigène HBe, marqueurs de replication. Les résultats de cette enquête sont en accord avec ceux des enquêtes réalisées antérieurement à Madagascar et justifient l'introduction du vaccin hépatite B dans le programme élargi de vaccination.

MOTS-CLES • Virus hépatite B - Prévalence - Madagascar - Programme Elargi de Vaccination.

SEROPREVALENCE OF HEPATITIS B IN THE CITY OF MAHAJANGA, MADAGASCAR IN 1999

ABSTRACT • A seroepidemiological study was carried out to assess the prevalence of hepatitis B virus (HBV) in the city of Mahajanga, Madagascar in July 1999. A total of 654 serum samples were collected from randomly selected subjects over the age of 2 years. The ELISA technique was used to detect serum markers of HBV infection. Prevalence rates were 14.2 p. 100 for HBs, 1.4 p. 100 for HBe antigens, and 49.5 p. 100 for HBV infection as defined by the presence of at least one serum markers. HBs antigens were detected in 20.8 p. 100 of children between the ages of 2 and 4 years and 15.3 p. 100 of women of childbearing age. In the latter age group, 5.6 p. 100 demonstrated HBe antigens, which are considered as a replication marker. The findings of this study are in agreement with those of a previous study in Madagascar and indicate that an expanded program of immunization against hepatitis B virus is warranted.

KEY WORDS • Hepatitis B virus - Prevalence - Madagascar - Expanded program of immunization.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 146-150

L'hépatite virale B est une affection hyperendémique à Madagascar, comme en Afrique sub-saharienne. Les niveaux de prévalence diffèrent sensiblement entre le milieu rural, où le portage de l'antigène HBs peut atteindre plus de 30 p. 100 de la population, et le milieu urbain, où la prévalence de l'antigène HBs est à un niveau inférieur (1-3).

Une estimation de la prévalence de l'hépatite virale B dans la population a été réalisée en juillet 1999 à Mahajanga (Fig. 1), à l'occasion d'une étude destinée à évaluer l'im-

munité collective anti-cholérique dans cette ville, où *Vibrio cholerae* avait été mis en évidence pour la première fois par l'Institut Pasteur de Madagascar en mars 1999 (4). Cette étude avait pour objectif de documenter la séroprévalence de l'hépatite virale B dans une grande agglomération côtière du pays.

MATERIEL ET METHODES

Population.

L'étude s'est déroulée du 20 au 27 juillet 1999 dans l'ensemble des 26 quartiers de la ville de Mahajanga. La ville est située sur la côte nord occidentale de Madagascar à l'embouchure du fleuve Betsiboka qui se jette dans le canal du Mozambique. Cette ville compte environ 120 000 habitants. Le climat de la région est de type tropical humide avec une saison sèche de mai à novembre. La température moyenne est de 24,5°C en juillet et de 27,5°C en décembre.

• Travail de l'Unité d'Epidémiologie (R.M., Spécialiste du SSA, Chef d'Unité; L.R., Médecin Epidémiologiste), du Laboratoire de Virologie (M.R.A., Docteur en Médecine, Biologiste; D.R., Docteur en Médecine, Biologiste, Chef du Laboratoire; J-F.R., Professeur Agrégé du SSA, Directeur) Institut Pasteur, Antananarivo et de la Direction Inter-Régionale du Développement Sanitaire (P.R., Médecin, Directeur), de la province de Mahajanga, Madagascar.

• Correspondance : R. MIGLIANI, Unité d'Epidémiologie, Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274, 101 Antananarivo, Madagascar • Fax : 00 261 20 22 415 34 • e-mail : rmiiglian@pasteur.mg •

• Article reçu le 06/03/2000, définitivement accepté le 07/07/2000.

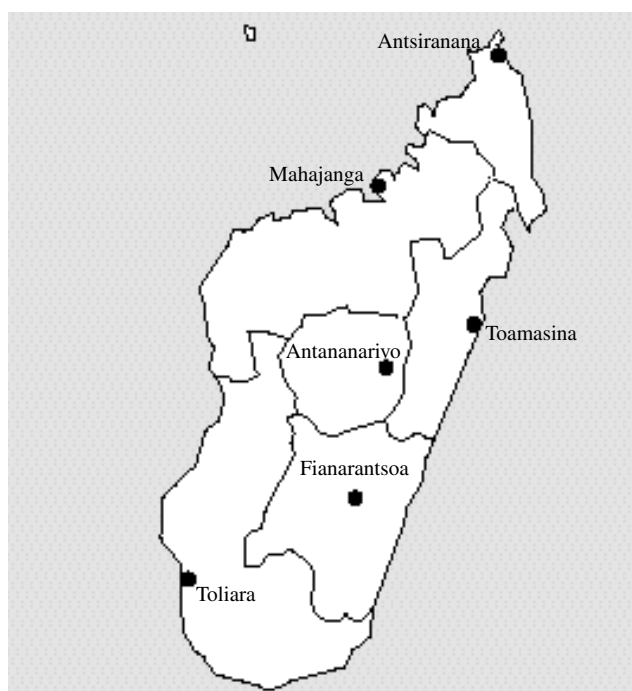


Figure 1 - Chefs-lieux de province à Madagascar.

Méthodes.

Il s'agit d'une étude transversale domiciliaire sur un échantillon aléatoire de la population générale âgée de 2 ans et plus. La méthode d'échantillonnage utilisée est celle du sondage en grappes à deux degrés inspiré de celui de l'enquête de couverture vaccinale du programme élargi de vaccination (5). Le nombre de sujets nécessaires pour évaluer la prévalence des anticorps anti-cho-lériques a été estimé à 575 arrondi à 600 pour une précision de 5 p. 100, une prévalence attendue de 25 p. 100, un effet de grappe de 2 et un risque de première espèce de 5 p. 100. Cet échantillon a été réparti en 40 grappes de 15 personnes. L'identification des grappes a été réalisée par tirage au sort à probabilité proportionnelle aux effectifs démographiques des quartiers de la ville à partir des données du recensement de 1993. La progression dans chaque grappe s'est effectuée de proche en proche après choix aléatoire du premier foyer enquêté en restant dans les limites du quartier et avec prise en compte de tous les sujets-cibles présents dans le dernier foyer. Des informations sur les habitations tirées au sort et sur les

caractéristiques socio-démographiques des sujets inclus (âge, sexe, ethnie, lieu de naissance, statut marital, niveau scolaire) ont été recueillies sur des questionnaires standardisés, par des enquêteurs malgaches recrutés et formés pour cette étude.

Pour chaque sujet, 10 ml de sang veineux sur tube sec ont été prélevés au pli du coude après consentement. Les tubes étaient placés dans une caisse isotherme et les sérums décantés et aliquotés (3 aliquots de 1,5 ml par tube de sang) en fin de journée au laboratoire central hospitalier universitaire de la ville. Les sérums ont été conservés à -20°C jusqu'à la fin d'enquête, puis transportés à +4°C au laboratoire de l'Institut Pasteur de Madagascar et stockés à -20°C jusqu'au moment des analyses.

Dans un premier temps, la détection de l'antigène HBs (trousse Aventis Pasteur Monolisa®) et des anticorps IgG anti-HBc (trousse Aventis Pasteur Monolisa®) a été réalisée sur l'ensemble des sérums. Les sujets porteurs de l'antigène HBs, ont été testés à la recherche de l'antigène HBe et des anticorps IgG anti-HBe (trousse Aventis Pasteur Monolisa®). Les sérums antigène HBs négatifs et anticorps anti-HBc positifs ont été testés pour la mise en évidence des anticorps IgG anti-HBs et anti-HBe (trousse Aventis Pasteur Monolisa®).

L'ensemble des informations collectées a été contrôlé, puis saisi sur une base informatique créée avec le logiciel Epi-Info 6.04cFr. Les taux de prévalence des marqueurs de l'hépatite virale B ont été estimés, assortis d'un intervalle de confiance à 95 p. 100 (IC 95 %) (méthode quadratique de Fleiss) en tenant compte de l'effet de grappe. Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer la fréquence dans les habitations du portage de l'antigène HBs en fonction du type de quartier, défini à partir de critères d'équipements urbains et de densité de population. La même comparaison a été réalisée pour l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), définie chez un sujet par la présence d'au moins un des marqueurs sériques. Le seuil de signification a été fixé à 5 p. 100.

RESULTATS

Au total, 654 sujets ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était égal à 25,8 ans et l'âge médian à 22,5 ans (extrêmes : 2 ans-93 ans). Le sex-ratio homme/femme était égal à 0,72. L'échantillon différait significativement de la structure de population de la ville, établie par le recensement national de 1993, selon le sexe et selon l'âge. Les sujets de sexe masculin ont été sous-représentés avec 41,9 p. 100 (36,5 p. 100-

Tableau I - Taux de prévalence des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) dans la population, selon le sexe et l'âge dans la ville de Mahajanga à Madagascar en juillet 1999.

Taux de prévalence	Antigène HBs p. 100 (IC95 %)*	Antigène HBe p. 100 (IC95 %)	Anticorps anti-HBs p. 100 (IC95 %)	Anticorps anti-HBc p. 100 (IC95 %)	Infection VHB** p. 100 (IC95 %)
Echantillon	14,2 (9,9-19,8)	1,4 (0,4-3,8)	16,4 (13,0-20,2)	42,7 (37,9-47,5)	49,5 (43,8-55,3)
Sexe féminin	13,7 (8,5-20,9)	0,8 (0,2-2,3)	17,6 (13,6-22,4)	39,7 (34,2-45,5)	47,1 (39,6-54,7)
Sexe masculin	15,0 (9,7-22,1)	2,2 (0,6-6,5)	14,6 (10,0-20,6)	46,7 (40,3-53,2)	52,9 (46,2-59,5)
2-4 ans	20,8 (9,2-39,3)	8,3 (2,6-21,2)	8,3 (1,2-30,1)	20,8 (8,9-40,0)	33,3 (15,9-56,1)
5-14 ans	13,1 (8,6-19,3)	2,2 (0,6-6,4)	10,4 (6,2-16,6)	27,3 (19,5-36,7)	35,5 (26,5-45,6)
15-34 ans	14,0 (10,9-23,4)	1,1 (0,2-4,0)	16,3 (10,8-23,5)	43,2 (35,7-51,0)	49,6 (40,9-58,3)
Plus de 35 ans	14,8 (11,1-25,6)	0	23,5 (16,2-32,5)	60,1 (50,8-68,7)	65,6 (57,3-73,0)

* Intervalle de confiance à 95 p. 100

** Détection d'au moins un des marqueurs sériques recherchés

Tableau II - Profils des marqueurs sériques de l'infection par le VHB selon le sexe et l'âge dans la ville de Mahajanga à Madagascar en 1999.

	Sujets testés n	Profil 1 n (taux)	Profil 2 n (taux)	Profil 3 n (taux)	Profil 4 n (taux)	Profil 5 n (taux)	Profil 6 n (taux)	Profil 7 n (taux)	Profil 8 n (taux)	Profil 9 n (taux)
Femmes	380	3 (0,8)	6 (1,6)	15 (3,9)	28 (7,4)	58 (15,3)	9 (2,4)	34 (8,9)	26 (6,8)	201 (52,9)
Hommes	274	6 (2,2)	5 (1,8)	13 (4,7)	17 (6,2)	27 (9,9)	13 (4,7)	32 (11,7)	32 (11,7)	129 (47,1)
2-4 ans	24	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (12,5)	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)	16 (66,7)
5-14 ans	183	4 (2,2)	1 (0,5)	4 (2,2)	15 (8,2)	18 (9,8)	1 (0,5)	18 (9,8)	4 (2,2)	118 (64,5)
15-34 ans	264	3 (1,1)	5 (1,9)	12 (4,5)	17 (6,4)	33 (12,5)	10 (3,8)	30 (11,4)	21 (8,0)	133 (50,4)
35 ans et +	183	0 (0,0)	5 (2,7)	12 (6,6)	10 (5,5)	32 (17,5)	11 (6,0)	18 (9,8)	32 (17,5)	63 (34,4)
Total	654	9 (1,4)	11 (1,7)	28 (4,3)	45 (6,9)	85 (13,0)	22 (3,4)	66 (10,1)	58 (8,9)	330 (50,5)

Profil 1 : antigène HBs positif/anticorps anti-HBc positif/antigène HBe positif.

Profil 2 : antigène HBs positif/anticorps anti-HBc positif/antigène HBe négatif/anticorps anti-HBe négatif.

Profil 3 : antigène HBs positif/anticorps anti-HBc positif/antigène HBe négatif/anticorps anti-HBe positif.

Profil 4 : antigène HBs positif isolé.

Profil 5 : antigène HBs négatif/anticorps anti-HBs positif/anticorps anti-HBc positif/anticorps anti-HBe positif.

Profil 6 : antigène HBs négatif/anticorps anti-HBs positif/anticorps anti-HBc positif/anticorps anti-HBe négatif.

Profil 7 : antigène HBs négatif/anticorps anti-HBs négatif/anticorps anti-HBc positif/anticorps anti-HBe positif.

Profil 8 : anticorps anti-HBc positif isolé.

Profil 9 : Aucun marqueur présent.

47,5 p. 100) dans l'échantillon par rapport aux 49,3 p. 100 lors du recensement. De même, avec 3,7 p. 100 (2 p. 100-6,5 p. 100), les enfants âgés de 2 ans à 4 ans ont été également sous-représentés dans l'échantillon par rapport aux 11,4 p. 100 lors du recensement. La plus grande partie des sujets étaient sans profession (69,1 p. 100) et célibataires (52,3 p. 100). Une majorité de sujets avait un niveau scolaire secondaire (50,5 p. 100), était d'origine Merina (33,8 p. 100) et était née dans la ville de Mahajanga (41,3 p. 100). Les habitations étaient situées pour 57 p. 100 d'entre-elles dans des quartiers sous-intégrés, c'est-à-dire non conformes aux normes minimales d'hygiène et d'équipement urbain, 62 p. 100 d'entre elles étant construites avec des tôles, et 61 p. 100 bénéficiant de l'accès à l'électricité.

Les taux de séroprévalence bruts de l'antigène HBs, de l'antigène HBe, des anticorps anti-HBs et anti-HBc, et de l'infection par le VHB sont présentés au tableau I. Parmi les porteurs de l'antigène HBs, 9,7 p. 100 étaient porteurs de l'antigène HBe. L'antigène HBs a été mis en évidence chez 36 des 236 femmes en âge de procréer (15 ans à 49 ans) soit une prévalence de 15,3 p. 100. Deux de ces 36 femmes étaient aussi porteuses de l'antigène HBe, soit 5,6 p. 100. La distribution des marqueurs sériques de l'infection par le VHB selon l'âge et le sexe des sujets de l'échantillon est présentée dans le tableau II.

Dans 33 p. 100 (62/185) des habitations tirées au sort une personne au moins a été trouvée porteuse de l'antigène HBs. Il n'a pas été noté de différence significative selon le type de quartier ($p = 0,92$) : 29 p. 100 (5/17) dans les quartiers modernes, 33 p. 100 (21/63) dans les quartiers populaires, et 34 p. 100 (36/105) dans les quartiers sous-intégrés. Dans 88 p. 100 (162/185) des habitations tirées au sort, une personne au moins était ou avait été infectée par le VHB. Il

n'a pas été observé de différence significative selon le type de quartier ($p = 0,56$).

DISCUSSION

Dans la ville de Mahajanga, la circulation du VHB est importante, précoce et diffuse. Près de la moitié de la population (49,5 p. 100) a été en effet en contact avec le virus et cela sans différence selon le sexe. La proportion de sujets ayant été infectés par le VHB augmente avec l'âge passant de 33 p. 100 chez les sujets âgés de 2 ans à 4 ans à 66 p. 100 chez les sujets âgés de 35 ans et plus. On retrouve au moins un sujet avec une infection ancienne ou active dans près de 90 p. 100 des habitations quel que soit le type de quartier.

Le portage de l'antigène HBs, témoin d'une infection active, est d'environ 14 p. 100, situant cette ville dans les régions à prévalence élevée (6). Un peu plus de 1 p. 100 des habitants sont porteurs de l'antigène HBe, témoin d'une réplique virale, donc contagieux. Il faut souligner que la sous-représentation des hommes et des enfants âgés de moins de 5 ans peut être à l'origine d'une sous-estimation de la séroprévalence de l'hépatite virale B chez ces sujets si leur non inclusion dans l'étude est liée à cette affection (absence par hospitalisation ou décès). Les femmes en âge de procréer sont, comme dans la population générale, 14 p. 100 à être porteuses de l'antigène HBs et près de 6 p. 100 parmi celles-ci sont en phase de réplique virale. Compte-tenu d'une transmission de l'antigène HBs au nouveau-né de l'ordre de 90 p. 100 lorsque la mère est porteuse à la fois de l'antigène HBs et de l'antigène HBe, on peut estimer qu'au moins 2,2 p. 100 des nourrissons sont porteurs de l'antigène HBs dans la ville de Mahajanga. Presque tous deviendront des porteurs chroniques et des sources de contamination potentielle pour l'environnement (7-9).

Un enfant sur cinq, entre 2 ans et 4 ans d'âge, est porteur de l'antigène HBs, indiquant une contamination importante dans la petite enfance. Plusieurs modes de transmission sont sans doute associés : transmission verticale de la mère à l'enfant et transmission horizontale, à l'occasion d'échanges intra-familiaux et de contaminations transcutanées par érosions des téguments, plaies infectées ou pratiques rituelles sanglantes. L'infectiosité du VHB est en effet très importante, le virus résiste plusieurs jours dans le milieu extérieur (9). La transmission iatrogène, par réutilisation d'aiguilles mal stérilisées, est également un mode de transmission à prendre en compte à Madagascar. Différentes études, dans les pays en développement, attribuent en particulier 20 à 80 p. 100 des nouveaux cas d'hépatite virale B aux injections pratiquées dans de mauvaises conditions d'hygiène (10). A un moindre degré, les transfusions qui ne seraient pas sécurisées, peuvent être incriminées. A Madagascar, le dépistage systématique de l'hépatite virale B chez les donneurs de sang est relativement récent. Lors de l'étude sur l'hépatite virale B réalisée en 1994 sur un échantillon de la population des provinces d'Antananarivo et de Toamasina (Tamatave), les sujets rapportant un antécédent de transfusion étaient 1,3 p. 100. On ne retrouvait aucune association statistique entre antécédent de transfusion et portage d'antigène HBs ou positivité des anticorps anti-HBc (3). On constate une prévalence élevée des porteurs de l'antigène HBs dans toutes les tranches d'âge. La part du portage chronique, qui s'effectue par un contrôle à 6 mois des sujets antigène HBs positifs, n'a pas été évaluée lors de cette enquête. Dans les études réalisées en milieu rural malgache en 1993, la fréquence des porteurs chroniques d'antigène HBs était supérieure à 50 p. 100 (2). Chez les adultes, la transmission sexuelle du VHB vient s'ajouter aux autres modes de transmission.

Les résultats de cette enquête sont globalement en accord avec celles antérieurement réalisées dans le pays, avec en particulier un profil sérologique de l'hépatite B dans la population de cette ville intermédiaire entre profil rural et profil urbain précédemment décrits (2, 3, 11). Les études de 1993 et 1994 ont montré que les taux de prévalence du portage de l'antigène HBs étaient de l'ordre de 20 à 30 p. 100 en milieu rural et d'environ 5 p. 100 dans la capitale Antananarivo. Ce taux, chez les enfants âgés de 1 an à 4 ans, était très élevé en milieu rural, variant de 25 à 40 p. 100. Il était d'environ 10 p. 100 dans la capitale. De même le taux d'infection par le VHB variait de 65 à 90 p. 100 en milieu rural et concernait un habitant sur trois dans la capitale. On notait dans toutes ces études une augmentation des taux de sujets porteurs d'une infection ancienne ou active avec l'âge.

L'OMS a préconisé, à partir de 1991, d'introduire la vaccination anti-hépatite B dans le programme élargi de vaccination (PEV) des régions à prévalence élevée de l'antigène HBs (12). L'objectif est de diminuer la prévalence des porteurs du VHB et à plus long terme de prévenir la survenue des complications graves de l'infection chronique due à l'hépatite virale B : cirrhose et carcinome hépato-cellulaire. A Madagascar, les données concernant l'importance du carcinome hépato-cellulaire dans la population sont peu nombreuses. Sa fréquence est de l'ordre de 2 p. 100 sur les séries

d'examen d'anatomie pathologique de l'Institut Pasteur de Madagascar (13). Une étude prospective, menée sur douze mois entre 1995 et 1996 dans un hôpital d'Antananarivo, a permis d'observer 22 tumeurs hépatiques dont 19 (86 p. 100) compatibles avec un carcinome hépato-cellulaire. Dans 13 cas (68 p. 100) un marqueur au moins de l'infection à VHB a été mis en évidence. L'âge moyen des malades était de 44 ans (extrêmes : 2,5 ans-73 ans) et 68 p. 100 étaient des hommes. Cette étude suggère que le carcinome hépato-cellulaire est sans aucun doute la tumeur maligne du foie la plus fréquente à Madagascar et qu'elle survient principalement sur cirrhose post-hépatite virale B (14). L'évaluation de l'incidence réelle du carcinome hépato-cellulaire dans le pays est difficile compte-tenu d'une absence de recours aux structures de santé pour de nombreux malades ou d'un recours à un stade tardif contre-indiquant la ponction biopsique du foie. Le décès prématuré avant l'apparition d'un carcinome hépato-cellulaire est également un élément pouvant expliquer une fréquence paradoxalement moindre que celle attendue. L'espérance de vie à la naissance à Madagascar était de 54 ans en 1993 (15).

Plusieurs études, menées dans les pays en développement, ont démontré l'efficacité de la stratégie de vaccination systématique des nourrissons contre l'hépatite B, intégrée au calendrier du PEV (10). La situation épidémiologique de l'hépatite virale B à Madagascar justifie l'introduction du vaccin hépatite B dans le PEV. Cette décision et le choix du meilleur calendrier d'administration de ce vaccin, dès la naissance ou à partir de six semaines, doivent cependant prendre en compte certains éléments : les taux de couverture vaccinale des enfants, la qualité de l'assistance à l'accouchement, le coût de la vaccination et l'importance de la transmission de la mère à l'enfant du VHB. Le taux d'enfants malgaches âgés de 12 mois à 23 mois complètement vaccinés, estimé chez ceux munis d'un carnet de vaccination, était de 36,2 p. 100 en 1997. On notait un taux de couverture supérieur en milieu urbain par rapport au milieu rural et des variations importantes entre les six provinces du pays. La province d'Antananarivo présentait la couverture la plus élevée avec 63,2 p. 100 et la province de Toliara (Tuléar) la plus faible avec 15 p. 100 (16). La faiblesse de la couverture vaccinale, notamment en zone rurale, peut être un obstacle pour le financement de cette stratégie par les bailleurs de fonds.

En 1997, 47 p. 100 des femmes malgaches avaient reçu l'assistance d'un professionnel de santé lors de l'accouchement, 39 p. 100 avaient été assistées par une accoucheuse traditionnelle, 12 p. 100 par une personne sans compétence et 1 p. 100 n'avait pas reçu d'assistance. On notait une différence selon le lieu : 68 p. 100 des femmes avaient bénéficié d'une assistance médicalisée en milieu urbain et 42 p. 100 en milieu rural. L'accouchement par une personne non compétente ou sans assistance variait de 3,2 p. 100 dans la province d'Antsiranana (Diégo-Suarez) à 34,8 p. 100 dans celle de Toliara (16). Des études complémentaires, par le suivi de cohorte de femmes enceintes et de leurs nouveau-nés, seraient nécessaires pour estimer l'importance de la transmission verticale du VHB. Mais dans l'état actuel de la prise

en charge des accouchements, l'introduction de la vaccination anti-hépatite B à l'âge de six semaines paraît être l'approche la plus pragmatique.

Remerciements • Les auteurs remercient pour leur participation active dans la réalisation de cette enquête le Médecin adjoint de la direction inter-régionale du développement sanitaire de la province de Mahajanga, le Médecin-Inspecteur du district sanitaire de Mahajanga 1 et son adjointe, le Médecin-chef du centre hospitalo-universitaire d'Androva, le chef du service des maladies infectieuses du CHU d'Androva, le chef du laboratoire du CHU d'Androva et son adjoint, le Médecin-chef du Bureau Municipal d'Hygiène de la ville de Mahajanga, les enquêteurs recrutés localement, les autorités administratives et traditionnelles des quartiers de la ville et la population de Mahajanga.

REFERENCES

- 1 - KIIRE C.F. - Hepatitis B infection in Sub-Saharan Africa. The African Regional Study Group. *Vaccine* 1990; **8 Suppl.** :107-112.
- 2 - MORVAN J.M., BOISIER P., ANDRIANIMANANA D. et Coll. - Les marqueurs sérologiques des hépatites A, B et C à Madagascar. Première enquête en zone rurale. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1994; **87** : 138-142.
- 3 - BOISIER P., RABARIJAONA L., PIOLLET M. et Coll. - Hepatitis B virus infection in general population in Madagascar : evidence for different epidemiological patterns in urban and in rural areas. *Epidemiol. Infect.* 1996; **117** : 133-137.
- 4 - DUVAL P., CHAMPETIER DE RIBES G., RANJALAHY J. et Coll. - Cholera in Madagascar. *Lancet* 1999; **353** : 2068.
- 5 - HENDERSON R.H., SUNDARESAN T. - Cluster sampling to assess immunization coverage : a review of experience with a simplified sampling method. *Bull. WHO* 1982; **60** : 253-260.
- 6 - ZUCKERMAN A.J. - The development of novel hepatitis B vaccines. *Bull. WHO* 1987; **65** : 265-275.
- 7 - STEVENS C.E., NEURATH R.A., BEASLEY R.P., SZMUNESS W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay : correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J. Med. Virol.* 1979; **3** : 237-241.