UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Archive ouverte UNIGE
https://archive-ouverte.unige.ch

Thèse 2022

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Le papillomavirus humain à Madagascar : enjeux et comparaison avec d'autres maladies sexuellement transmissibles

Bigoni, Jérôme

How to cite

BIGONI, Jérôme. Le papillomavirus humain à Madagascar : enjeux et comparaison avec d'autres maladies sexuellement transmissibles. Doctoral Thesis, 2022. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:158666

This publication URL: https://archive-ouverte.unige.ch/unige:158666
Publication DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:158666

© This document is protected by copyright. Please refer to copyright holder(s) for terms of use.

UNIVERSITÉ
DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Jérôme Pierre BIGONI
originaire de Ambilly, France

Intitulée :

Le papillomavirus humain à Madagascar : enjeux et comparaison avec d'autres maladies sexuellement transmissibles

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 14 janvier 2022

Thèse n° **11093**

Cem Gabay
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE

Check-liste pour le dépôt des thèses de doctorat

Nom , Prénom : Bigoni Jérôme	
Titre de la thèse : « Le papillomavirus humain à Madagascar : enjeux et comparaison avec d'autres maladies sexuellement transmissibles »	
Nom du Directeur de thèse avec titre professoral	Professeur Patrick Petignat
Nom du Co-directeur (optionnel) avec titre académique (Privat-docent ou Chargé de cours)	

Si la thèse de doctorat est basée sur un ou plusieurs articles, spécifiez les points suivants :

Article(s) publié(s) ou accepté(s) en 1er auteur dans un journal à politique éditoriale (nom du journal)	oui	☒	non	☐
Ou :				
Article(s) soumis en 1er auteur dans un journal à politique Editoriale (nom du journal)	oui	☐	non	☒
Introduction et discussion en français destinées à présenter le ou les articles de manière cohérente et à justifier la pertinence de leur choix	oui	☒	non	☐

Si la thèse de doctorat est basée sur un travail de master, spécifiez les points suivants :

La thèse est-elle un développement du mémoire de master ? Si oui, joindre un exemplaire du mémoire	oui	☐	non	☒

Page de garde en français	oui	☒	non	☐
Formulaire de résumé en français	oui	☒	non	☐
Rapport détaillé du directeur de thèse	oui	☒	non	☐
Version électronique du travail de thèse	oui	☒	non	☐

Le candidat certifie qu'il a pris connaissance de l'art 12 du règlement des thèses de doctorat concernant la fraude et le plagiat et que le manuscrit est conforme à ces directives.

Genève, le 30/08/2021

Signature du doctorant

UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Formulaire à joindre aux exemplaires de la thèse à remettre pour le dépôt légal

THESE

Informations indispensables à dactylographier

Nom et Prénom : Bigoni Jérôme

Adresse : chemin de la montagne 132, 1224 Chêne-Bougeries

Faculté : Médecine

Département (selon structures officielles) : Gynécologie et obstétrique

Directeur de thèse : Prof. Patrick Petignat

Références bibliographiques :
Titre de la thèse, lieu de la publication, éditeur, date de la publication, nombre de pages et /ou titre de la revue, vol., N+ date, citation des pages :
High burden of Human Papillomavirus Infection in Madagascar: Comparison with other sexually transmitted infections. Infectious Diseases: Research and treatment. Volume 11: 1-9. 2017 sept 18. Doi: 10.1177/1178633717752686

Résumé :
A Madagascar, le papillomavirus humain (HPV), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et la syphilis partagent des facteurs de risque communs mais semblent différer dans leur prévalence.
Nous avons mesuré et comparé leur prévalence dans ce pays. Les données utilisées dans cette étude proviennent du Centre de Santé de Saint Damien à Ambanja, Madagascar. Chez les hommes et les femmes, respectivement, la prévalence était de 0,6 % et 0,4 % pour le VIH, de 2,2 % et 2,0 % pour le VHB, et de 0,6 % et 0,3 % pour la syphilis. La prévalence du HPV était de 39,3 %.
Malgré des facteurs de risque communs, la prévalence du HPV était élevée, contrairement à celle des autres infections sexuellement transmissibles dans la même zone géographique. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour clarifier le statut des IST dans la population malgache.

Signature du doctorant :

Dr Jérôme Bigoni
Médecin interne

Visa du directeur de thèse :

Pr Patrick Petignat
Médecin-chef de service
Service de gynécologie - HUG

Section de *Médecine Clinique, Fondamentale, ou Dentaire*
Département de la femme, de l'enfant et de l'adolescent
Service de Gynécologie

Thèse préparée sous la direction du Professeur Patrick Petignat

"Le papillomavirus humain à Madagascar : enjeux et comparaison avec d'autres maladies sexuellement transmissibles"

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Jérôme Pierre BIGONI

De

Ambilly (France)

Thèse n° **11093**

Genève

2021

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 4

INTRODUCTION 5

Madagascar et son système de santé 5

Le centre médico-chirurgical (CMC) de Saint Damien 6

Les IST à Madagascar : un contraste qui ne date pas d'hier 6

Les IST à Madagascar : tourisme sexuel et autres facteurs de risque 7

Le HPV : généralités et situation à Madagascar 9

Le cancer du col de l'utérus : impact mondial et situation à Madagascar 10

Le VIH 10

Le VIH à Madagascar 11

Le VHB : généralités et situation à Madagascar 12

La syphilis 14

Liens et influences entre les IST 15

Notre étude : objectifs 15

Notre étude : méthodologie 15

Notre étude : les principaux résultats 16

Notre étude : discussion 17

Bibliographie 24

HIGH BURDEN OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN MADAGASCAR: COMPARISON WITH OTHER SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS 29

Abstract 30

Resume (en français) 31

Introduction 32

Material and methods 33

Results 37

Discussion 44

Abbreviations and acronyms 49

References 50

REMERCIEMENTS

Il va sans dire que ce travail n'aurait pas été réalisable sans l'aide précieuse de nombreuses personnes.

Premièrement, je tiens à exprimer ma gratitude au **Professeur Patrick Petignat**, mon directeur de thèse, pour sa confiance, son savoir et ses précieux conseils.

Je remercie également chaleureusement le **PD Docteur Pierre Vassilakos**, qui en plus de me donner de son temps, a su me transmettre sa motivation sans faille.

Mes remerciements vont également aux **Doctoresses Rosa Pinto Catarino** et **Manuela Viviano**, pour leur aide de qualité en matière de statistique et de rédaction.

Je tiens également à remercier la **Doctoresse Caroline Benski**, pour sa participation active dans la récolte des données sur place à Madagascar.

Je remercie bien évidemment le personnel de santé du Centre de Saint Damien à Ambanja, dont le Docteur Honoré Tilahizandry, qui nous a malheureusement quittés.

J'exprime également tous mes remerciements à la Doctoresse Maria Munoz pour sa participation concernant les analyses biologiques.

Bien évidemment, ce travail n'aurait pas pu voir le jour sans le financement et le soutien de la Fondation Action Madagascar et des Hôpitaux Universitaires de Genève que je remercie.

Enfin, je tiens à exprimer ma plus grande gratitude aux patientes et patients de cette étude, sans qui ce travail n'aurait tout simplement aucun sens.

INTRODUCTION

À Madagascar, les Infections Sexuellement Transmissibles (IST) sont un problème de santé publique depuis de nombreuses années. Toutefois, ce pays semble présenter une épidémiologie particulière de ces maladies, avec une importante prévalence du papillomavirus Humain (Human Papilloma Virus, HPV) comparée à d'autres IST.

Cette thèse de doctorat a pour objet de présenter notre étude, dont les objectifs étaient de confirmer la prévalence élevée du HPV à Madagascar, puis de la comparer à la prévalence d'autres IST comme le virus d'immunodéficience humaine (VIH), la syphilis et le virus de l'hépatite (VHB).

Premièrement, nous allons donc décrire le système de santé malgache et les éléments pertinents concernant les différentes IST étudiées dans notre étude. Ensuite, nous en présenterons succinctement la méthodologie et les résultats principaux avant d'énoncer quelques pistes de réflexion.

L'étude en version anglaise sera disponible dans son intégralité à la fin de la discussion.

Madagascar et son système de santé

Madagascar est une île de 587 047 kilomètres carrés située au sud-est du continent Africain. En 2015, sa population comptait plus de 24 millions de personnes, dont 41,7 % âgées de moins de 15 ans. La même année, l'indice de pauvreté concernait 81,3% de la population et le système de santé comprenait 0,161 médecin pour 1000 habitants. En 2005, le taux d'accroissement naturel était de l'ordre de 2,8% et les femmes en âge de procréer représentaient 23,4% de la population.

Sur le plan administratif, le pays est réparti en 22 régions et 116 districts. Le système de santé est organisé de la même manière, avec trois niveaux distincts (central, régional et de district), qui ont pour mission respective de définir l'orientation globale de la Politique Nationale de Santé, de coordonner son exécution et de la mettre en œuvre sur le terrain.

Bien que le pays adopte une politique sanitaire soutenant les actions de santé publique, il souffre du manque de personnel, de la vétusté d'une grande partie des installations sanitaires et de la difficulté d'accéder aux soins, surtout dans les zones rurales [1;2].

Sur le plan politique et durant la période concernée par notre étude, Madagascar a également souffert d'une instabilité depuis le coup d'État de 2009, renversant le président Marc Ravalomanana. Cela a eu pour conséquence de diminuer les budgets nationaux et donc de renforcer la difficulté d'accès aux soins malgré leur gratuité [3].

Madagascar est la quatrième plus grande île du monde et 40% de sa population vit à distance des centres de santé [3]. De plus, un exode rural est observé chez les soignants, et bon nombre des centres de district ne comptent qu'une infirmière ou sage-femme pour assurer la prise en charge médicale [1].

Le centre médico-chirurgical (CMC) de Saint Damien

Le centre médico-chirurgical (CMC) de Saint Damien, où ont été récoltées les données de l'étude ci-après, est un centre de santé de district situé à Ambanja, dans la province de Diego-Suarez. La ville d'Ambanja, avec plus de 30 000 habitants, est une ville carrefour du nord de l'île et est principalement entourée de zones agricoles. Le CMC existe depuis 1988, sur l'initiative du Père capucin Stefano Scaringella, médecin et chirurgien. Il compte notamment une centaine de lits, une maternité, un laboratoire, et est impliqué dans plusieurs programmes de prévention comme le dépistage des infections sexuellement transmissibles (IST) et le dépistage du cancer du col de l'utérus (CC). Il est en partie financé par l'ONG Action Madagascar qui organise depuis 1986 un soutien logistique, matériel et humain depuis la Suisse [4].

Les IST à Madagascar: un contraste qui ne date pas d'hier

Déjà en 1988, une étude menée par l'Institut Pasteur de Madagascar décrivait la prévalence du VIH, du VHB et de la syphilis chez des travailleuses du sexe habitant dans les

régions portuaires (dont Diego-Suarez). Cette étude décrit une tréponématose (syphilis) dans 25,2% des cas et un portage de l'antigène HBs (VHB) chez 10,1%. Cette dernière valeur se situe dans la moyenne inférieure des pays africains pour l'époque. La sérologie de dépistage pour le VIH est quant à elle redevenue positive pour une seule des 238 patientes testées, appartenants pourtant à un groupe à risque [5].

Par la suite, en 1994, une étude s'intéressant aux étiologies des IST chez des patient(e)s consultant pour une symptomatologie génitale à Antonanarivo ne retrouve pas de cas de VIH. Elle permet cependant de montrer par ordre croissant de prévalence, des cas de syphilis, chlamydiose, gonorrhée, lymphogranulomatose vénérienne, chancre mou et de trichomonose [6].

Ces deux études ne sont que des exemples parmi d'autres réalisées dans cette période, démontrant la faible prévalence du VIH à Madagascar comparée au reste des pays de l'Afrique sub-saharienne. Même dans les groupes à risque (comme les travailleuses du sexe et les patient(e)s consultant pour des symptômes d'infection génitale), plusieurs autres études relatant des résultats de surveillance sérologique jusqu'à 1997 ont montré une prévalence du VIH de moins de 1% sur l'île. Toutefois, ces études démontrent également des taux importants d'autres IST, ainsi que leur impact sur la santé sexuelle de la population et le risque d'augmentation des cas de VIH que cela représente. À la fin des années 1990, le ministère de la santé malgache propose donc d'investir davantage dans la prévention et le traitement des IST, afin d'éviter une augmentation du VIH [7;8].

Les IST à Madagascar: tourisme sexuel et autres facteurs de risque

Un des facteurs de risque important de la transmission des IST à Madagascar est le tourisme sexuel. Si le nombre exact de touristes venant pour ce motif est difficile à évaluer, ce secteur d'activité reste en augmentation depuis plusieurs années.

En 1993, l'île attirait déjà environ 50 000 touristes par an, dont la majorité était européens et américains [9].

Parmi les facteurs favorisant ce type de tourisme, Madagascar peut compter sur une croissance économique inférieure à celle de sa population, entraînant une surpopulation et une augmentation du chômage. D'un point de vue culturel, les tabous autour du sexe semblent moins marqués sur l'île que dans d'autres pays. Premièrement, la prostitution et le trafic d'êtres humains ne sont pas considérés comme des actes illégaux. Ensuite, certaines tribus pratiquent encore des rituels ancestraux liés au sexe, comme la vente d'adolescentes à des fins sexuelles. Sur le plan économique enfin, le tourisme sexuel rapportant plus qu'un emploi standard, il est souvent préféré des jeunes femmes et de leur famille souffrant d'une extrême pauvreté. Ainsi, dans certaines régions de l'île en 2009, 12% des femmes âgées de 15 à 49 ans travaillaient dans le milieu du sexe.

La très faible utilisation du préservatif est également un facteur de risque majeur de transmission de ces infections. En effet, si seulement 16,8% des femmes utilisaient une contraception en 2009, 3,6% d'entre elles choisissaient le préservatif. De plus, chez les jeunes de 14 à 24 ans sexuellement actifs, seulement 40% des hommes et 20% des femmes en avaient déjà utilisé, dont moins de 15% durant leur dernier rapport sexuel.

Il n'est donc pas difficile d'imaginer que dans un pays où 73% de la population habite en zone rurale et 65% à plus de 5 km d'un centre de santé de district, les IST soient difficiles à dépister et traiter, d'autant plus qu'elles sont souvent asymptomatiques.

Si la littérature évoque une prévalence du VIH de moins de 1% pour la population malgache, elle est néanmoins décrite à 2,5% chez les travailleurs(euses) du sexe. Ce taux reste en effet plus bas que sur le reste du continent africain, mais il est à remettre dans le contexte sanitaire difficile connu de Madagascar.

D'autres facteurs de risque de transmission des IST sont les migrations nationales et internationales de plus en plus fréquentes sur l'île et le manque d'éducation des populations à risque mais aussi du personnel de santé [10].

Le HPV: généralités et situation à Madagascar

Le HPV est un virus à ADN, appartenant à la famille des papillomavirus avec plus de 200 types aujourd'hui identifiés dont environ 40 infectant le tractus génital. 14 types sont associés avec le cancer cervical, anogénital et de l'oropharynx. Si leur répartition au sein des populations n'est pas la même dans les différentes régions du globe, les types de HPV oncogènes les plus répandus restent le HPV 16 et 18, responsables à eux seuls de 70% de tous les CC. L'infection par le HPV est l'IST la plus répandue dans le monde. En effet, la plupart des personnes (hommes et femmes) sexuellement actives vont rencontrer un de ces virus une fois dans leur vie, et la prévalence moyenne estimée chez les femmes est de 10,4% (tout âge confondu, population générale).

Si plus de 90% des infections à HPV régressent en 6 à 18 mois, il est admis que la persistance de ce virus au niveau du col de l'utérus est un prérequis obligatoire pour le développement des lésions néoplasiques cervicales. Ce lien causal entre l'infection à HPV et le CC est une des plus importantes découverte scientifique des 30 dernières années, ayant d'ailleurs valu le prix nobel de physiologie et médecine au Prof. Harald zur Hausen en 2008. Suite à cela, d'énormes efforts scientifiques au niveau mondial ont permis une diminution globale des cas de CC, notamment par l'amélioration du dépistage et le développement de vaccins contre le HPV.

À ce jour, les principaux facteurs de risque connus de la persistance du HPV dans l'organisme sont l'immunodéficience, le type (oncogène) de HPV, le tabac, la co-infection avec le Chlamydia, la prise d'une contraception orale et la multiplicité des partenaires sexuels [11].

La prévalence de l'infection à HPV à Madagascar varie fortement à travers le pays, principalement en fonction de facteurs de population, tels que la région de résidence et la profession [12;13].

Une étude a par ailleurs précédemment rapporté une prévalence élevée (38%) de 14 types de HPV à haut risque (hrHPV) chez les femmes malgaches âgées de 30 à 65 ans [14].

Le cancer du col de l'utérus: impact mondial et situation à Madagascar

En 2018, l'impact du CC dans le monde s'élevait à plus de 311 000 morts, en faisant la 3ème cause de mortalité par cancer dans les pays en voie de développement et comptant à eux seuls 85% des cas. En Afrique subsaharienne, le CC est le cancer le plus répandu chez la femme, notamment à cause des difficultés à implémenter le dépistage et le traitement. Il l'est également à Madagascar, avec une incidence estimée à 44,6 nouveaux cas par année pour 100 000 femmes en 2016.

En mai 2018, l'OMS a lancé un appel mondial à l'action pour éliminer le CC. Le projet prévoit pour tous les pays d'ici 2030 d'atteindre une couverture vaccinale de 90 % contre le HPV, une couverture de dépistage de 70 % et un accès au traitement (pour le pré-cancer et le CC) pour 90 % des personnes concernées (y compris un accès aux soins palliatifs). Avec ces cibles « 90-70-90 » l'élimination mondiale du cancer du col de l'utérus au cours de ce siècle serait donc possible [15].

Plusieurs méthodes de dépistage du CC sont disponibles, comme l'inspection visuelle avec application d'acide acétique puis de lugol (VIA/VILI), et le test de réaction en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction ; PCR) permettant d'identifier la présence et le type de HPV. Il a été montré que ce dernier test, simple et faisable directement par la patiente par auto-prélèvement, augmente l'objectivité et la performance du dépistage lorsqu'il est couplé aux autres méthodes. Ce test PCR paraît donc tout indiqué pour les pays en voie de développement, et l'OMS en reconnaît la place dans le dépistage du CC [16;17].

Le VIH

Isolé pour la première fois en 1983, le VIH appartient à la famille des rétrovirus du genre Lentivirus et est caractérisé par une enzyme: la transcriptase inverse. Ce virus pénètre dans l'organisme par voie sanguine, sexuelle ou verticale (de la mère à l'enfant lors de la grossesse ou de l'accouchement), puis se réplique intensément et affaiblit le système

immunitaire de son hôte en prenant pour cible les lymphocytes CD4+. Des traitements antirétroviraux existent et ont pour but de réduire la charge virale circulante du VIH jusqu'à ne plus pouvoir le détecter. Sans traitement, cette charge virale reste importante et le système immunitaire défaillant, laissant apparaître le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Dans ce cas, les personnes infectées peuvent donc succomber à des infections habituellement banales pour un système immunitaire compétent [18].

En 2016, il était estimé que 36,7 millions de personnes vivaient avec le VIH dans le monde (dont 51 % de femmes), que 1,8 million de personnes avaient été infectées la même année, et que 1 million de personnes étaient décédées des suites du SIDA.

Dans les zones à forte prévalence comme l'Afrique de l'est et subsaharienne, l'infection est plus fréquente chez les jeunes femmes. Par contre, dans les pays à faible prévalence, elle est plus souvent retrouvée dans certains groupes à risque, comme les hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes (HSH), les utilisateurs de drogues intra-veineuse et les travailleuses du sexe.

En 2014, l'ONUSIDA a rédigé des objectifs appelés « 90-90-90 », visant à faire interagir et coordonner les différentes agences de l'ONU pour la lutte contre le SIDA avec des cibles définies. Ces objectifs étaient en effet que 90% des personnes infectées connaissent leur statut sérologique, que 90% de ces personnes soient traitées et que 90% aient une charge virale indétectable [19].

Le VIH à Madagascar

Le premier cas de SIDA à Madagascar a été déclaré chez une travailleuse du sexe, positive pour l'anticorps anti-VIH 1 en 1987. Par la suite et sur initiative du gouvernement, un système de sérosurveillance réparti sur l'ensemble du territoire malgache a été instauré en 1990. Entre 1990 et 1992, des échantillons de sérum provenant de la population générale ont donc été testés pour le VIH mais aussi pour la syphilis. Les taux de syphilis étaient alarmants : jusqu'à 38% chez les patients consultant dans des centres dédiés aux IST,

jusqu'à 28% chez les femmes enceintes et jusqu'à 34% chez les patients atteints de tuberculose. Les facteurs de risques identifiés à ce moment-là étaient le fait d'être divorcé et le niveau d'éducation bas. D'autres données provenant de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ont été récoltées rétrospectivement, et comprennent plus de 87 000 échantillons depuis 1985. Au total, cette analyse a permis de retrouver 32 cas de positivité au VIH et 3 cas de SIDA. Ceci représentait à l'époque une prévalence de 0,04%, en légère augmentation entre 1985 et 1995. En 1989, des campagnes publiques de sensibilisation, prévention, dépistage et de distribution de préservatifs ont été organisées à l'échelle nationale, notamment par l'OMS [9].

En 1992, les autorités s'inquiétaient déjà d'une possible augmentation future du VIH dans le pays. Dans ce sens, des modélisations s'inspirant de l'épidémiologie du VIH en Thaïlande et au Kenya réalisées dans les années suivantes ont montré des possibles prévalences allant respectivement de 3 à 15% [20]. En 2008, le Programme de la Banque mondiale sur le VIH/SIDA a rapporté une prévalence de 0,29% à 1,47% à Madagascar, selon la zone géographique du pays, avec des taux plus élevés dans les villes côtières [21].

Depuis plusieurs années, la prévalence du VIH à Madagascar est en effet décrite comme étant la plus faible de l'Afrique subsaharienne. Clarimond Raveloson, un spécialiste du sujet au sein de l'UNAIDS explique cela par plusieurs facteurs protecteurs, comme la géographie insulaire du pays ou la circoncision masculine très répandue sur l'île. Toutefois, il est à noter que la réticence de la population à se faire dépister et la difficulté d'accès au système de soin restent des facteurs prédisposant à une éventuelle future augmentation des cas [3].

Le VHB: généralités et situation à Madagascar

Problème majeur de santé publique, le virus de l'hépatite B (VHB) est l'agent d'infection virale chronique le plus répandu dans le monde. En 2014, le nombre de

personnes infectées et de porteurs chroniques était estimé à 2 milliards et 350 millions, respectivement.

Faisant partie des priorités sanitaires reconnues par l'OMS, cette infection était classée en 2010 comme la dixième cause de décès dans le monde, avec 786 000 cas. Pour diminuer cet impact sur la santé mondiale, des vaccins ainsi que des médicaments antiviraux efficaces existent. Toutefois, ces mesures restent onéreuses à grande échelle et difficilement accessibles pour bon nombre de pays en voie de développement.

Le VHB est un virus à ADN dont les marqueurs sérologiques sont multiples. Parmi ces marqueurs, l'antigène HBs (Ag HBs) est souvent utilisé pour le dépistage, et par sa présence il évoque soit une infection aiguë, une infection chronique ou un portage asymptomatique du virus. Comme dans le cas du VIH, la transmission du VHB est assurée par voie sanguine, sexuelle ou verticale. Le risque de chronicité et de morbidité de cette maladie est surtout lié à ce dernier mode de transmission car précoce, surtout dans les pays en voie de développement [22].

En 1996, Boisier et al. décrivaient une prévalence de l'Ag HBs à Madagascar de 26% en zone rurale contre 5,3% en zone urbaine, dans la population générale. Cette différence est également retrouvée dans d'autres pays (comme l'Afrique du sud par exemple), et le mode de transmission évoqué est surtout péri ou post-natal [23].

Par la suite, la vaccination contre le VHB à Madagascar semble avoir permis une diminution de la prévalence de cette maladie. En effet, depuis 2002, les enfants malgaches bénéficient d'une vaccination de routine en période post-natale. De plus, une étude réalisée en 2012 à Befelatanana (province de Antonanarivo) chez les femmes enceintes montre une prévalence de l'Ag HBs de 1,9% [24].

Suite à la stratégie mondiale de l'OMS visant à éliminer l'hépatite B d'ici 2030, une estimation de la prévalence de l'infection chronique par le VHB a été réalisée en 2017 sur l'île (étude sérologique multicentrique chez l'adulte). Cette étude décrit une séroprévalence globale de l'Ag HBs de 6,9 %, en faveur des populations ayant un faible statut socio-économique et vivant dans des zones rurales [25].

La syphilis

L'agent infectieux responsable de la syphilis est un bacille hélicoïdal du nom de Trepomnema Pallidum, isolé en 1905 par Schaudinn et Hofman. La transmission de ce germe se fait par voie sexuelle ou verticale [26]. Parmi les différentes méthodes diagnostiques de cette maladie, la sérologie a l'avantage de pouvoir dépister les personnes asymptomatiques. C'est également souvent la méthode de choix chez les patients symptomatiques, mesurant la production d'immunoglobulines (IgM et IgG) en réponse à l'infection. Le test rapide de la réagine plasmatique (RPR) est un de ces tests diagnostiques utilisés dans ce contexte [27].

En 1999, l'OMS estimait l'incidence mondiale de cette maladie à 12 millions de cas par an, dont la plupart (90%) dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, les mesures de prévention prises contre les IST suite à l'apparition du VIH ont permis une baisse des cas de syphilis jusqu'à l'aube des années 2000. Ensuite, et parallèlement au développement des thérapies anti-VIH, la prévalence de la syphilis a progressivement ré-augmentée, probablement suite à une diminution de l'utilisation des préservatifs [26]. En 2012 selon l'OMS, 17,7 millions de personnes âgés de 15 à 49 ans étaient infectées par la syphilis, dont pas moins de 5,6 millions de nouveaux cas par année. La répartition mondiale de cette infection est toujours largement inégale en faveur de l'Afrique et des pays aux revenus faibles qui recensent plus de 60% des cas nouvellement diagnostiqués [27].

La syphilis est souvent associée avec des comportements sexuels à risque, et augmente par là le risque de transmission du VIH. A Madagascar, la prévalence de la syphilis en 2008 était de 5,6 % contre 15 % en 1995. Comparativement, elle était moindre dans d'autres pays d'Afrique subsaharienne comme le Botswana où elle ne dépassait pas 0,95 % [21].

Liens et influences entre les IST

Il est connu que la présence d'une IST est en soi un facteur de risque pour en contracter une autre. Dans le cas du VIH, cela peut s'expliquer notamment par l'altération de la réponse immunitaire de la personne infectée, favorisant l'acquisition d'une autre infection. Dans le cas du HPV, il semblerait que la réaction inflammatoire induite par le virus au niveau du col de l'utérus favorise l'entrée du VIH dans l'organisme, attirant dans la zone concernée les cellules immunitaires cibles de ce virus [28].

Les infections à HPV et à VIH partagent donc les mêmes voies de transmission et la plupart de leurs facteurs de risque comportementaux.

De même, l'ulcère génital (pouvant être un symptôme précoce de la syphilis) est un autre facteur favorisant l'entrée du VIH dans l'organisme [29;30].

Notre étude : objectifs

L'un des objectifs de notre étude était de confirmer la prévalence élevée de l'infection à HPV à Madagascar. Un autre était de la comparer à la prévalence de l'infection par le VIH, la syphilis et le VHB dans la même région afin d'évaluer les liens éventuels entre l'infection par le HPV et les maladies qui partagent avec elle plusieurs facteurs de risque.

Notre étude : méthodologie

Les données utilisées pour cette étude proviennent du CMC de Saint-Damien, présenté ci-dessus. Nous avons de fait réuni des informations provenant de deux programmes de dépistage, coordonnés par ce même centre. La première base de donnée provient de l'analyse des dons de sang récoltés auprès de la population locale entre 2010 et 2015. Ces échantillons ont été analysés notamment pour les IST (dont le VIH, le VHB et la syphilis) avant d'être transfusés à d'autres patient(e)s. Compte tenu du manque de données concernant cette région, il n'a cependant pas été possible de réaliser une enquête de prévalence pour cette population avant notre enquête.

Les données de la seconde base proviennent de patientes recrutées prospectivement entre 2013 et 2015 au sein du programme de dépistage du CC. Nous pouvons donc avancer qu'à défaut d'être recrutés spécifiquement pour cette étude, les patient(e)s de ces deux groupes étaient volontaires, issu(e)s de la même zone géographique et dûment informé(e)s de l'utilisation anonyme de leur données à des fins de recherche médicale. En cas de test positif, chaque patient(e) était convoqué(e) pour une séance d'information détaillée, puis redirigé(e) vers le centre de traitement et de suivi adéquat : par exemple, le centre national d'Ambanja pour le VIH, afin d'y recevoir le traitement ARV et le suivi recommandé.

Notre étude: les principaux résultats

Dépistage du HPV (chez une population de femmes):

- L'âge moyen de la population dépistée était de 43,4 ans. 55,4 % de ces femmes vivaient dans des zones rurales et plus de la moitié étaient des agricultrices.
- La prévalence du hrHPV était de 39,3%.
- Comme pour le lrHPV, la prévalence du hrHPV augmente avec l'âge.

Dépistage du VIH, de la syphilis et du VHB:

- La moyenne d'âge se situait aux alentours de 30 ans pour les hommes et 31 ans pour les femmes. Ces patients étaient principalement des agriculteurs. Dans cette population, 52 % des femmes venaient des zones rurales, contre 38,4% des hommes.
- La prévalence des IST, respectivement chez les hommes et les femmes, était de 0,6 % et 0,4 % pour le VIH, de 0,6 % et 0,3 % pour la syphilis et de 2,2 % et 2,0 % pour le VHB.

Notre étude: discussion

Au moment de sa rédaction, les avantages principaux de cette étude étaient d'une part de fournir des informations récentes concernant certaines IST à Madagascar, et d'autre part d'exposer des données provenant d'un échantillon important de patient(e)s. Bien que les deux populations étudiées soient différentes au sens strict, les données ont été reccueillies sur une même période temporelle (2010-2015), dans une même zone géographique et à propos d'un même sujet, le dépistage des IST. De plus, les données socio-démographiques des deux groupes (exposées plus amplement dans l'étude ci-après) montrent que ces deux populations sont comparables. En effet, même si les femmes dépistées pour le CC étaient légèrement plus âgées, elles venaient surtout de zones rurales et exerçaient principalement une activité agricole, tout comme les patient(e)s du groupe de la banque de sang. Pour ces raisons et du fait qu'il reste relativement difficile de trouver des données complètes sur les IST dans les pays en voie de dévelopement comme Madagascar, il nous a semblé pertinent d'utiliser ces deux populations pour notre étude.

Toutefois, celle-ci comporte également des limites. Les données proviennent en effet de deux programmes de dépistage différents, et dans la mesure où celles de la banque de sang ont été collectées de manière rétrospective, leur contenu socio-démographique restait limité. Le fait que les tests aient été réalisés sur des échantillons de personnes volontaires au dépistage peut également constituer un autre biais. En effet, nous pouvons facilement imaginer que les patient(e)s déjà atteint(e)s d'une IST et en connaissance de cause ne participent pas aux dépistages dédiés. Bien que la ville d'Ambanja compte plus de 30 000 habitants, nous pouvons de plus évoquer les limites au recrutement, imposées d'une part par le rayonnement limité d'un centre de district tel que le CMC Saint-Damien, et d'autre part par la difficulté d'accès aux soins connue dans ce pays.

Bien qu'analysant des données sur une période allant de 2010 à 2015, notre étude retrouve des valeures de prévalence compatibles avec certaines données publiées plus tard concernant les différentes IST étudiées. De plus, elle fait état d'un important contraste dans la répartition de ces différentes IST, en faveur du HPV.

À titre d'exemple, il est intéressant de noter qu'en 2019, une équipe malgache intéressée par la prévention des infections transmissibles par la transfusion sanguine a réalisé une étude prospective observationnelle. Ils ont ainsi analysé une population de 3559 volontaires au don du sang à Analamanga, âgés de 18 à 72 ans. Ils décrivent respectivement une prévalence de 0,2%, 0,3% et 2,4% pour la syphilis, le VIH et le VHB [31]. Avant cela, Dumont et al. ont publié en 2018 une étude dont le but était de comparer deux méthodes de dépistage du CC en milieu rural à Madagascar. Ces deux méthodes sont l'inspection visuelle après coloration à l'acide acétique (IVA), et le test HPV initial, couplé à un test IVA de triage chez les patientes HPV positives. Ce faisant, ils ont analysé une population de 250 femmes, dont plus de 80% âgé de moins de 50 ans, et presque 90% vivant en région rurale. Dans cette population, qui nous parait comparable à celle de notre étude, est trouvée une prévalence de HPVhr de 24,8%, selon les données récoltées dans quatre centres de santé de district entre 2016 et 2017 [32]. Bien que cette valeur soit inférieure à celle décrite dans notre travail, elle reste significativement élevée et inquiétante en termes de santé publique. Dans ce sens, il nous parait évident que les efforts pour soutenir et développer les programmes de dépistage et de prise en charge du CC restent indispensables.

En 2015, la stratégie de l'OMS concernant le VHB a été adoptée par Madagascar. Cette stratégie a pour but d'éliminer les nouveaux cas d'ici à 2030 ainsi que de traiter 80% des patients avec hépatite B chronique éligibles. Suite à cela, et afin de mieux statuer sur la situation locale, Andriamandimby F et al. publient une étude descriptive en 2017, faisant un point sur la situation épidémiologique et les moyens disponibles dans le pays [33]. Ceci est en effet la première étude ayant pour but de décrire la séroprévalence de l'HBsAg à Madagascar dans un échantillon représentatif de la population générale. Pour ce faire, ils ont recruté 1778 adultes dans 28 centres de séro-surveillance répartis sur l'ensemble du territoire. Ils décrivent une prévalence du VHB de 6.9%, correspondant à un niveau d'endémicité d'intermédiaire à haut, selon les critères de l'OMS.

Comparativement à nos résultats, cette valeur est plus élevée. Cette différence peut être expliquée par le fait que notre population était constituée de donneurs volontaires : il est en effet logique de supposer que les patients se sachant porteurs d'une IST transmissble par voie sanguine n'aillent pas donner leur sang – ce point est également discuté ci-dessous dans les limitations de notre étude. Quoiqu'il en soit, cette étude compare également ses résultats avec 12 travaux précédents analysant des échantillons de la population malgache entre 1972 et 2015, et conclut à une prévalence souvent inférieure du VHB chez les donneurs de sang. Enfin, elle fait état de l'inégalité de la répartition du VHB en faveur des zones rurales, ainsi que de la capacité très limitée du système de santé à diagnostiquer et prendre en charge ses patients.

Au niveau mondial, l'OMS décrit en 2015 une prévalence dans la population générale de 3,5%, représentant 257 millions de personnes atteintes par la maladie. Cette prévalence varie selon les régions du globe, et est plus importante en Afrique (6,1%) et dans la région pacifique ouest (6,2%) [34]. Ces données sont compatibles avec celles retrouvées dans l'étude malgache discutée ci-dessus. Enfin, il est à noter que chez les enfants de moins de 5 ans, cette prévalence est plus faible (1,3%), ceci pouvant être attribué à l'introduction du vaccin contre le VHB chez les enfants entre les années 1980 et 2000 selon les régions du globe. Dans le *global hepatitis report* de 2017, l'OMS prédit un effet bénéfique à long terme de cette vaccination précoce, faisant très probablement encore régresser la maladie au niveau mondial [34]. Toutefois, le nombre de décès chez les adultes infectés nés avant l'ère vaccinale ne fera que continuer d'augmenter, si plus de moyens ne sont pas alloués au dépistage et au traitement dans les régions les plus défavorisées.

Concernant le VIH à Madagascar, la prévalence décrite dans la littérature ainsi que dans notre étude reste globalement inférieure à celle d'autres pays d'Afrique de l'est. Cependant, dans les pays avec des taux de HPV comparables à ceux retrouvés à Madagascar, la prévalence du VIH est généralement plus élevée. Il est donc difficile d'expliquer la coexistence de ces maladies partageant la plupart de leurs facteurs de risque

et touchant de manière si inégale la population malgache. Il semblerait que les infections par le VIH, la syphilis et le VHB se concentrent dans des sous-groupes de population à risque. De plus, nos résultats suggèrent que la prévalence de ces IST ne résulte pas simplement d'une association unique de cause à effet, mais plutôt d'un réseau complexe de facteurs environnementaux, génétiques, comportementaux, physio-pathologiques et migratoires. Finalement, bien que le taux d'infection par le HPV ne semble pas influencer la prévalence du VIH dans la population de notre étude, il nous semblait important de noter l'implication potentielle de différentes IST (en particulier le HPV et la syphilis) dans une hypothétique augmentation future des cas de VIH sur l'île.

Plus récemment, nous pouvons retrouver des propos similaires dans une revue de littérature publiée en 2020 par Raberahona et al., décrivant également la situation épidémiologique du VIH à Madagascar, et prévenant sa potentielle épidémie future. Cette étude présente en effet l'analyse d'un ensemble de publications allant de 1998 à 2018, concluant à une prévalence du VIH faible (inférieur à 1% dans la population générale) et stable dans le temps, cohabitant avec des facteurs de risque de transmission bien présents. Ce paradoxe restant inexpliqué dans son entièreté, ils exposent toutefois des éléments pouvant inquiéter : la faible proportion de séropositifs conscients de leur statut (8%), une augmentation des nouveaux cas dépistés chez les travailleuses du sexe depuis 2010 (surtout dans les régions côtières), des comportements à risque chez les jeunes (notamment la faible utilisation du préservatif) et le tourisme sexuel national et international persistant. Au vu des fragilités socio-économiques du pays, ils concluent sur le fait que le diagnostic et la prise en charge de cette infection doivent rester une préoccupation de santé publique prioritaire [35].

Dans ce sens, il est intéressant d'observer qu'en 2006, le rapport national décrivant le plan de développement du secteur de santé à Madagascar énoncait déjà les enjeux liés au VIH dans le pays [36]. En effet, bien que restant faible, la prévalence du VIH à Madagascar y est décrite en augmentation progressive, puis de manière exponentielle entre 1990 (0,05%) et 2005 (0,95%). Selon ce rapport, des études nationales démontrent une

corrélation entre cette prévalence et le niveau de vie de la population concernée : les plus individus les plus pauvres et les moins éduqués sont les plus touchés. Au vu de la prévalence élevée des autres IST et des comportements à risque présents sur l'île (déjà décrits à cette époque), la simple présence du VIH était considérée comme une menace sérieuse pour la santé publique de la population malgache. Ce rapport fait finalement état de l'insuffisante capacité de prévention et de prise en charge des patients atteints par le VIH, alors estimés à 35 000 contre 226 uniquement déclarés sur le territoire entre 1987 et 2003.

De plus, le rapport national d'activité de 2014 sur la riposte au SIDA à Madagascar décrit le statut de l'épidémie entre 2012 et 2013 et les pistes d'actions à mettre en œuvre sur le territoire [37]. Concernant la couverture en traitement ARV, il confirme en effet que seulement 519 patients séropositifs dans le pays en bénéficie (fin 2013), alors même qu'à cette date, le nombre de patients atteints par le VIH était estimé à 46 200 dont 18 950 en attente de traitement. Ce rapport décrit également une prévalence globale du VIH estimée durant cette période, comparable à celle retrouvée dans notre étude : 0,5% chez les 15-49 ans, toutefois concentrée dans les sous-groupes à risque (14,7%, 7,1% et 1,3% respectivement chez les HSH, les utilisateurs de drogues intra-veineuses et les travailleuses du sexe). Malgré la présence de facteurs protecteurs comme la géographie insulaire de l'île, la circoncision quasi-systématique des jeunes garçons et les programmes de prévention en place, ce rapport décrit également une possible évolution épidémique du virus. En effet, il dénonce la coexistance de facteurs favorisant sa transmission comme le multipartenariat sexuel, le commerce du sexe, la mobilité de la population à but professionnel et les rites et coutumes exposant au sang.

Afin d'inverser la tendance et de suivre les recommandations internationales, le gouvernement malgache décrit donc un nouveau plan de riposte au SIDA pour la période 2013-2017 ayant pour objectif *« un pays avec zéro nouvelle infection à VIH, zéro décès dû au SIDA et zéro discrimination »*. Ce plan comprend plusieurs pistes d'actions, comme la promotion des comportements sexuels à moindre risque, le renforcement de l'offre de soins

et des traitements ARV, l'augmentation du dépistage et de l'information à la population, la prévention de la transmission verticale et la sécurité transfusionnelle.

Au fil des années, il apparait que la prévalence déclarée du VIH à Madagascar chez les 15-49 ans reste inférieure à 1% : 0,26% en 2017 et 0,25% en 2018 selon des modélisations à partir des chiffres ONUSIDA. Comparativement, le Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Madagascar a recensé 0,55% de séropositivité au VIH et 0,70% à la syphilis (sur la base de plus de 100 000 poches testées) en 2017 [38]. Même si ces chiffres diffèrent, ils restent faibles et cela est très certainement imputable au fait que le pays a su suivre ses propres plans nationaux de riposte à l'infection décrits ci-dessus et les recommandations de l'OMS.

En effet, le *Plan stratégique de la riposte multisectorielle aux IST, VIH et SIDA 2018-2022* décrit des progrès notamment dans les domaines de l'éducation thérapeutique, l'accès au traitement ARV et le maintien de celui-ci (92,2% des patients ayant eu accès au traitement l'étaient encore après 12 mois en 2017). Il cite également un effort considérable de prévention fait chez les femmes enceinte, suivies pour 70% d'entre elles en consultation prénatales en 2017 et bénéficiant donc d'un dépistage systématique du VIH. De plus, la propagation par voie sexuelle représentant 94,7% des nouvelles infections selon ce rapport, il est primordial de poursuivre la mise en œuvre des programmes de prévention en place. Finalement, bâti autour de la vision selon laquelle «*l'accès universel à la prévention, au traitement, aux soins et au soutien à Madagascar est assuré dans un respect strict des Droits humain* », ce plan d'action actuel s'aligne donc à la stratégie de l'ONUSIDA relative au objectifs 90-90-90 et, nous le souhaitons, permettra encore d'améliorer la situation relative au VIH dans ce pays.

La pandémie de COVID-19 monopolisant une grande partie des budgets alloués à la santé, les programmes de prévention et de traitements en place pour d'autres maladies transmissibles comme le VIH en pâtissent dans le monde entier. De ce fait, l'ONUSIDA constate en 2020 des avancées certes notables concernant les obectifs « 90-90-90 », mais marquées par de grands écarts. En effet, si des progrès ont étés constatés en Afrique

australe et orientale, d'autres régions déplorent une importante augmentation des nouvelles infections (Europe de l'Est, Asie centrale, Moyen-Orient, Afrique du nord, Afrique sub-saharienne) [39]. Toutefois, le dernier rapport de l'UNAIDS sur les estimations concernant le VIH et le SIDA à Madagascar en 2020 montre une amélioration de la situation comparativement à l'année 2013 (décrite ci-dessus). En effet, le nombre de personnes vivant avec le VIH est estimé à 42 000, dont 6700 connaissant leur statut et 5900 sous traitement ARV, soit 14% des séropositifs estimés. Ceci représente finalement une prévalence actuelle estimée de 0,3% chez les 15-49 ans [40].

BIBLIOGRAPHIE

1. Ramiandrazafy CLL. Madagascar. Association de Recherche en Soins Infirmiers. 2010/1, n°100 : 70-74. Cairn.info. ISSN 0297-2964

2. Organisation mondiale de la Santé. (2018). OMS Stratégie de coopération : un aperçu : Madagascar. *https://apps.who.int/iris/handle/10665/136934.* Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

3. Barmania S. Madagascar's health challenges. The Lancet. August 22, 2015. Vol 386 : 729-730.

4. Action Madagascar 2021. Fondation. URL : *https://www.actionmadagascar.ch/fr/fondation/*

5. Mouden JC, Genin C, Coulanges P, Randriambololona R, Cassel-Berraud AM, Michel P, Croquet O. Etude cyto-microbiologique de prélèvements cervico-vaginaux, associée à une enquète sérologique de dépistage de maladies sexuellement transmissibles chez des prostituées malgaches. Arch. Inst. Pasteur Madagascar, 1988, 54, 1: 217-228.

6. Harms G, Matull R, Riandrianasolo D, Andriamiadana J, Rasamindrakotroka A, Kirsh T, Hof U, Rarivoharilala E, Korte R. Pattern of sexually transmitted diseases in a malagasy population. Sexually transmitted diseases, vol 21, n°6. Nov 1994: 315-320

7. Behets F, Andriamiadana J, Rasamilalao D, Ratsimbazafy N, Randrianasolo D, Dallabetta G, Cohen M. Sexually transmitted infections and associated socio-demographic and behavioural factors in women seeking primary care suggest Madagascar's vulnerability to rapid HIV spread. Trop Med Int Health 2001:6(3):202-11.

8. Harijaona K, Ramambason JD, Morisset R, Rasamindrakotroka A, Ravaoarinoro M. Prevalence of and risk factors for sexually-transmitted infections in hidden female sex workers. Médecine et maladie infectieuses 39 (2009) 909-913

9. Harms G, Kirsh T, Rahelimiarana N, Hof U, Rarivoharilala E, Andriamahenina R, Rajhonson M, Rasamindrakotroka AJ. HIV and syphilis in Madagascar. AIDS, vol 8, n°2. Oct 20, 1993 : 279-280.

10. Green J. Tourisme sexuel et maladies sexuellement transmissibles dans les pays en développement : l'exemple de Madagascar. La Lettre de l'Infectiologue. Vol. XXIV - n° 5 - septembre-octobre 2009 : 184-189.

11. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. The lancet, Seminar. April 23, 2013. URL : http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7

12. Smith JS, Van Damme K, Randrianjafisamindrakotroka N, Ting J, Rabozakandraina T, Randrianasolo BS, Raharinivo M, Zanasaotra S, Hobbs M, Rinas A, Cohen M, Gravitt P, Behets F. Human papillomavirus and cervical neoplasia among female sex workers in madagascar. Int J Gynecol Cancer 2010:20(9):1593-6.

13. Rakotozafy J.C.R., Ratiarson A.C. Prevalence and associated factors to human papillomavirused types 16 and 18 among malagasy women in Fianarantsoa, Madagascar. Clin Med Diagnostics 2013:3(3):56-60.

14. Vassilakos P, Catarino R, Bougel S, Munoz M, Benski C, Meyer-Hamme U, Jinoro J, Heriniainasolo JL, Petignat P. Use of swabs for dry collection of self-samples to detect human papillomavirus among malagasy women. Infect Agent Cancer 2016:11:13.

15. Gultekin M, Ramirez PT, Broutet N, Hutubessy R. World Health Organization call for action to eliminate cervical cancer globally. Int J Gynecol Cancer 2020;0:1-2. Doi:10.1136/ijgc-2020-001285

16. Dumont A, Bessière N, Benbassa A, Razafindrafara G, Rabearison F, Philippe HJ. Dépistage du cancer du col utérin en milieu rural à Madagascar : faisabilité, couverture et incidence. J Gynecol Obstet Hum Reprod (2017). URL : http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.03.003

17. Benski AC, Viviano M, Jinoro J, Alec M, Catarino R, Herniainasolo J, Vassilakos P, Petignat P. HPV self-testing for primary cervical cancer screening in Madagascar: VIA/VILI triage compliance in HPV-positive women. PLoS ONE 14(8): e0220632. August 13, 2019.

18. Roquebert B, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D. Diversité génétique des VIH et ses conséquences. Pathologie Biologie 57 (2009) 142–148.

19. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. The Lancet, seminar. Juillet 20, 2018. URL : http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31311-4

20. Behets FMT, Andriamahenina R, Andriamiadana J, May JF, Rasamindrakotroka A. High syphilis and low but rising HIV seroprevalence rates in Madagascar. The Lancet. Vol 347. March 23, 1996 : 831.

21. Banque Mondiale, Programme global de lutte contre le VIH/SIDA. VIH/SIDA - Obtenir des resultats. 2008. URL:http://siteresources.worldbank.org/INTHIVAIDS/Resources/375798-1132695455908/M&EGRMadagascarFR.pdf

22. Trepo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. The Lancet / seminar. june 19, 2014. URL : *http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8*

23. Boisier P, Rabarijaona L, Piollet M, Roux JF, Zeller HG. Hepatitis B virus infection in general population in Madagascar: evidence for different epidemiological patterns in urban and in rural areas. Epidemiol. Infect 1996:117(1):133-7.

24. Randriamahazoa TR, Raherinaivoa AA, Rakotoariveloa ZH, Contaminb B, Rakoto Alsona OA, Andrianapanalinarivo HR, Rasamindrakotroka A. Prevalence of hepatitis B virus serologic markers in pregnant patients in Antananarivo, Madagascar. Médecine et maladie infectieuses 45 (2015) 17-20

25. Andriamandimby SF, Olive M, Shimakawa Y, Rakotomanana F, Razanajatovo IM, Andrianinarivomanana TM, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Rogier C, Héraud JM. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection and infrastructure for its diagnosis in Madagascar: implication for the WHO's elimination strategy. BMC Public Health (2017) 17:636

26. Dupin N. Syphilis. Rev Med Interne (2016), URL : http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.010

27. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen XS, Radolf JD, Schwartz Benzaken A. Syphilis. Nat Rev Dis Primers. October 12, 2018.

28. Smith-McCune KK, Shiboski S, Chirenje MZ, Magure T, Tuveson J, Ma Y, Da Costa M, Moscicki AB, Palefsky JM, Makunike-Mutasa R, Chipato T, van der Straten A, Sawaya GF. Type-specific cervico-vaginal human papillomavirus infection increases risk of HIV

acquisition independent of other sexually transmitted infections. PLoS One 2010: 5(4):e10094.

29. Behets F, Andriamiadana J, Rasamilalao D, Ratsimbazafy N, Randrianasolo D, Dallabetta G, Cohen M. Sexually transmitted infections and associated socio-demographic and behavioural factors in women seeking primary care suggest Madagascar's vulnerability to rapid HIV spread. Trop Med Int Health 2001:6(3):202-11.

30. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. Nat Rev Microbiol 2004: 2(1):33-42.

31. Batavisoaniatsy E, Tsatoromila F, Dodoson B, Razanadrakoto I, Rakoto Alson A, Rasamindrakotroka A, Randriamanantany Z. Place de la sélection médicale au don de sang au CRTS Analamanga – Madagascar. Transfusion Clinique et Biologique 28 (2021) S27–S47.

32. Dumont A, Bessières N, Razafindrafara G, Ravit M, Benbassa A. Intérêt du test HPV dans le dépistage primaire du cancer du col en milieu rural à Madagascar. Rev Epidemiol Sante Publique (2018).

33. Andriamandimby F, Olive M, Shimakawa Y, Rakotomanana F, Razanajatovo IM, Andrianinarivomanana T, Ravalohery JP, Andriamamonjy S, Rogier C, Héraud JM. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection and infrastructure for its diagnosis in Madagascar: implication for the WHO's elimination strategy. BMC Public Health (2017) 17:636.

34. World Health Organization. Global Hepatitis Report, 2017 : 9-11. ISBN 978-92-4-156545-5.

35. Raberahona M, Monge F, Andrianiaina RH, Randria M, Ratefiharimanana A, Rakatoarivelo R, Randrianary L, Randriamilahatra E, Rakotobe L, Mattern C, Andriananja V, Rajaonarison H, Randrianarisoa M, Rakotomanana E, Pourette D, Andriamahenina H, Dezé C, Boukli N, Baril L, Vallès X. Is Madagascar at the edge of a generalised HIVepidemic? Situational analysis. Sex Transm Infect, 2020;0:1–6. doi:10.1136/sextrans-2019-054254.

36. Présidence de la république de Madagascar. Ministère de la santé, du planning familial et de la protection sociale. Plan de développement secteur santé 2007-2011. PDSS 2007-2011 : 32-33.

37. Présidence de la république de Madagascar, secrétariat général, comité national de lutte contre le sida, secrétariat exécutif. Rapport d'activité sur la riposte au SIDA à Madagascar. Avril 2014.

38. Présidence de la république de Madagascar, secrétariat général, comité national de lutte contre le sida, secrétariat exécutif. Plan stratégique de la riposte multisectorielle aux IST, VIH et SIDA 2018-2022.

39. Barton-Knott S. Objectifs 2020 : des avancées disparates. le rapport de l'ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de sida fait état d'un échec accentué par la COVID-19. Communiqué de presse ONUSIDA Genève. 06.07.2020.

40. UNAIDS. Country factsheets. MADAGASCAR 2020

High burden of human papillomavirus infection in Madagascar: comparison with other sexually transmitted infections

Jérôme Bigoni[1], Rosa Catarino[1], Caroline Benski[1,2], Manuela Viviano[1], Maria Munoz[2], Honoré Tilahizandry[3], Patrick Petignat[1], Pierre Vassilakos[1]

1- Division of Gynaecology, Department of Gynaecology and Obstetrics, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

2- Geneva Foundation for Medical Education and Research, Geneva, Switzerland

3- Saint Damien Health Centre, Ambanja, Madagascar

Ethics: This study was approved by the Cantonal Human Research Ethics Commission of Geneva (CCER, CER: 14–071) and the Malgasch National Commission for the Ethics of Science and Technology (n°94 MSANP/SG/DGS/DLMNT/SLMV).

Funding: This study was supported by the Action Madagascar Foundation and the University Hospitals of Geneva, Switzerland. The funding bodies had no role in the study design, data collection or analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Declaration of conflicting interests: The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Corresponding author:

Dr. BIGONI Jérôme

Division of Gynaecology and obstetrics, Geneva University Hospital, Boulevard de la Cluse 30, 1205 Geneva, Switzerland; E-mail: jerome.bigoni@gmail.com

Phone: +41774794763 ; Fax: +41223724038

ABSTRACT

Background: In Madagascar, human papillomavirus (HPV), human immunodeficiency virus (HIV), and hepatitis B virus (HBV) infection, as well as syphilis share common risk factors but seem to differ in their prevalence. We measured and compared their prevalence in the country.

Methods: The data used in this study came from the Saint Damien Health Centre in Ambanja, Madagascar. The tests used for disease detection were the Alere Determine™, Virucheck®, rapid plasma reagin, and S-DRY self-HPV samples for HIV infection, HBV infection, syphilis and HPV infection, respectively.

Results: In men and women, respectively, the prevalence was 0.6% and 0.4% for HIV infection, 2.2% and 2.0% for HBV infection, and 0.6% and 0.3% for syphilis. The HPV infection prevalence was 39.3%.

Conclusions: Despite common risk factors, the prevalence of HPV infection was high, in contrast to a much lower prevalence of other STIs in the same geographical area. Further investigations are required to clarify the status of STIs in the Malagasy population.

Keywords: Human papillomavirus, sexually transmitted infection, Human immunodeficiency virus, Madagascar

RESUME (en français)

Relativement peu de données sur l'épidémiologie des infections sexuellement transmissibles (IST) à Madagascar sont disponibles. Malgré certains facteurs de risques communs, il semble y avoir un contraste concernant la prévalence de différentes IST telles que le papillomavirus (HPV), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et la syphilis. Notre objectif était de mesurer et de comparer la prévalence de ces IST dans le pays.

Cette étude a été menée en collaboration avec le centre de santé Saint Damien à Ambanja, Madagascar. Les données utilisées proviennent en partie de la clinique de don du sang et d'une campagne de dépistage du cancer du col de l'utérus (CC). Les tests utilisés pour la détection des maladies étaient Alere Determine HIV-1/2 Ag/Ab Combo pour le VIH, Virucheck® HBsAg assay pour le VHB, Rapid Plasma Reagin (RPR) pour la syphilis et s-DRY self-HPV sample pour le HPV. Le test Anyplex II HPV 28 (H28) Detection a été utilisé pour le génotypage du HPV. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel statistique Stata, version 13 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Au total, 7 632 hommes et 800 femmes ont été enregistrés dans le groupe de don du sang ; leur âge moyen était de 30,7 ± 7,9 ans. Pour les hommes et les femmes, respectivement, la prévalence du VIH était de 0,6 % et de 0,4 %, celle du VHB de 2,2 % et de 2,0 %, et celle de la syphilis de 0,6 % et de 0,3 %. Les 1 020 femmes recrutées dans le cadre de la campagne de dépistage du CC étaient en moyenne plus âgées que les patients du groupe de don du sang. Par contre, comme les patients du groupe de don du sang, la plupart de ces femmes vivaient dans des zones rurales. La prévalence de l'infection par le HPV dans cette population était de 39,3 %.

Cette étude montre une forte prévalence du HPV dans cette population, contrastant avec une prévalence beaucoup plus faible des autres IST dans la même région. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour clarifier la situation malgache en matière d'IST.

INTRODUCTION

Few data on the epidemiology of sexually transmitted infections (STIs) in Madagascar are available. The prevalence of Human immunodeficiency virus (HIV) infection seems to be low, although it is difficult to estimate precisely. In 2008, the HIV/AIDS World Bank Program reported a prevalence of 0.29%–1.47%, depending on the geographic area within the country, with higher rates in coastal cities [1]. In contrast, the prevalence of syphilis in 2008 was 5.6% (15% in 1995), although in other sub-Saharan African states, such as Botswana, it was as low as 0.95% [1].

The prevalence of HPV infection in Madagascar varies widely across the country, mainly depending on population factors, such as the region of residence and occupation [2,3]. In a previous study, we reported a high prevalence (38%) of 14 high-risk HPV (hrHPV) types in Malagasy women aged 30–65 years [4]. Chronic infection with hrHPV is known to be the primary cause of cervical cancer (CC) [5]. About 90% of HPV infections are cleared within 6–24 months, and several co-factors are considered to affect the chronicity of HPV infections, including the viral load, co-infection with several HPV types, environmental factors such as smoking, and co-infections with other STIs [6]. Furthermore, multiple independent risk factors for the HPV infection's acquisition in women are known, such as the younger age, the number of sexual partners, early age at first sexual intercourse and use of oral contraceptives [7-9].

HIV infection significantly increases a woman's risk of developing CC by impairing her natural cell-mediated immune response, thereby altering her capacity to properly eliminate HPV. This causes HPV to persist in the cervix, with the subsequent premalignant and malignant transformation of the infected cervical cells [10-12]. One goal of this study was to confirm this high prevalence of HPV infection in Madagascar in a larger series. Another was to compare it with the prevalence of HIV infection and other STIs in the same region to assess possible links between HPV infection and diseases that share several risk factors with it.

MATERIAL AND METHODS

Study design and population

This study was conducted in collaboration with the Saint Damien Health Centre in Ambanja, Madagascar. This city has more than 33,000 inhabitants and is located at an important crossroads in northern Madagascar (Diego-Suarez Province). It is surrounded by plantations and cattle-breeding areas. Since 2010, the Saint Damien Health Centre has been involved in various screening and prevention programs for CC and STIs.

This study is based on data from both the blood donor clinic at the Saint Damien Health Centre and a CC screening campaign conducted at the same facility. The first set of data was obtained from blood samples collected between 2010 and 2015, which were screened for HIV, Hepatitis B virus (HBV), and syphilis. Women and men from Ambanja (n = 8432) and its surroundings, aged 16–75 years, contributed to this database, and all the participants from this region who volunteered to be screened were included.

The second database included data from 1020 women, aged 30–65 years, who performed HPV self-sampling from 2013 to 2015 as part of the CC prevention campaign undertaken by the Saint Damien Health Centre [13]. In developing countries, cytology as a screening method for CC seems to be difficult to conduct on a large scale. A previous study conducted in Cameroon showed that HPV-based screening is feasible and increases the effectiveness of CC screening in low-resource settings [14]. In addition, it has been shown that the acceptability of the self-HPV test is excellent for Malagasy women, whether they come from the city or the countryside [15].

This study includes people from two different populations, but from the same geographical region. The screening programs, for blood donors and cervical cancer, are centralized and managed from the Saint Damien health center. All the participants were volunteers. In this sense, it can be imagined that people who know that they are infected with a STI or who are ill are less willing to participate in screening programs, especially for

donating blood. The socio-demographic data collections have not been specifically designed for this study.

The collaboration between the Geneva University Hospitals and the Saint Damien Health Centre was established in 2010 and has offered screening services for CC ever since. These services are provided at both the health facility and surrounding health dispensaries. The goals of this collaboration are to simultaneously train Malagasy health workers to prevent and manage CC, while screening and treating the target population. Women residing in the Ambanja region are considered eligible to participate in this program, and the exclusion criteria include a previous history of CC or cervical therapy that would affect the visualization of the cervix, and current pregnancy. The collection of data from this CC screening campaign was approved by the Cantonal Human Research Ethics Commission of Geneva (CCER; original project number CER: 14–071; amendment number: PB_2016-02338) and the Malgasche National Commission for the Ethics of Science and Technology.

Study protocol

All patients received general information about CC, its prevention, and the relevant screening and treatment services available. They were informed of their test results and an appropriate management strategy was proposed in cases of HPV infection. All the participants were also asked to complete a socio-demographic questionnaire reporting information such as their age, home location, and professional activities.

HIV, HBV, and syphilis detection

The participants received information about syphilis, HIV and HBV infection from the health professionals. They were told that they would be tested for these STIs before they could donate blood.

The Alere Determine™ HIV-1/2 Ag/Ab Combo (Alere Medical Co., Ltd., Matsudo-shi, Chiba, Japan) was used to screen for HIV infection. This is a qualitative, rapid point-of-care

immunoassay (results are available in 20 min) that detects both HIV-1/2 antibodies and HIV-1 antigen in several types of samples.

The Virucheck® HBsAg assay (Orchid Biomedical Systems, Goa, India) was used to detect HBV infection. This is a rapid, qualitative, two-site sandwich immunoassay that detects an HBV surface antigen in serum and plasma specimens.

The rapid plasma reagin (RPR) test was used to detect syphilis. This is a rapid, qualitative test based on an 18 mm circular non-treponemal flocculation card containing antigen. The antigen suspension is carbon-particle cardiolipin antigen 1, which detects reagin, an antibody-like substance in the serum or plasma of syphilitic individuals. Reagin binds to the test antigen (cardiolipin–lecithin-coated cholesterol particles), causing macroscopic flocculation.

HPV sample collection and analysis

Eligible women signed an informed consent form and then performed a self-HPV test using a dry swab. They were instructed to hold the brush with their fingertips and insert it into the vagina, while carefully avoiding contact with the external genitalia. When patients felt resistance (at least 6 cm depth), they were instructed to turn the brush three times while maintaining the pressure with their fingers, remove it gently, and place it into the plastic tube.

HPV genotyping was performed with the Anyplex™ II HPV28 Detection test (Seegene, Seoul, South Korea), a semi-quantitative, real-time multiplex PCR assay used to screen and type 28 HPV genotypes. Using the Dual-Priming Oligonucleotide (DPO™, Seegene Inc, Seoul, Korea) and Tagging Oligonucleotide Cleavage and Extension (TOCE™, Seegene Inc, Seoul, Korea) technologies, this test can simultaneously detect 19 hrHPV types (16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, and 82) and nine low-risk HPV (lrHPV) types (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, and 70). β-Globin is also detected as the internal control to confirm the assay validity. Knowing the step at which the melting curve becomes positive allows for semi-quantification of the DNA load of the ß-globin and HPV

genomes, which can vary from low (+; positive after 40 PCR cycles, $<10^2$ copies/reaction), to intermediate (++; positive within 31 to 39 PCR cycles, $\geq 10^2$ and $< 10^5$ copies/reaction), to high (+++; positive before 31 PCR cycles, $\geq 10^5$ copies/reaction). Whenever the quantity of HPV genome was insufficiently high enough to be detected by the Anyplex device by running up to 40 PCR cycles, the test result was considered as invalid. Analyses were run twice before officially declaring the test result as "invalid".

Statistical analyses

Data were analysed with the Stata Statistical Software Release 13 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Socio-demographic data and infection status of the study participants in the blood donor database were first determined. The prevalence of each STI was calculated in terms of different independent variables that were common to the two databases used. The prevalence of each STI was also stratified by age group. All hypotheses were bilateral, and p values < 0.05 were considered statistically significant.

Role of the funding source

This study, and more specifically the CC screening campaign, was supported by the Action Madagascar Foundation and the University Hospitals of Geneva, Switzerland. The funding bodies had no role in the study design, data collection or analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. They mostly provided material assistance on the field.

RESULTS

Socio-demographic characteristics

In total, 7632 men and 800 women were included in the blood donor group (Table 1). Of these, 6715 (79.9%) were aged 20–39 years, and the average age was 30.7 ± 7.9 years for male participants and 31.0 ± 8.3 for female participants. Among the professional activity categories, farmers were most strongly represented (41.5%, 2380/5732). The male and female populations included the same proportions of farmers and students. However, women worked independently more often than men (43.6% [217/498] vs 27.5% [1439/5234], respectively; $p < 0.001$). In this population, women more often came from rural areas than men (52.0% [259/498] vs 38.4% (2008/5224], respectively; $p < 0.001$).

In the group of women screened for CC, the women were older than in the donor group, with a mean age of 43.4 ± 9.1 years. Similar to the donor population, 509 (55.4%) of these women lived in rural areas and 482 (58.1%) were farmers.

Table 1

Socio-demographic data and infectious status of the study participants in the blood donor group (n = 8432)

Variable	Total		Men		Women		p value
	N	%	N	%	N	%	
Total	8432	100	7632	90.5	800	9.5	
Age (mean ± SD), y	30.7 ± 7.9		30.7 ± 7.8		31.0 ± 8.3		0.329
Age groups, y							0.001
<20	386	4.5	334	4.4	52	6.5	
20-29	3622	43.1	3305	43.5	317	39.8	
30-39	3093	36.8	2816	37.0	277	34.7	
≥40	1301	15.5	1150	15.1	151	19.0	
Work							<0.001
Farmer	2380	41.5	2170	41.5	210	42.2	
Employee	816	14.2	762	14.5	54	10.8	
Independent	1656	28.9	1439	27.5	217	43.6	
Student	175	3.1	159	3.0	16	3.1	
Builder	705	12.3	704	13.5	1	0.2	
Location							<0.001
Urban	3455	60.4	3216	61.6	239	48.0	
Rural	2267	39.6	2008	38.4	259	52.0	
HIV status							0.443
Positive	48	0.6	45	0.6	3	0.4	
Negative	8384	99.4	7587	99.4	797	99.6	
HBV status							0.657
Positive	187	2.2	171	2.2	16.0	2.0	
Negative	8236	97.8	7452	97.8	784	98.0	
Syphilis status							0.233
Positive	46	0.6	44	0.6	2	0.3	
Negative	8385	99.5	7587	99.4	798	99.8	

Abbreviations: SD, standard deviation; y, years; HBV, Hepatitis B virus; HIV, Human immunodeficiency virus; N, number

Prevalence of STIs

The prevalence of STIs according to socio-demographic factors is shown in Table 2. Of the 1020 women in the CC group, 401 (39.3%) were positive for hrHPV infection and 124 (12.6%) for lrHPV infection.

The prevalence of HIV infection was 0.6% (45/7632) in men and 0.4% (3/797) in women. The mean age of the HIV-positive population was 29.5 ± 8.2 years (range 18–51 years). HBV infection prevalence was 2.2% (171/7623) in men and 2.0% (16/800) in women. HBV-positive individuals were aged 18–48 years (mean age, 29.1 ± 7.6 years). Among men, 0.6% (44/7631) tested positive for syphilis, and 0.3% (2/800) of women tested positive. Syphilis-positive individuals were aged 18–46 years (mean age, 30.2 ± 7.4 years).

Table 2

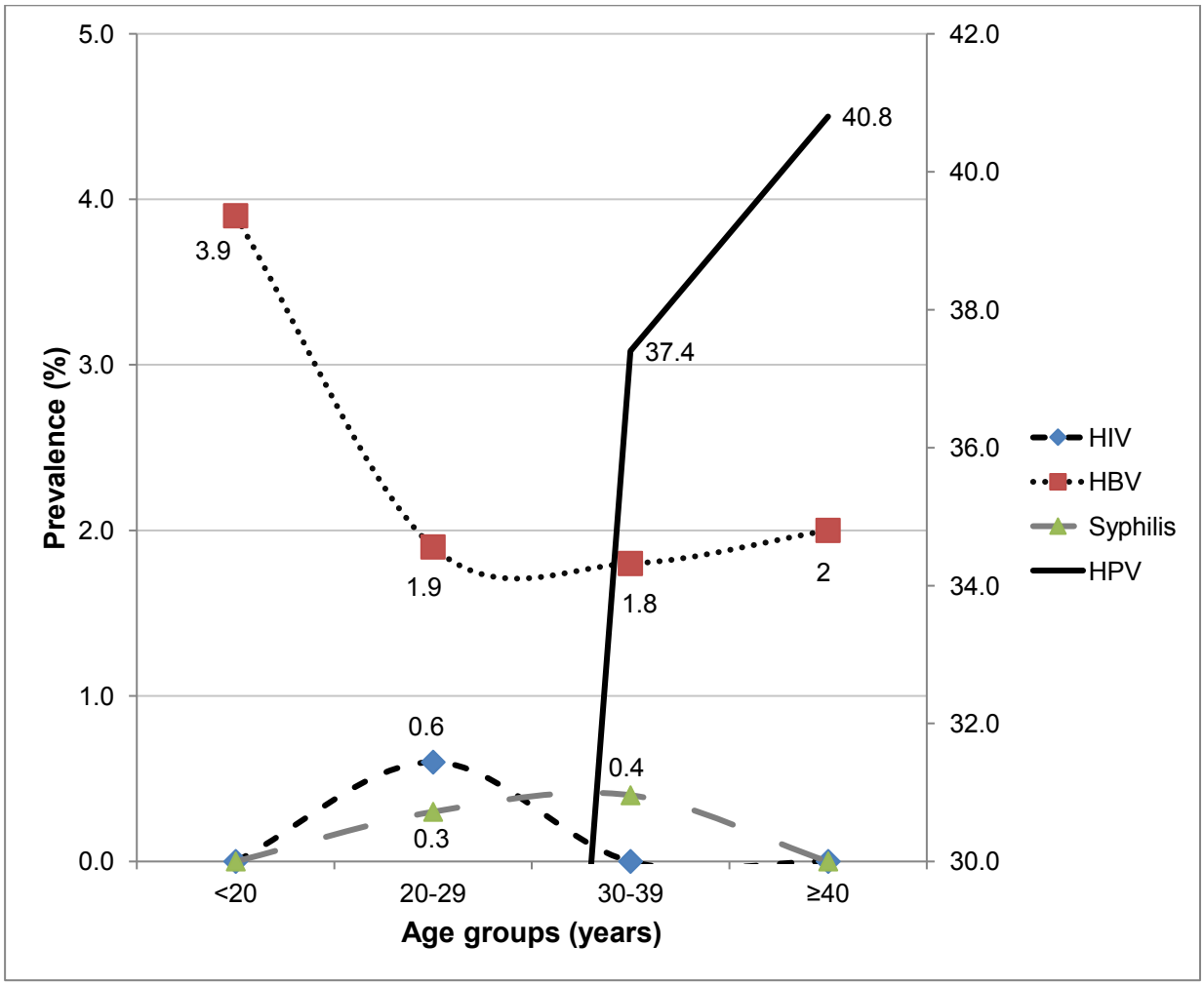
HIV, HBV, HPV, and syphilis infection status according to different variables

Variable	HIV				p value*	HBV				p value*	Syphilis				p value*	HPV				p value*
	Pos		Neg			Pos		Neg			Pos		Neg			Pos		Neg		
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Total	49	0.6	8388	99.4		187	2.2	8241	97.8		46	0.6	8390	99.4		401	39.3	619	60.7	
Age (mean ± SD), y	29.5 ± 8.2		30.7 ± 7.9		0.313	29.1 ± 7.6		30.7 ± 7.9		0.004	30.2 ± 7.4		30.7 ± 7.9		0.656	43.5 ± 9.1		43.2 ± 9.2		0.592
Age (range), y	18-51		16-75			18-48		16-75			18-46		16-75			30-65		30-65		
Gender					0.443					0.657					0.233					
Male	45	0.6	7587	99.4		171	2.2	7452	97.8		44	0.6	7587	99.4		0		0		
Female	3	0.4	797	99.6		16	2.0	784	98.0		2	0.3	798	99.7		401	39.3	619	60.7	
Work					0.910					0.257					0.978					0.253
Farmer	12	0.5	2368	99.5		60	2.5	2320	97.5		13	0.6	2367	99.4		199	41.3	283	58.7	
Employee	3	0.4	813	99.6		15	1.8	801	98.2		3	0.4	813	99.6		54	41.5	76	58.5	
Independent	6	0.4	1651	99.6		28	1.7	1628	98.3		9	0.5	1648	99.5		88	40.7	128	59.3	
Student	1	0.6	174	99.4		6	3.4	169	96.6		1	0.6	174	99.4		0	0.0	1	100	
Builder	2	0.3	703	99.7		13	1.8	692	98.2		4	0.6	700	99.4		0		0		
Location					0.060					0.070					0.280					0.885
Urban	10	0.3	3446	99.7		64	1.9	3392	98.1		21	0.6	3432	99.4		160	39.1	249	60.9	
Rural	14	0.6	2253	99.4		58	2.6	2208	97.4		9	0.4	2258	99.6		241	39.6	268	60.4	

Abbreviations: SD, standard deviation; y, years; HPV, human papillomavirus; HBV, Hepatitis B virus; HIV, Human immunodeficiency virus; N, number*
χ^2 or *t* test was used for group comparisons

Figures 1 and 2 show the prevalence of STIs stratified by age for women and men, respectively. HBV infection was the most frequent STI in men, regardless of age, and tended to decrease with age. The prevalence of HPV infection was extremely high in women compared with the other STIs.

Fig 1. Prevalence of sexually transmitted infections among female participants stratified by age group



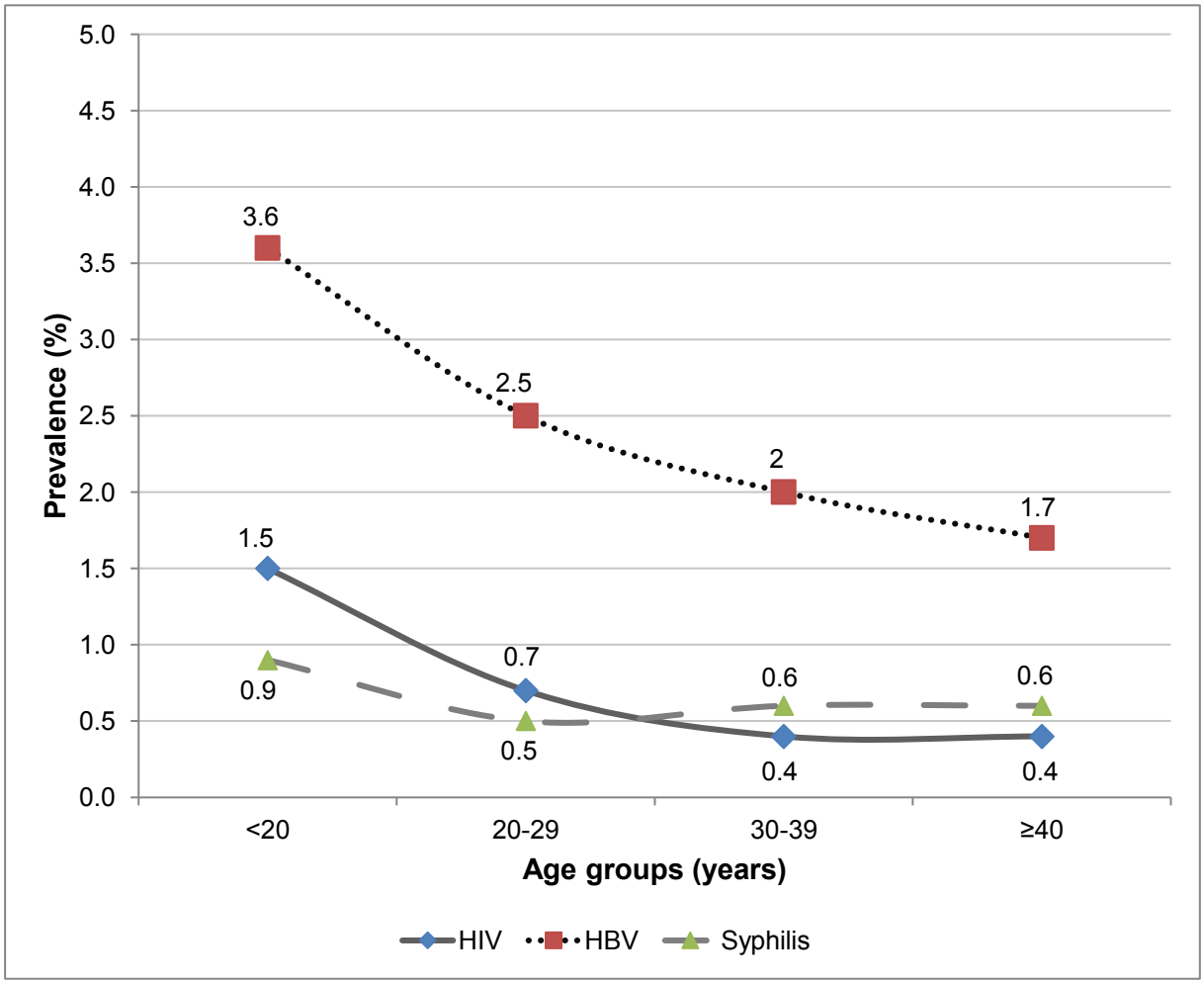
Abbreviations: HPV, human papillomavirus; HBV, Hepatitis B virus; HIV, Human immunodeficiency virus

High-risk HPV types detected: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, and 82

Low-risk HPV types detected: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, and 70

Caption : HPV infection was extremely high in this population, compared with the other STIs. HBV infection was the second most frequent STI in women, regardless of age, and tended to decrease with age. The peak of prevalence of HIV infection appears in women earlier in life compared to that of syphilis.

Fig 2 Prevalence of sexually transmitted infections among male participants stratified by age group

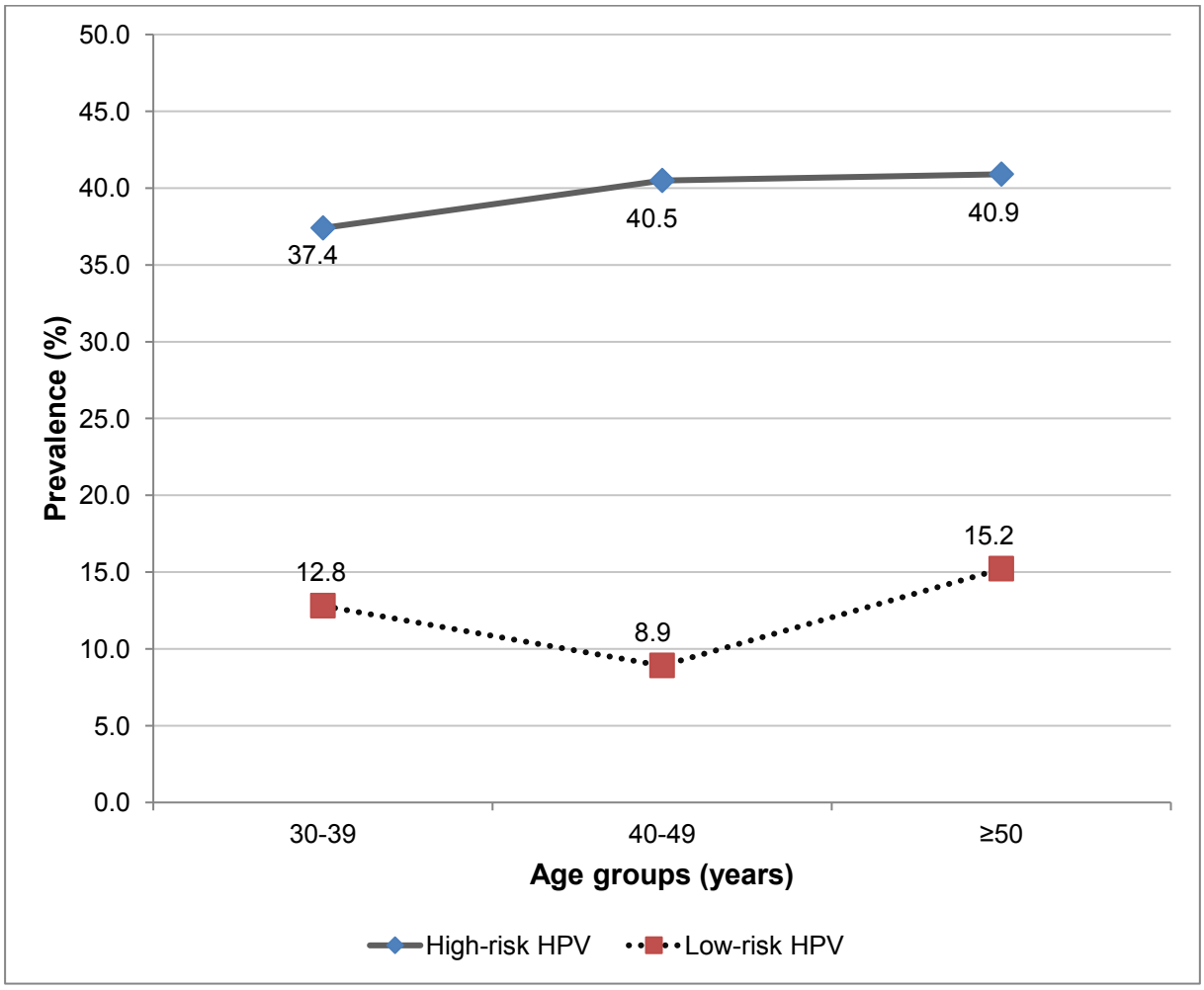


Abbreviations: HBV, Hepatitis B virus; HIV, Human immunodeficiency virus

Caption: In this population, STIs tend to decrease with age and HBV infection is the most common, regardless of age. HIV infection is most prevalent than syphilis before 30 years old, and this trend is reversed thereafter.

Figure 3 reports the prevalence of hrHPV and lrHPV infections among the female participants stratified by age group. hrHPV types were generally more prevalent than lrHPV types in this population. There was also a direct link between increasing age and HPV prevalence for both hrHPV and lrHPV genotypes.

Fig 3. Prevalence of high- and low-risk HPV infection among female participants stratified by age group



Abbreviations: HPV, human papillomavirus

High-risk HPV types detected: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73, and 82

Low-risk HPV types detected: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, and 70

Caption : Regardless of age, hrHPV were higher than lrHPV. These two HPV sub-types group increase with age.

DISCUSSION

In contrast to the high prevalence of HPV infection (39.3%) detected, the prevalence of the other STIs was relatively low. The high rate of HPV infection among the Malagasy women screened is consistent with published meta-analyses and a systematic review of East Africa, which reported HPV rates of 33.6% and 42.2% in women with normal cytology [16, 17].

The prevalence of HPV infection in sub-Saharan African countries vary from 10.5% (Nigeria) to 47.9% (Guinea), with 39.0% in Cameroon [18]. Another study in Madagascar in 2010 reported an HPV rate of 36.7% in a population of female sex workers aged 18–58 years in Antananarivo [2]. Although that study population differed from ours, the estimated prevalence of HPV infection was similar to our finding, but lower than that in other African countries (among female sex workers, the prevalence of HPV infection was 62.6% in South Africa and 43.0% in Senegal) [2]. We also observed a higher prevalence of hrHPV than lrHPV types in our study population. This may be partly explained by the fact that the Anyplex™ II HPV28 test detects a greater number of hrHPV than lrHPV genotypes (19 and nine, respectively).

The prevalence of HIV infection in Madagascar seems to be lower than that observed in other East African countries. According to the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) global report of 2010, the prevalence of HIV infection in this region ranged from 5.6% in the United Republic of Tanzania to 25.9% in Swaziland [18]. In Cameroon, where the prevalence of HPV infection is extremely close to that found in this study, the self-reported prevalence of HIV infection was 9.0% in a population of women aged 30–65 years screened for HPV infection and CC [19]. In 2014, the National AIDS Committee of Madagascar reported an HIV infection prevalence of 0.5% in the general population [20], but a higher prevalence in high-risk populations, including sex workers (1.3%), intravenous drug users (7.1%), and men who have sex with men (14.7%), among whom 99.3% of new infections arose. Therefore, the AIDS epidemic currently seems to be concentrated in some subgroups of the Malagasy population. Wang et al. reported 2000 new cases of HIV infection

in Madagascar in 2015, 42,510 people living with HIV, 4420 HIV/AIDS-related deaths, and antiretroviral therapy coverage of 1.35% in the infected population [21].

Despite the low prevalence of HIV infection, the risk factors for STIs, including poverty, sex work, and difficulty in accessing the health system, are still major issues in Madagascar. The prevalence of others STIs is also relatively high in the country. According to the New York Times, the prevalence of STIs among sex workers in Antananarivo (capital of Madagascar) was 77.5% in 2004 [22]. In 2005, a study conducted in rural Madagascar showed that, in this setting, 37.5% of women and 26.8% of men were infected with a curable STI [23]. The prevalence of syphilis in Madagascar in 2008 was 5.6% (15% in 1995), whereas in other sub-Saharan African countries, such as Botswana, it was only 0.95% [1].

In 2001, Behets et al. examined the epidemiological factors for STIs in Madagascar in women seeking primary care for vaginal discharge [24], and reported a 4% prevalence of syphilis. The discrepancy with our finding (0.3% in women) is attributable to at least two factors: the women in the study by Behets et al. came exclusively from an urban area (Antananarivo city), and the women in our study were not necessarily attending the clinic for genital discharge. The prevalence of syphilis was investigated in various African countries in 1990 with RPR testing, and was 0.5% in Zimbabwe, 8.2% in Mozambique, 10.0% in Swaziland, and 17.6% in Malawi. [25]. In contrast, the prevalence of syphilis in the Ambanja region remains low, which we assume to be the consequence of the effective prevention and screening programs implemented in the country.

In 1996, Boisier et al. used HBsAg testing to estimate an HBV infection prevalence of 20.5% in the general Malagasy population [26]. Like our findings, this prevalence was independently higher in men and in the rural population. The mean HBV infection prevalence of 2.2% in our study population and the well-known routes of HBV transmission (vertical, early-life horizontal, and adult horizontal [27]) suggest that medico-surgical advances and prevention programs have reduced this disease in Madagascar in the past 20 years.

The presence of an STI is itself a risk factor for contracting another STI. This is probably attributable to both the impairment of the immune response by STIs such as HIV

infection and the presence of risk factors that are common to many STIs. In Zimbabwe, Smith-McCune et al. found that women with an HPV infection were at higher risk of HIV infection. Moreover, the HPV-induced inflammatory reaction in the cervix attracts HIV target cells, such as lymphocytes and macrophages, thus facilitating viral entry into the host [28]. According to Catarino et al., the independent risk factors for HPV infection in Cameroon include being a housewife, young, single, using hormonal contraception, and HIV co-infection [19]. HPV and HIV infection share the same transmission routes and behavioural risk factors. Therefore, our findings on the prevalence of HPV infection in Madagascar should imply a higher prevalence of HIV infection on the island.

Genital ulcer is another risk factor for contracting HIV infection. In Kenya, Greenblatt et al. observed a 16.5% rate of HIV infection in men presenting with genital ulcer [24]. Galvin et al. also observed that contracting HIV after sexual intercourse with an HIV-positive person is rare unless a genital ulcer is present [30]. Our findings suggest that if there is a correlation between the prevalence syphilis and HIV infection in Madagascar, the prevalence of syphilis is too small to be a significant risk factor for HIV infection. Nevertheless, given the evidence-based correlation between HPV infection and HIV acquisition, it is unusual that the HIV infection prevalence in Madagascar remains below 1% despite an HPV infection prevalence of 39.3%.

The insular position of Madagascar, its low level of migration, and its efficient prevention programs seem to constitute protective factors against STIs [20]. Moreover, circumcision is widely practiced on the island and is known to protect men from syphilis [20, 31]. All these elements favour low rates of STIs, although there are many risk factors for STIs and at least some are present and increasing in Madagascar. These factors include sex work, migration from rural to urban centres, blood rituals involved in some local customs and multiple sexual partners, which may increase the prevalence of some STIs more than others [20, 32]. A study conducted in Toamasina Province among 15–24 year olds reported that among sexually active individuals, only four in 10 men and two in 10 women had ever used a

condom, and that less than 15% had used one during their last episode of sexual intercourse [33].

A particular strength of this study is that it provides recent information about four STIs in Madagascar based on a relatively large population sample. These data should be useful in improving the efficiency of programs that focus on the prevention, screening, and treatment of STIs in this country.

Our study had some limitations. Because it was a retrospective study, only a limited amount of socio-demographic data was available for the blood donor sample. Moreover, we analysed data from two different populations, although we do not believe this affected our epidemiological analysis. Although these two populations differed in their age and sex distributions, all the participants were from the Ambanja region and the aim of this study was to establish the prevalence of HPV infection and other STIs in this area. Thereafter, the most important bias of this study is certainly the fact that the recruited participants were volunteers in the two population. In effect, people who know they are infected by a STI will probably not go to screening, especially for blood giving. However, as shown above, our results are consistent with prevalence found in the literature. Moreover, in view of the difficulties in finding reliable data on developing countries, this alternative seemed to us a good idea to assess the situation in this setting. Other potential biases are the limited geographical area were was conducted the study and the limitation in the access of the health system in this setting, due to the lack of socio-economic means.

In conclusion, the prevalence of STIs in the Malagasy population is paradoxical insofar as it is difficult to understand how such a high rate of HPV infection can coexist with a low and apparently stable rate of HIV infection. Our results suggest that the prevalence of STIs results not simply from a single cause–effect association, but rather from a complex network of environmental, genetic, behavioural, physio-pathological, and migratory factors. However, the HPV status in Madagascar is alarming, so efforts to establish solid CC screening programs in this context must continue. Currently, the screening and prevention programs for the STIs seen in this study are ongoing on the field. Next steps in the

population-based assessment are to reinforce ongoing efforts, continue them and involve new projects. Among these, it seem important to us to mention the screening of other areas and population in Madagascar (specifically the cities and the population with several risk factors), vaccination campaign, routine serological control of blood donations, reduction of the number of sexual partners, increase in the use of condoms, and education of the young Malagasy population about STIs.

Although HPV infection, syphilis, and HBV infection do not seem to influence the prevalence of HIV infection in Madagascar, we consider it important to note the potential involvement of these STIs, particularly HPV infection and syphilis, in a hypothetical future increase in the HIV infection epidemic on the island. Therefore, further investigations are required to clarify the situation, by studying a broad spectrum of sexually transmitted co-infections in HPV-positive and HPV-negative Malagasy women and their influence on the prevalence and persistence of HPV infection. Assessing the correlations between HPV infection and other STIs will provide new insight into the natural history of HPV infections and the development of CC. Although there are not yet any data on the burden of HIV infection and other STIs in Madagascar, information on their prevalence is important for a general evaluation of the reproductive health and health promotion among the population.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

AIDS : Acquired Immune Deficiency Syndrome

CC : Cervical Cancer

CCER : Cantonal Human Research Ethics Commission of Geneva

DPO : Dual-Priming Oligonucleotide

HBV : Hepatitis B Virus

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HPV : Human PapillomaVirus

hrHPV : high-risk Human PapillomaVirus

lrHPV : low-ridk Human PapillomaVirus

PCR : Polymerase Chain Reaction

RPR : Rapid Plasma Reagin

STIs : Sexually Transmitted Infections

TOCE : Tagging Oligonucleotide Cleavage and Extension

UNAIDS : Joint United Nation Program on HIV/AIDS

REFERENCES

1. Banque Mondiale, Programme global de lutte contre le VIH/SIDA. *VIH/SIDA - Obtenir des resultats.* 2008. URL : http://siteresources.worldbank.org/INTHIVAIDS/Resources/375798-1132695455908/M&EGRMadagascarFR.pdf

2. Smith JS, Van Damme K, Randrianjafisamindrakotroka N, Ting J, Rabozakandraina T, Randrianasolo BS, Raharinivo M, Zanasaotra S, Hobbs M, Rinas A, Cohen M, Gravitt P, Behets F. Human papillomavirus and cervical neoplasia among female sex workers in madagascar. *Int J Gynecol Cancer* 2010:20(9):1593-6.

3. Rakotozafy J.C.R., Ratiarson A.C. Prevalence and associated factors to human papillomavirused types 16 and 18 among malagasy women in Fianarantsoa, Madagascar. *Clin Med Diagnostics* 2013:3(3):56-60.

4. Vassilakos P, Catarino R, Bougel S, Munoz M, Benski C, Meyer-Hamme U, Jinoro J, Heriniainasolo JL, Petignat P. Use of swabs for dry collection of self-samples to detect human papillomavirus among malagasy women. *Infect Agent Cancer* 2016:11:13.

5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999:189(1):12-9.

6. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection : keys to malignant progression. Trends Microbiol 2011:19(1):33-9.

7. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, Landesman SH. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sexually transmitted disease*. 1996 Jul-Aug;23(4):333-41

8. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Østerlind A, Meijer C J L M, Van Den Brule A J C. Risk factors for HPV infection in women from sexually transmitted disease clinics: comparison between two areas with different cervical incidence. *Int J Cancer.* 1998 Jan 5;75(1):1-8

9. Ley C, M. Bauer H, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, Tashiro CJ, Manos MM. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *Journal of the national cancer institute*. 1991 Jul 17;83(14):997-1003

10. Stein L, Urban MI, O'Connell D, Yu XQ, Beral V, Newton R, Ruff P, Donde B, Hale M, Patel M, Sitas F. The spectrum of human immunodeficiency virus-associated cancers in a South African black population: results from a case-control study, 1995-2004. *Int J Cancer* 2008:122(10): 2260-5.

11. Choudhury SA, Choudhury NA, Humphrey AD, Berthaud V, Ladson G, Tucker VA, Vermund SH. Higher prevalence of human papillomavirus-related cervical precancerous abnormalities in HIV-infected compared to HIV-uninfected women. *J Natl Med Assoc* 2016:108(1):10-23.

12. Ng'andwe C, Lowe JJ, Richards PJ, Hause L, Wood C, Angeletti PC. The distribution of sexually transmitted human papillomaviruses in HIV positive and negative patients in Zambia. *BMC Infect Dis* 2007:7:77.

13. Catarino R, Vassilakos P, Jinoro J, Broquet C, Benski AC, Meyer-Hamme U, Petignat P. Human papillomavirus prevalence and type-specific distribution of high-and low-risk genotypes among Malagasy women living in urban and rural areas. *Cancer Epidemiol* 2016:42:159-66.

14. Kunckler M, Schumacher F, Kenfack B, Catarino R, Viviano M, Tincho E, Tebeu PM, Temogne L, Vassilakos P, Petignat P. Cervical cancer screening in a low-resource setting: a pilot study on an HPV-based screen-and-treat approach. *Cancer Medicine* 2017; 6(7):1752–1761

15. Broquet C, Triboullier D, Untiet S, Schafer S, Petignat P, Vassilakos P. Acceptability of self-collected vaginal samples for HPV testing in an urban and rural population of Madagascar. *African Health Sciences* 2015:15(3):755-61

16. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis* 2010:202(12):1789-99.

17. Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Soo-Min Park H, Bain PA, Maranda L, Gordon Ogembo J. Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with

normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015:10(4): e0122488.

18. UNAIDS. Global reports: UNAIDS report on the global AIDS epidemic. 2010. URL : *http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.html*

19. Catarino R, Vassilakos P, Tebeu PM, Schäfer S, Bongoe A, Petignat P. Risk factors associated with human papillomavirus prevalence and cervical neoplasia among Cameroonian women. *Cancer Epidemiol* 2016:40:60-66.

20. Madagascar, Comité national de lutte contre le SIDA. Rapport d'activité sur la riposte au SIDA à Madagascar. April 2014. URL:*http://files.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2014countries/MDG_narrative_report_2014.pdf*

21. Wang H, Wolock TM, Carter A, and the GBD 2015 HIV Collaborators. Estimates of global, regional, and national incidence, prevalence, and mortality of HIV, 1980-2015: the global burden of disease study 2015. *Lancet HIV* 2016:3(8):e361-87.

22. Donnelly J. Madagascar's low incidence of HIV/AIDS. The New York Times 2004. URL : *http://external.wildmadagascar.org/2004/globe_112004.shtml*

23. Leutscher P, Jensen JS, Hoffmann S, Berthelsen L, Ramarakoto CE, Ramaniraka V, Randrianasolo B, Raharisolo C, Bottiger B, Rousset D, Grosjean P, McGrath MM, Christensen N, Migliani R. Sexually Transmitted Infections in Rural Madagascar at an Early Stage of the HIV Epidemic: a 6-month community-based follow-up study. *Sex Transm Dis* 2005:32(3):150-155.

24. Behets F, Andriamiadana J, Rasamilalao D, Ratsimbazafy N, Randrianasolo D, Dallabetta G, Cohen M. Sexually transmitted infections and associated socio-demographic and behavioural factors in women seeking primary care suggest Madagascar's vulnerability to rapid HIV spread. *Trop Med Int Health* 2001:6(3):202-11.

25. De Schryver A, Meheus A. Epidemiology of sexually transmitted diseases: the global picture. *Bull World Health Organ* 1990:68(5):639-54.

26. Boisier P, Rabarijaona L, Piollet M, Roux JF, Zeller HG. Hepatitis B virus infection in general population in Madagascar: evidence for different epidemiological patterns in urban and in rural areas. *Epidemiol. Infect* 1996:117(1):133-7.

27. Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK, Iloeje U, Veenstra DL, Kowdley KV. Global epidemiology of hepatitis b virus. *J Clin Gastoenterol* 2004:38(10 Suppl 3):S158-68.

28. Smith-McCune KK, Shiboski S, Chirenje MZ, Magure T, Tuveson J, Ma Y, Da Costa M, Moscicki AB, Palefsky JM, Makunike-Mutasa R, Chipato T, van der Straten A, Sawaya GF. Type-specific cervico-vaginal human papillomavirus infection increases risk of HIV acquisition independent of other sexually transmitted infections. *PLoS One* 2010: 5(4):e10094.

29. Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA, Quinn TC, Critchlow CW, Ashley RL, D'Costa LJ, Ndinya-Achola JO, Corey L, Ronald AR. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1988:2(1)47-50.

30. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol* 2004: 2(1):33-42.

31. Newell J, Senkoro K, Mosha F, Grosskurth H, Nicoll A , Barongo L, Borgdorff M, Klokke A, Changalucha J, Killewo J, Velema J, Muller AS, Rugemalila J, Mabey D, Hayes R. A population-based study of syphilis and sexually transmitted diseases syndromes in north-western Tanzania. 2. risk factors and health seeking behaviour. *Genitourin Med* 1993:69(6):421-6.

32. Xueref S, Holianjavony J, Daniel R, Kerouedan D, Fabry J, Vanhems P. The absence of HIV seropositivity contrasts with a high prevalence of markers of sexually transmitted infections among registered female sex workers in Toliary, Madagascar. *Trop Med Int Health* 2003:8(1):60-6.

33. Meekers D, Silva M, Klein M. Determinants of condom use among youth in Madagascar. *J Biosoc Sci* 2006: 38(3):365-80.