

I. Introduction et cadre du sujet

La peste est une maladie de rongeurs transmissible à l'homme par piqûre de puce infectée. *Yersinia pestis*, l'agent étiologique de la peste est une entérobactérie très virulente qui avait provoqué des pandémies meurtrières. Si la peste humaine est devenue une maladie rare sur le plan mondial, elle est encore active dans quelques foyers tropicaux, en provoquant des épidémies mortelles. En quelques décennies, Madagascar est devenu le pays qui déclare le plus de cas de peste à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) avec 75% des cas mondiaux déclarés en 2014 (Bertherat 2016). Une forte proportion de ces cas serait expliquée par les facteurs sociaux et économiques du pays, alliant pauvreté et insalubrité, favorisant le contact avec le réservoir qui est le rat et ses puces (Rubini et al 2016).

Depuis son entrée sur le territoire malagasy en 1898, beaucoup d'efforts ont pu être déployés pour maîtriser au mieux cette maladie afin de réduire la mortalité. Ces efforts englobent l'assainissement, les traitements insecticides, en passant par les vaccins distribués dans les années 30 (Brygoo 1966), les traitements antibiotiques et le développement d'un Test de Diagnostic Rapide (TDR) de la peste (Rahalison et al 2000). Si la mortalité a baissé, l'accès aux soins reste encore difficile à cause de contextes sociaux et économiques, retardant le diagnostic et la prise en charge des malades, favorisant ainsi les épidémies familiales et également la mortalité (Rubini 2015).

Un des aspects de la lutte contre la peste est la lutte anti-vectorielle. La stratégie de lutte contre les puces vectrices de la bactérie de la peste n'a pas vraiment changé depuis la mise en œuvre des premières luttés chimiques à la fin des années 40. Elle est basée sur l'épandage d'insecticide chimique en poudre dans les habitations à chaque suspicion ou confirmation de cas de peste. Cependant les phénomènes de résistance aux insecticides ont mené à changer constamment d'insecticide après une certaine durée d'utilisation (Coulange et al 1982). La puce orientale du rat, *Xenopsylla cheopis* principal vecteur a été la cible des traitements insecticides effectués à l'intérieur des habitations. Actuellement, la lutte-anti vectorielle se doit de répondre aux enjeux posés par le réchauffement climatique qui impacte sur la distribution de la peste (Ari et al 2011), l'évolution des connaissances en lutte anti-vectorielle (nouvelles méthodes de lutte), le coût des opérations de lutte, la découverte de nouvelles espèces de puces potentiellement vectrices qui pourront avoir une biologie différente des vecteurs « classiques », et la résistance aux insecticides.

Ainsi dans ce contexte l'objectif de ce travail est l'amélioration de la lutte contre les puces vectrices de la bactérie de la peste à Madagascar. Quatre grandes parties seront abordées dans cette thèse. La première partie décrit des expériences en laboratoire pour mettre en place un élevage fonctionnel de puce, partie essentielle pour la réalisation de l'ensemble des travaux. La deuxième partie traite de la surveillance de la sensibilité des puces vectrices aux insecticides afin de recommander une lutte adaptée. La troisième partie concerne une évaluation sur terrain de l'efficacité des méthodes de lutte disponibles actuellement sur la réduction de la densité des vecteurs. Enfin la quatrième partie traite des essais en laboratoire d'un insecticide systémique, le fipronil, en tant que nouvelle approche pour la lutte contre les puces de rat à Madagascar.

1. Généralités sur la peste

1.1. Historique et découvertes

Les cas de peste humaine ont été connus et rapportés depuis des époques lointaines, même si les informations qui ont subsisté dans le temps portent parfois confusion avec d'autres épidémies (Tikhomirov 1999). Les épidémies de peste seraient contemporaines de l'époque pharaonique (XVI^e-XVII^e siècle av J -C) dans la vallée du Nil, selon des données archéologiques et la distribution actuelle des puces et des rongeurs (Panagiotakopulu 2004). Des études récentes de phylogénie de la bactérie ont montré une infection à *Y. pestis* vieille de 5000 ans (III^e siècle av J -C) dans des restes humains trouvés en Eurasie datant de cette époque. Il s'avère que cette souche ancienne était moins virulente que celles qui avaient causé les épidémies de peste bubonique (Rasmussen et al 2015).

Cependant malgré les avancées sur l'étude de l'origine de l'infection, il est admis que la peste a été à l'origine de trois pandémies historiques (Spyrou et al 2016). La première pandémie ou « Peste de Justinien » qui avait sévissait de 541 à 767 av J -C avait son origine dans le bassin méditerranéen et avait affecté le nord de l'Afrique, l'Europe et le sud de l'Asie. Cette pandémie aurait joué une part importante dans la diminution des populations des régions concernées de l'ordre de 50 à 60% (Perry and Fetherston 1997). La deuxième pandémie qui a perduré de 1346 jusque dans les années 1800, aussi bien connue sous le nom de « Peste Noire » aurait commencé en Asie Centrale et se serait répandue en Europe en suivant les routes commerciales (Spyrou et al 2016, Gross 2016). En 1720, la peste fit son apparition dans le port de Marseille et décima la population, se propageant particulièrement dans les villes à forte densité humaine, malgré les mesures de quarantaine mises en place (Gross 2016). La Peste Noire fut responsable de jusqu'à 25 millions de morts en Europe (Rollins et al 2003). La troisième pandémie débuta dans la province chinoise du Yunnan en 1855 et atteignit Canton puis Hong-Kong en 1894, et Bombay en 1898. L'Inde fut le pays le plus sévèrement touché, mais beaucoup de nouveaux foyers apparurent dans les villes portuaires du monde entier à cause du développement du transit maritime. C'est ainsi que la peste a colonisé beaucoup de régions à l'exemple de l'Amérique, formant des foyers naturels de peste « sauvage » en s'adaptant aux hôtes et vecteurs autochtones (Wimsatt and Biggins 2009). Les foyers naturels de la peste existent sur tous les continents (Figure 1), dans les régions tropicales et subtropicales, à l'exception de l'Australie (Lotfy 2015).

C'est au début de la troisième pandémie que furent découverts l'agent étiologique, les modes de transmission et les moyens de contrôle (Brown 1913). L'agent étiologique de la peste et la connexion

avec les rats furent découverts grâce aux travaux d'Alexandre Yersin en 1894, à Hong- Kong (Yersin 1894). En parallèle et la même année, Shibasaburo Kitasato décrivit un bacille responsable de la peste qu'il proclama différent du bacille de Yersin, mais la description actuelle du bacille correspond aux isolats de Yersin, ceux de Kitasato étant probablement contaminés par des pneumocoques (Brown 1913, Burroughs 1947). En 1898, Paul-Louis Simond et Masanori Ogata, chacun de leur côté ont mis en évidence en Inde le rôle joué par les puces des rats dans la transmission de la peste (Burroughs 1947, Jellison 1959, Mollaret 1991, Perry and Fetherston 1997) Cette découverte fut capitale dans la compréhension de l'épidémiologie et elle permit d'instaurer un programme de lutte plus efficace.

Cette bactérie reste encore une menace en constituant une arme de bioterrorisme, d'ores et déjà utilisée pendant le moyen âge pour affaiblir la défense des villes assiégées (Gross 2016, Santana et al 2016). Une utilisation de la bactérie de la peste sous forme d'aérosol comme arme de bioterrorisme pourrait provoquer en moins de quatre jours un symptôme sévère de peste pulmonaire et une forte mortalité sur la population cible, si des mesures de traitement adéquates ne sont pas correctement prises (Inglesby et al 2000).

1.2. Répartition mondiale

Actuellement, la troisième pandémie sévit encore dans de nombreux pays (Figure 1). Si les progrès concernant les traitements antibiotiques et également l'assainissement des conditions de vie en général ont fait régresser la maladie, plusieurs pays sont encore concernés par des épidémies de peste. Chaque année, de nombreux foyers naturels de la maladie provoquent chez l'homme des cas sporadiques et aussi des flambées épidémiques. Les périodes silencieuses, au cours desquelles peu ou pas de cas sont enregistrés chez l'homme, peuvent faire croire que la peste a été éradiquée jusqu'à ce qu'une nouvelle flambée survienne (Butler 2013). Actuellement plus de 90% des cas mondiaux sont déclarés dans les pays d'Afrique, avec la majorité des cas répertoriés dans les pays comme le Congo (RDC), Madagascar, le Mozambique, Uganda ou la Tanzanie (Lotfy 2015). D'autres foyers de peste restent plus ou moins actifs en Asie. Le Kirghizstan, la Mongolie, la Chine et la Fédération de Russie notifient régulièrement des cas de peste. Sur le continent américain, la Bolivie, le Pérou et les Etats-Unis comportent des foyers actifs (Bertherat 2016).

Avec 482 cas notifiés en 2014, Madagascar est depuis plusieurs années le pays du monde qui est le plus touché (Bertherat 2015). Le statut de pays le plus touché par la peste pourrait aussi s'expliquer par un système de surveillance et de notification des cas très performant. En effet la surveillance de la peste à

Madagascar est l'une des plus performantes au monde, avec 95% des cas suspects qui font l'objet de prélèvement biologique (Bertherat 2016). Par ailleurs, l'effondrement des systèmes de surveillance dans des pays traversant des troubles politiques comme la RDC pourrait sous-estimer le nombre des cas déclarés à l'OMS (Bertherat 2016). Dans les régions où la peste est endémique, les facteurs de risque pour l'homme n'ont pas vraiment changé depuis le Moyen-Age (Rubini et al 2016). Il s'agit des conditions socio-économiques précaires liées à la pauvreté et au contexte de guerre et de famine (Perry and Fetherston 1997, Neerinckx et al 2010, Butler 2013, Rubini et al 2016).

Cependant, un contexte écologique particulier peut favoriser l'apparition des cas humains dans les pays développés tels que les Etats-Unis (Figure 2). La peste est endémique sur plus d'un tiers du territoire des Etats-Unis et touche particulièrement les rongeurs (Eads and Biggins 2015). Les cas de peste humaine sont accidentels, concernant des personnes directement exposés à la vie sauvage et à la manipulation de la bactérie dans les laboratoires (Butler 2013). En 2014, 3 habitants du Colorado ont développé des formes pulmonaires après avoir été exposés à un animal malade et un 4ème a pu être contaminé par l'un d'entre eux, faisant de cet épisode le premier cas possible de transmission interhumaine aux USA depuis 1924 (Bertherat 2016).

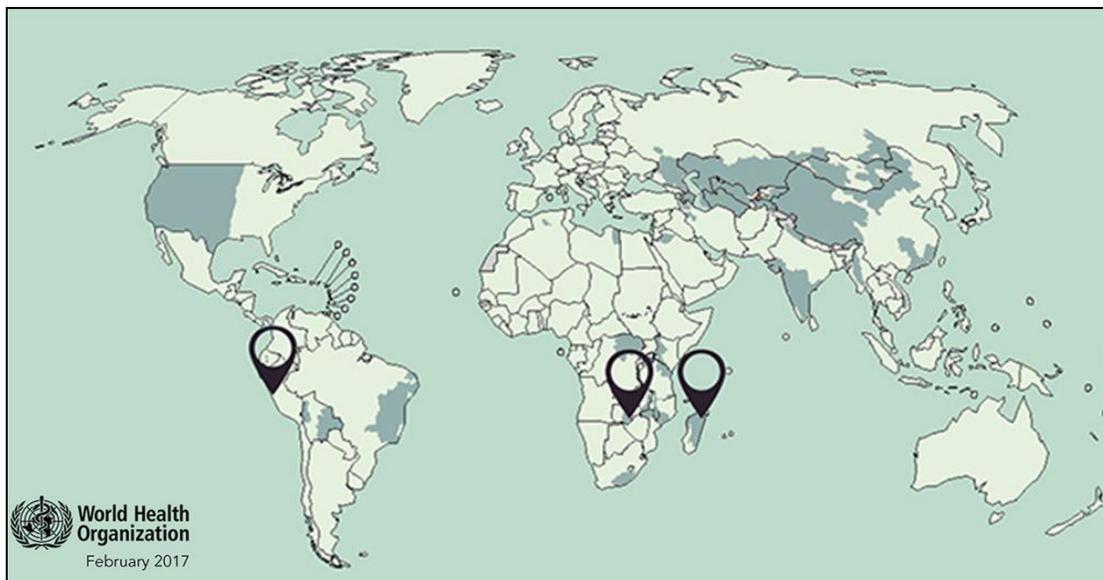


Figure 1. Répartition des foyers potentiels de la peste dans le monde.

En grisé les foyers naturels de peste. Madagascar, la République Démocratique du Congo et la Bolivie sont les pays qui déclarent le plus de cas. (OMS, février 2017 : <http://www.who.int/csr/disease/plague/Plague-February-2017.jpg?ua=1>).

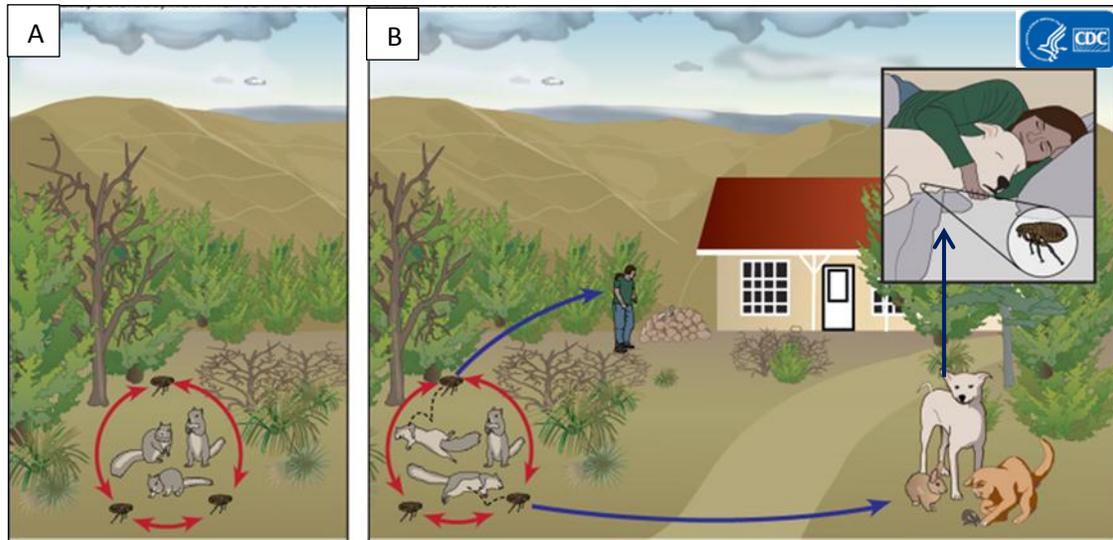


Figure 2. Ecologie de la transmission de la peste aux Etats-Unis.

A. La peste circule dans le milieu sauvage spécialement dans le sud-ouest des Etats-Unis (Arizona, Colorado, Nouveau Mexique et Utah). **B.** L'humain peut se contaminer par piqûre de puce en faisant des activités en plein air (chasse, camping, randonnée) ou par le biais des animaux domestiques en contact avec les animaux sauvages infectés et leurs puces. (Adapté d'après <https://www.cdc.gov/plague/transmission/>).

1.3. Le cycle de la peste

1.3.1. La bactérie de la peste

Yersinia pestis est un coccobacille gram négatif qui appartient à la famille des Enterobacteriaceae, incluant *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* et autres pathogènes entériques généralement transmis par des aliments et de l'eau contaminés (Gage and Kosoy 2005, Lorange et al 2005). *Y. pestis* est unique à la fois dans son choix d'habitat, d'hôte et mode de transmission primaire par piqûre de puces. Pour exister en tant que pathogène vectoriel, la bactérie de la peste doit non seulement survivre et se multiplier dans son hôte invertébré, mais aussi se propager dans l'hôte mammifère à partir du site d'inoculation, habituellement une piqûre de puce. Elle prolifère dans l'hôte vertébré en causant une bactériémie élevée, servant de source d'infection pour les puces qui prennent un repas infectant. Les facteurs de virulence comprennent un ensemble de protéines externes (*Yops*) et l'antigène pH6, impliqués dans les processus cytotoxiques d'échappement au système immunitaire de l'hôte (Gage and Kosoy 2005). Deux facteurs de virulence supplémentaires, la toxine murine (*Ymt*) et le locus *pgm* sont associés à la pathogénicité chez les mammifères, mais aussi à la survie de *Y. pestis* dans les puces (Hinnebusch et al 1996, Hinnebusch et al 1998, Hinnebusch 2005). En sortant du vecteur, son entrée dans un hôte vertébré implique une adaptation à un milieu avec une température plus élevée. *Y. pestis* commence alors à

exprimer l'antigène capsulaire F1 (thermostable et abondamment excrété), qui lui permet de résister à la phagocytose et aux monocytes activés au cours de l'infection (Hinnebusch 2005).

1.3.2. Les réservoirs de la peste

Les rongeurs sont infectés par *Y. pestis* et servent de sources d'infection pour d'autres groupes d'animaux sauvages et domestiques ainsi que pour les humains. Plus de 200 espèces de rongeurs ont été répertoriées comme naturellement infectées mais à des degrés de sensibilité très différents (Gage and Kosoy 2005). Ainsi, une très faible proportion de rongeurs fut qualifiée de réservoirs, les autres n'étant que des hôtes accidentels. Le genre *Rattus sp* constitue le principal réservoir impliqué dans plusieurs foyers de cas humains (Figure 3), par son mode de vie étroitement lié à l'homme (Gage and Kosoy 2005). Dans les foyers naturels de peste où *Rattus sp* est absent (exemple USA), d'autres petits mammifères jouent le rôle de réservoirs (Wimsatt and Biggins 2009, Eads and Biggins 2015). Plusieurs hypothèses sont avancées quant à la pérennisation de la peste selon les foyers et les espèces. L'hétérogénéité de la sensibilité au sein d'une même espèce permet la survie d'individus plus résistants en dépit d'une forte mortalité chez les individus sensibles (Gratz 1999a). Ces individus constituent la part la plus importante des réservoirs qui peuvent transmettre la peste à d'autres populations de la même espèce ou non. Certaines espèces sont plus résistantes que d'autres et peuvent servir de relais aux puces infectées qui ont quitté leur hôte principal en cas d'épizootie, et maintenir l'infection (Gratz 1999a). A Madagascar les insectivores particulièrement résistants à l'infection pourraient servir de réservoirs (Brygoo 1954).

Les animaux domestiques comme les chiens et les chats peuvent constituer des réservoirs ou de relais lors d'épizootie, en consommant des rongeurs infectés ou en tant qu'hôte occasionnel pour les puces infectées (Figure 2). Le chat peut développer une peste pulmonaire et infecter l'homme par aérosol (Doll et al 1994, Gage et al 2000). Les carnivores (famille des *Canidae*), sont particulièrement résistants à l'infection et servent d'animaux sentinelles: une sérologie positive chez les coyotes, les renards et les chiens montre une circulation du bacille dans leur milieu (World Health Organization 2006, Wimsatt and Biggins 2009, World Health Organization 2009).

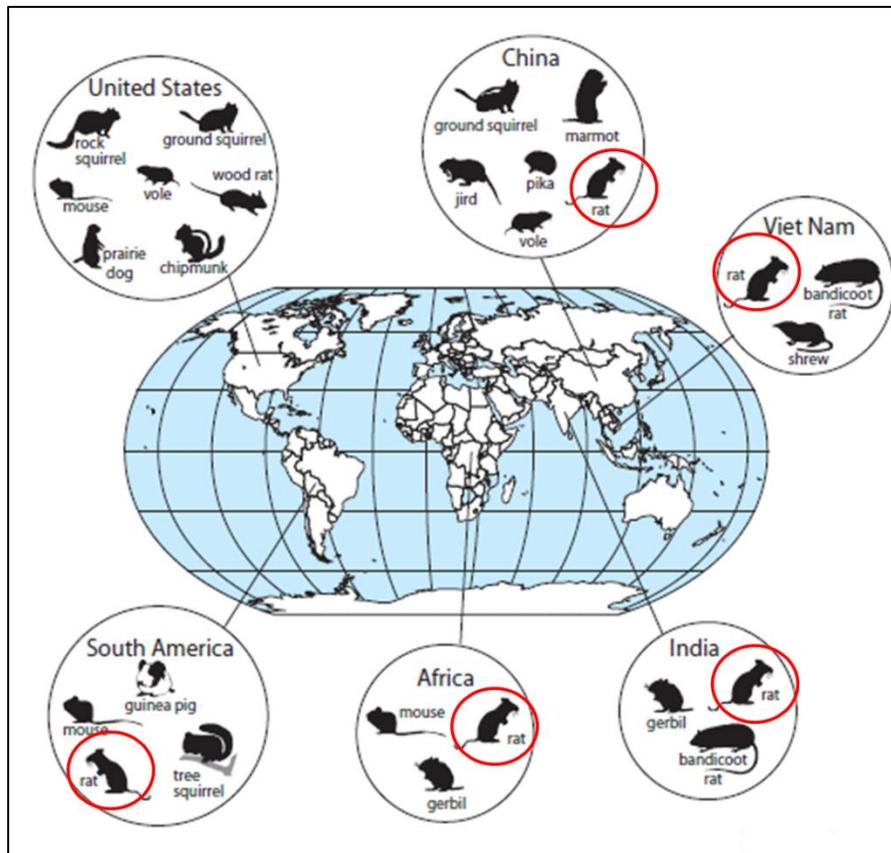


Figure 3. Diversité des rongeurs impliqués dans les foyers naturels de la peste.
 Les rats (cerclés de rouge) sont les principaux reservoirs dans beaucoup de foyers. (Adapté d'après Abbott and Rocke 2012).

1.3.3. Les puces vectrices

La transmission chez l'homme et chez les rongeurs se fait surtout par le biais de puces infectées (Gratz 1999a). Actuellement environ 80 espèces de puces ont été trouvées naturellement infectées par la peste, mais seule une petite proportion est considérée comme bons vecteurs. (Gage and Kosoy 2005, Eisen and Gage 2012). Des études de compétence vectorielle impliquant plusieurs espèces de puces ont montré que seulement une très faible proportion des espèces étudiées était capable de transmettre la bactérie de la peste, même si elles ont été trouvées naturellement infectées ou pouvant être artificiellement infectées au laboratoire (Burroughs 1947, Pollitzer 1954). Par ailleurs les différentes conditions dans lesquelles les infections en laboratoire ont été conduites peuvent conduire à des conclusions différentes concernant la compétence vectorielle d'une espèce (Eisen, Vetter, et al 2008). Des infections sur animaux ont été effectués avec diverses espèces d'hôte pouvant influencer les

résultats de l'infection des puces (Bacot and Martin 1914, Girard 1942, Burroughs 1947, Kartman et al 1956, Hinnebusch et al 1996). Des dispositifs d'infection artificielle ont été développés pour standardiser la bactériémie nécessaire pour infecter une puce (Hinnebusch et al 1998, Hinnebusch 2005, Eisen et al 2008, Bland et al 2015, Bland and Hinnebusch 2016, Hinnebusch et al 2017). Mis à part les conditions physiologiques déterminant le degré d'infection chez l'hôte mammifère, une combinaison de facteurs complexes inhérents à la souche de bactérie (notamment sa virulence), à la puce, ainsi qu'aux conditions extérieures est essentielle pour que la transmission puisse avoir lieu (Hinnebusch 2005, Lorange et al 2005). La compétence vectorielle chez la puce est un processus biologique tel qu'observé chez d'autres insectes vecteurs, avec une période d'incubation extrinsèque qui se passe exclusivement dans le vecteur (Hinnebusch 2005).

Pour qu'une puce puisse jouer un rôle efficace en tant que vecteur de *Y. pestis*, quelques conditions sont nécessaires: premièrement, la puce doit pouvoir ingérer l'organisme responsable de la peste avec son repas sanguin. Deuxièmement, elle doit vivre assez longtemps pour que le pathogène se multiplie suffisamment. Troisièmement, elle doit être capable de transférer le pathogène à un hôte animal ou humain dans des concentrations suffisantes pour provoquer l'infection. Enfin, elle doit être présente en nombre suffisamment élevé pour maintenir l'infection localement (Gratz 1999a, Eisen and Gage 2012).

Xenopsylla cheopis est considérée dans beaucoup de foyers de peste comme vecteur majeur. A part son affinité avec la bactérie de la peste, *X. cheopis* est devenu le vecteur notoire de *Y. pestis*, car la propagation de cette maladie via la voie maritime a été attribuée à la présence de cette puce sur son hôte de prédilection, le rat accompagnant les navires (Beaucournu 1999). Cependant, pour que la peste puisse subsister à l'état endémique dans une région, il faut que les rongeurs locaux et leurs puces puissent prendre le relais, surtout dans les foyers naturels ou sauvages (Eads and Biggins 2015). Ainsi, selon la région, plusieurs espèces de puces peuvent être impliquées dans le cycle selvatique selon les foyers et les hôtes naturels.

D'autres hypothèses de voie de transmission impliquant les puces ont été avancées, telle que la contamination par les déjections de puce, par la puce elle-même écrasée sur une plaie, ou l'ingestion de puces infectées. Cependant ces voies de transmission sont considérés comme très rares ou même quasi improbables (Burroughs 1947).

1.3.4. La peste humaine : épidémiologie, manifestation clinique, diagnostic et traitements

L'humain est considéré comme un hôte accidentel dans le cycle de la peste. Contrairement aux autres zoonoses, la persistance de la peste ne dépend pas de la survie des hôtes humains, ainsi c'est une infection extrêmement mortelle (Gross 2016). L'homme peut être exposé à l'agent causal de la peste par différentes façons, mais la manière la plus fréquente est par une piqûre de puce infectante (Figure 4).

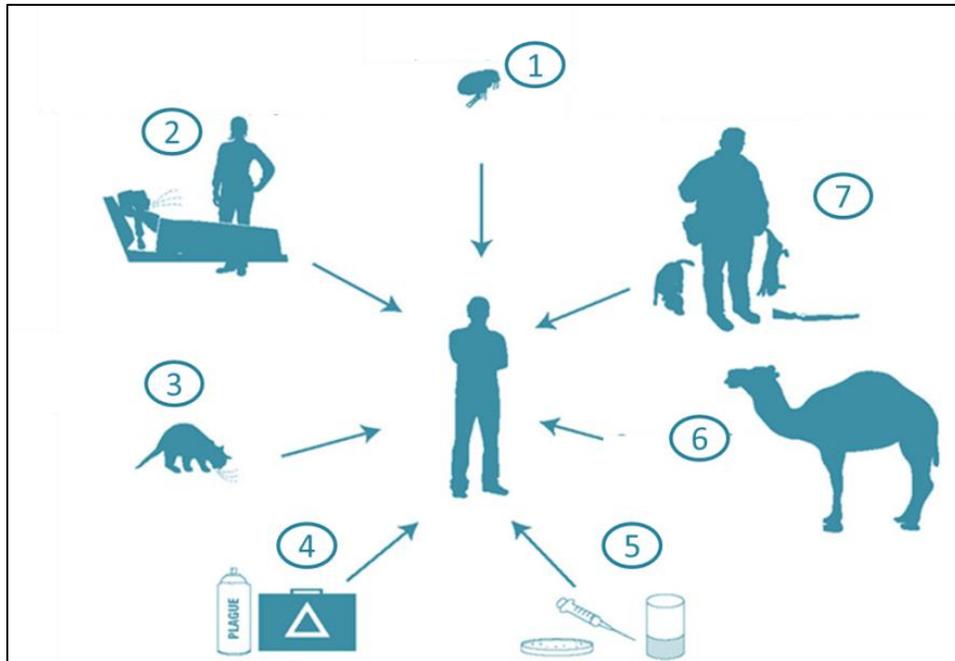


Figure 4. Mode de contamination de l'homme par *Y. pestis*.

1- piqûre de puce infectée, **2-** contact avec un malade de peste pulmonaire, **3-** contact avec un animal domestique infecté, **4-** bioterrorisme, **5-** accidents de laboratoire par manipulation d'agents infectieux, **6-** consommation de viande contaminée et **7-** contact avec du sang d'animaux contaminés. (Adapté d'après Abbott and Rocke 2012).

La peste bubonique, résultante d'une piqûre de puce, est ainsi la forme la plus connue et la plus rencontrée de la maladie (Bertherat 2016). La forme bubonique concerne 90% des cas de peste (Poland and Dennis 1999). Elle se manifeste par un malaise général accompagné de vertige, de fièvres et par l'apparition d'un bubon, qui est une inflammation d'un ganglion satellite de la région du corps piquée par la puce (Figure 5). Elle peut être mortelle au bout de 48 heures. 40% des cas de peste bubonique peuvent évoluer en peste pulmonaire secondaire, lorsque les bactéries arrivent dans les voies respiratoires (Poland and Dennis 1999).

La peste pulmonaire dite primaire est acquise par inhalation d'aérosol infecté d'une personne malade par une personne saine (Figure 4). Cette deuxième forme de la peste est moins répandue que la première mais elle est la plus grave et la plus contagieuse avec un taux de mortalité de 100%, sans traitement antibiotique. Elle est transmissible de proche en proche et à l'origine des épidémies dites familiales. La peste pulmonaire se manifeste par des lésions pulmonaires (Figure 5) provoquant des difficultés respiratoires accompagnées de toux et de crachats sanguinolents.

La transmission de la peste peut aussi prendre d'autres formes comme le contact physique avec un objet ou un animal infecté (Figure 4). Le contact se fait alors soit par consommation de viande crue infectée, par manipulation de tissus ou de sang de l'animal, soit à travers les blessures de la peau (Arbaji et al 2005, Li et al 2005). La peste septicémique primaire est une infection progressive du système sanguin par *Y. pestis* (Poland and Dennis 1999). Elle est rare et souvent non diagnostiquée dans les pays concernés, à cause de l'absence caractéristique de bubon (Santana et al 2016). La septicémie primaire survient en général sous la forme de fièvres, nausées, vomissements et diarrhées et plus tard peut s'associer une coagulation intravasculaire et une nécrose des extrémités (Figure 5) (Santana et al 2016).



Figure 5. Les formes les plus communes de la peste chez l'homme.
De gauche à droite : bubon inguinal, nécrose au niveau du pied d'un malade de peste septicémique, radiographie des poumons d'un malade de peste pulmonaire montrant les lésions au niveau des poumons. (<https://www.cdc.gov/plague/symptoms/index.html>)

Cependant, l'infection peut être traitée par des antibiotiques, et la mortalité évitée si le diagnostic est précoce. Le diagnostic clinique de la peste repose sur le contexte épidémiologique, l'historique de déplacement du patient et les signes cliniques (Santana et al 2016). Aujourd'hui, le mauvais diagnostic des cas de peste est l'un des éléments clefs dans la propagation de l'épidémie et la survenue des mortalités, à cause du retard de la mise en œuvre des mesures de lutte (Chanteau 2006). En effet les cas de peste pulmonaire sont souvent diagnostiqués comme seulement de simples infections respiratoires aiguës. Le diagnostic de confirmation de la peste s'effectue en laboratoire. Il est réalisé soit par des tests

immunodiagnostiques par détection de l'antigène F1 ou de l'anticorps anti F1, soit par des examens bactériologiques (Chanteau 2006). Les tests sont effectués sur des ponctions de bubon, pour la peste bubonique, sur les expectorations pour la forme pulmonaire, et enfin des tests sérologiques sont effectués sur des prélèvements sanguins ou du sang total déposé sur du papier buvard. Le diagnostic post-mortem est effectué sur des ponctions du poumon et de la rate du cadavre (Chanteau 2006). Actuellement, l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a développé et validé un test de diagnostic rapide utilisable sur terrain, basé sur les principes de tests immunodiagnostiques (Rahalison et al 2000). Ce test est efficace sur terrain et permet une détection de l'antigène F1, de l'ordre de 0,5 ng/ml en seulement 15 minutes, chez les malades de peste bubonique et pulmonaire, ainsi que chez les rongeurs en cas d'épizootie murine (Ratsitorahina et al 2000). Plusieurs traitements antibiotiques sont disponibles (Bertherat 2016, Santana et al 2016), et la prophylaxie est de règle pour les personnes en contact avec les malades ou les puces et les rongeurs infectés. Les vaccins contre la peste sont disponibles mais malheureusement pas très efficaces pendant les épidémies car les réactions immunitaires qui permettent de protéger la personne se développent au moins un mois après. Ces vaccins sont indiqués pour les gens qui sont en perpétuel contact avec la bactérie, comme les personnels de laboratoires (Santana et al 2016). Administrés aux rongeurs sensibles, ces vaccins ont permis de contrôler la mortalité chez des espèces américaines protégées (Mascari and Foil 2009, Eads and Biggins 2015).

2. La peste à Madagascar

2.1. Historique

La peste a été introduite à Madagascar au cours de la troisième pandémie (Chanteau 2006). Des travaux de phylogéographie et phylogénie de *Y. pestis* ont confirmé l'hypothèse première d'une peste importée (Guiyoule et al 1997, Duplantier et al 2005). La peste a circulé dans plusieurs villes côtières dont Toamasina, ville portuaire, où le premier cas fut signalé en novembre 1898 (Figure 6, A.). D'autres ports répartis dans toute l'île ont été touchés entre 1896 et 1947 mais les cas les plus importants ont été signalés dans le port de Diégo-Suarez en 1899-1927 et Mahajanga entre 1901 et 1907 (Brygoo 1966). La peste a été décrite pour la première fois à Antananarivo en 1921 provenant du foyer de la côte Est (Brygoo 1966, Blanchy 1995). Depuis la capitale, la maladie s'est rapidement propagée sur l'ensemble des Hautes Terres Centrales. Elle est déclarée dans la région de Fianarantsoa à partir de 1932 et s'est

propagée dans les principaux foyers endémiques actuels vers le Nord et le Sud (Brygoo 1966). De 1932 à 1935, la peste tuait, chaque année sur les Hauts-Plateaux plus de 3000 personnes (Blanchy 1995).

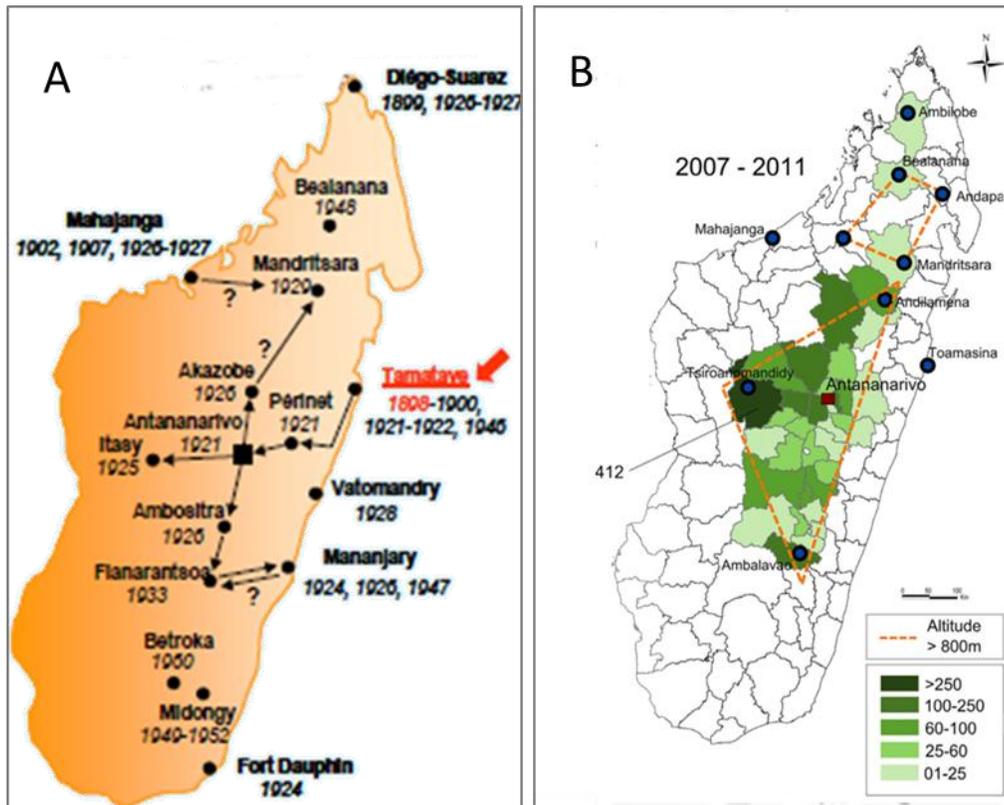


Figure 6. Cartographie de la peste de Madagascar.

A. Chronologie de la diffusion de la peste (Atlas de la peste à Madagascar, Chanteau 2006). **B.** Cas de peste de 2007 à 2011. Ligne pointillée: limites des principaux foyers de peste (foyers centraux et nordiques). Zones vertes: districts qui ont notifié des cas de peste entre 2007 et 2011. La plupart des cas de peste ont été rapportés du district de Tsiroanomandidy pendant cette période. (Modifié d'après Andrianaivoarimanana et al 2013)

Les efforts d'assainissement de l'environnement, le traitement antibiotique des malades et de leurs proches, les campagnes de vaccination et de lutte insecticide contre les puces ont permis de réduire considérablement l'incidence de la peste dans les zones touchées (Coulanges et al 1982). A la fin des années 70 et au début des années 90, une réémergence de la peste s'est manifestée par une augmentation du nombre de cas pesteux déclarés et une réapparition brusque dans des foyers longtemps inactifs à l'instar des cas de peste urbaine d'Antananarivo et de Mahajanga qui sont réapparus après 28 et 63 ans de silence (Lavature and Rasoamanana 1998). L'incidence de la peste humaine a baissé depuis 2001. En 2009, le pays a signalé le nombre de cas le plus bas depuis 15 ans.

Cette baisse a atténué considérablement l'augmentation générale de l'incidence en Afrique (World Health Organization 2010).

Une baisse considérable des cas mondiaux a été enregistrée depuis 2010 avec la majorité des cas déclarés à Madagascar (Figure 7). Une flambée des cas a été enregistrée en 2013 avec 675 cas et 118 morts (Bertherat 2016). Cette période a été aussi marquée par l'apparition de cas dans des zones de non endémie ou des foyers silencieux depuis longtemps (Richard et al 2015, World Health Organization 2015, 2017, Ramasindrazana and Andrianaivoarimanana 2017). La découverte d'autres espèces de puces potentiellement impliquées dans la transmission de la peste à Madagascar semble remettre en cause les connaissances érigées en dogme et constituent de nouveaux enjeux pour la surveillance et le contrôle de cette maladie (Ratovonjato et al 2014, Miarinjara et al 2016).

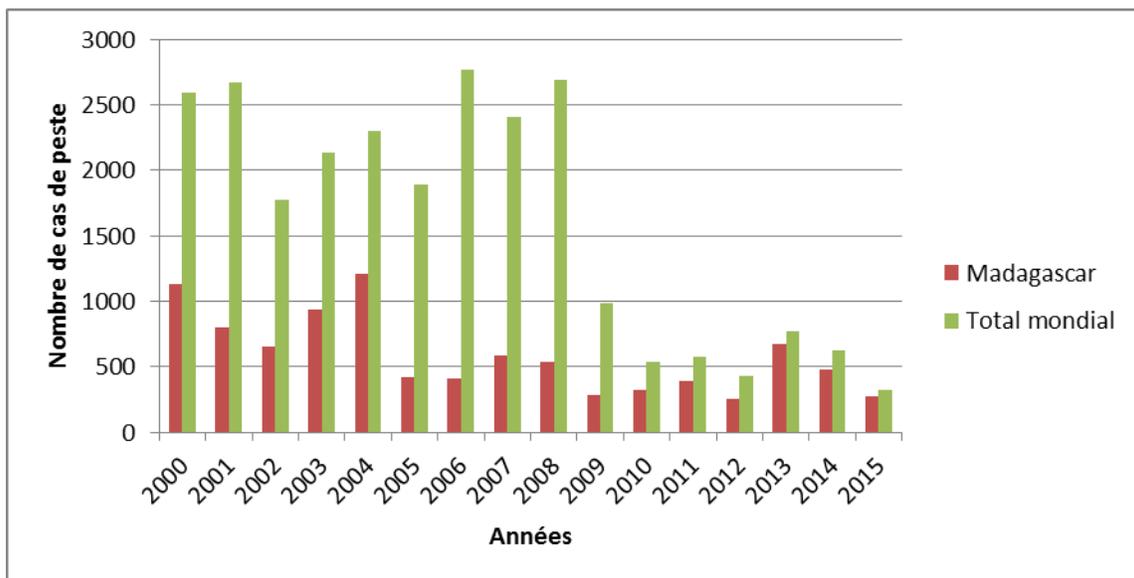


Figure 7. Nombre des cas de peste déclaré à l'OMS, dans le monde et à Madagascar entre 2000 et 2015.

D'après des données de l'OMS (World Health Organization 2010, Bertherat 2016).

2.2. Epidémiologie et écologie de la peste à Madagascar

Excepté le foyer de Mahajanga (Migliani et al 2000), la limite altitudinale supérieure à 800 mètres des zones d'endémies pesteuses des Hautes Terres est encore admise (Andrianaivoarimanana et al 2013). Cependant, des cas ont été signalés dans des zones inférieures à cette limite à l'exemple des épidémies d'Ambilobe en 2011 et celles de Iakoara et Midongy Sud au début de l'année 2017 (Migliani and

Chanteau 2006, Richard et al 2015, World Health Organization 2017). La répartition des zones d'endémie comprend un grand triangle central englobant Antananarivo et Fianarantsoa et ayant comme angles le lac Alaotra au nord, le lac Itasy à l'ouest, et Ambalavao au sud et un losange au nord, dans le massif du Tsaratanana (Figure 6 B.). La peste bubonique reste la forme la plus rencontrée avec plus de 80% des cas entre 2007 et 2011 avec un taux de mortalité aux alentours de 13% pour les cas suspects et 18,6% pour les cas confirmés (Andrianaivoarimanana et al 2013). La saison 2014-2015 a présenté une létalité anormalement élevée (27%) alors que la proportion de forme pulmonaire restait faible (Bertherat 2015).

A Madagascar, la peste est surtout une maladie qui touche la population rurale pauvre (Bertherat 2015). La peste rurale est typique des Hautes Terres Centrales dans la limite altitudinale de 800m, dans des villages ou hameaux. La période de transmission pesteuse coïncide avec la saison chaude et pluvieuse, du mois d'octobre au mois de mars (Duchemin et al 2007). Ses capacités de reproduction et de recolonisation très élevées ainsi qu'une sélection de rats moins sensibles sont les principaux facteurs faisant de *R. rattus* le principal réservoir de peste dans les foyers de peste ruraux. (Brygoo 1966). La survenue d'une nouvelle épizootie se fait par contact avec une autre population murine infectée ou bien avec des puces infectées qui pourraient ainsi avoir un rôle de réservoir. Des études de la dynamique de population des rongeurs et des puces ont montré que le pic d'abondance des rats coïncide avec la saison des récoltes du riz (juillet- aout) et une période d'abondance des puces de septembre à novembre, qui initie la saison de la transmission humaine qui perdure jusqu'à la fin de la saison de pluie (Klein 1965, Rahelinirina et al 2010, Andrianaivoarimanana et al 2013).

La peste urbaine concerne principalement Antananarivo, la capitale au centre des Hautes Terres Centrales, et Mahajanga, ville portuaire de la côte Ouest. Le point commun des deux foyers est la réapparition de la peste dans des lieux insalubres et populaires de la ville, aux alentours des grands marchés. La forme bubonique est toujours majoritaire dans les manifestations cliniques (Boisier et al 1997, 2002, Vogler et al 2013). À Antananarivo, depuis son introduction en 1921, l'épidémie de peste se manifeste de manière sporadique dans la capitale. Ce n'est qu'à partir de 1979 qu'elle a resurgi dans les quartiers les plus défavorisés après 25 ans d'absence (Ratsifasoamanana et al 1998). Dans la capitale, *R. rattus* tend à être supplanté par *R. norvegicus*, qui a des comportements qui ne favorisent pas le contact avec l'homme par rapport à *R. rattus*. Le bacille de la peste peut demeurer à bas bruit au niveau de la population murine sans pour autant provoquer une épidémie, comme l'ont montré les surveillances murines dans la capitale en 1998 (Ratsifasoamanana et al 1998). Cependant cette surveillance de routine a été arrêtée en 2002 : seules des études ponctuelles ont permis de mettre en évidence quelques cas

positifs en TDR chez *R. norvegicus* (Bertherat 2015). Les derniers cas autochtones de peste humaine dans la capitale avaient été diagnostiqués en 2007. Durant la saison 2014-2015, 9 cas ont été notifiés dans la commune urbaine d'Antananarivo dont un cas confirmé décédé et un cas probable (Bertherat 2015).

Les premiers cas de peste dans la ville portuaire de Mahajanga ont été rapportés vers 1902, suivis d'épidémies régulières entre 1924 et 1928 (Brygoo 1966). À Mahajanga, la peste est réapparue en 1990 et 1995 après une soixantaine d'années de silence (Laventure and Rasoamanana 1998, Vogler et al 2013). Dans le foyer de Mahajanga, un autre micromammifère insectivore, *Sincus murinus*, trouvé porteur du bacille de la peste, jouerait un rôle dans la pérennisation de la maladie (Laventure and Rasoamanana 1998, Duplantier et al 2005). Des captures de rats réalisées après les épidémies montraient la présence de *R. rattus* et *R. norvegicus* en faible nombre et de *S. murinus* en grand nombre et également porteur de *X. cheopis*. Ce résultat suppose un rôle joué par *S. murinus* en tant que réservoir de maladie après une épizootie qui aurait pu décimer une population de *Rattus* (Laventure and Rasoamanana 1998, Handschumacher et al 2000). Les quartiers insalubres (Marolaka et Morafeno) furent les épicentres des épidémies des années 90, mettant en avant le risque du contact avec les rongeurs et leurs puces. Des analyses génétiques des souches de *Y. pestis* collectées au cours des épidémies ont montré la dynamique de colonisation (souche provenant des Hautes Terres), d'adaptation et probablement, la disparition de la bactérie dans un contexte écologique donné (Vogler et al 2013). Des surveillances ponctuelles de la circulation du bacille ont permis de prouver sa persistance dans la population murine en 2014 (Bertherat 2015), même si les cas humains n'ont plus été observés depuis une quinzaine d'année.

2.3. Les puces vectrices

Xenopsylla cheopis (Figure 8) est la puce vectrice principale, largement distribuée dans tous les types de foyers (Andrianaivoarimanana et al 2013). Elle a été la première espèce décrite à Madagascar comme parasite des rats en contexte épidémique vers 1925 (Klein 1965). Dans les foyers des Hautes Terres, *X. cheopis* ne se retrouve généralement que parasite des rongeurs commensaux capturés à l'intérieur des maisons, mais a été aussi rapportée comme « puce libre » sur le sol des habitations jonché de débris de céréales (Brygoo 1966, Klein and Uilenberg 1966). La présence de cette espèce sur les rats à l'extérieur des habitations serait fonction de la circulation des rats d'un habitat à l'autre (Klein and Uilenberg 1966). En effet une étude dans un village des Hautes-Terres avait montré qu'il y a un déplacement des rats entre les différents habitats (maison, haie de sisal, rizière) selon la saison, notamment selon la disponibilité en nourriture (Rahelinirina et al 2010). La majorité des puces capturées sur

micromammifères dans les foyers urbains appartient à l'espèce *X. cheopis* (Lavature and Rasoamanana 1998). Cette espèce est jusqu'à présent la seule puce impliquée dans les épidémies urbaines à Madagascar. Son spectre d'hôte est très étendu, regroupant les rongeurs et insectivores commensaux (*S. murinus*). L'abondance de *X. cheopis* sur les rats varie selon la saison. Elle est deux fois plus abondante en saison chaude (Brygoo 1966). Cette saison correspond également à la saison de transmission de la peste sur les Hautes Terres. Cependant dans les foyers ruraux des Hauts Plateaux, la proportion relative de *X. cheopis*, dans la faune pulicidienne des rats, est réduite à cause de l'importance d'une puce endémique. *X. cheopis* tend à être absente des rats quand on s'éloigne des habitations humaines ; elle n'a d'ailleurs jamais été retrouvée dans les forêts (Klein and Uilenberg 1966). Ainsi, *X. cheopis* ne semble pas pouvoir entretenir à elle seule le cycle de transmission de la peste à Madagascar.

La puce endémique *Synopsyllus fonquerniei* (Figure 8) a été décrite par Wagner et Roubaud en 1932 parmi les puces collectées par Jean Fonquernie dans la ville d'Antananarivo (Brygoo 1966). Dès lors, il a été remarqué que cette puce était plus fréquente sur les rats capturés à l'extérieur des habitations que sur ceux provenant de l'intérieur; mais absente dans les fortes agglomérations (Klein 1966). *S. fonquerniei* a aussi été rapportée comme étant la seule espèce retrouvée dans les terriers des rats sur les talus (Girard 1942). Les hôtes principaux sont les rats (*R. rattus*) et les insectivores (*Setifer setosus* et *S. semispinosus*) semblent être les hôtes primitifs (Klein and Uilenberg 1966). En 1935, elle a été démontrée par infection expérimentale, capable de s'infecter avec la bactérie de la peste (Brygoo and Dodin 1967). Elle a même été rapportée pouvant rester infectée plus de 10 jours, et donc expérimentalement meilleur vecteur que *X. cheopis* (Brygoo 1966). Des études de transects altitudinaux ont montré que *S. fonquerniei* tend à disparaître au-dessous de 800 mètre d'altitude, contrairement à *X. cheopis* qui a été retrouvée en basse altitude (Duchemin et al 2007). Ainsi cette espèce jouerait un rôle dans le maintien des foyers de peste des Hautes Terres, dont la distribution spatiale coïncide avec sa zone de répartition. Une étude sur la température adéquate pour le développement des larves des deux espèces vectrices a montré que *S. fonquerniei* atteint son développement optimale à une température nettement plus fraîche que *X. cheopis* (Kreppel et al 2016), ce qui corrobore encore avec la répartition de la zone d'endémie pesteuse à Madagascar. Par ailleurs, dans les biotopes où *X. cheopis* est absente (steppe, forêt...), *S. fonquerniei* y est retrouvée parasitant rongeurs et insectivores, avec d'autres espèces de puces retrouvées uniquement en milieu forestier (Duchemin et al 2007).

Historiquement, seules ces deux espèces de puce furent étudiées en relation avec la peste et qualifiées de vecteurs. *Pulex irritans* (Figure 8) la puce de l'homme est de loin la puce la plus abondante retrouvée

en liberté (puces libres) dans les habitations humaines dans les foyers de peste ruraux des Hautes Terres (Brygoo and Rajenison 1960, Klein 1965). Cette espèce a même été collectée après une épidémie dans la ville de Mahajanga (Laventure and Rasoamanana 1998). Par son comportement, elle pique l'homme mais elle est rarement trouvée sur le rat. *P. irritans* est retrouvé en liberté dans les habitations, souvent avec la puce du chat *Ctenocephalides felis*. Si cette dernière a été démontrée en laboratoire inapte à la transmission de la bactérie de la peste (Bland and Hinnebusch 2016), de telles expériences n'ont pas encore été entreprises avec *P. irritans* en vue d'éclairer son implication dans le cycle de la peste qui n'est pas encore connue. Cependant cette espèce mériterait d'attirer l'attention d'un point de vue épidémiologique et vectoriel d'autant plus qu'elle a été retrouvée naturellement infectée par la bactérie de la peste à Madagascar lors d'une épidémie (Ratovonjato et al 2014). Dans d'autres pays comme la Tanzanie où la peste est endémique dans certains districts, l'abondance de *P. irritans* a été fortement corrélée à l'occurrence de cas de peste, même si son véritable rôle vectoriel n'a pas encore été élucidé (Laudisoit et al 2007).

Xenopsylla brasiliensis (Figure 8) fut la dernière espèce potentiellement vectrice décrite à Madagascar (Miarinjara et al 2016: Voir en Annexe 1). Elle a été depuis toujours considérée comme absente de Madagascar (Brygoo 1966). Pourtant cette espèce a été découverte pour la première fois pendant une épidémie de peste humaine dans le district de Mandritsara, entre septembre 2013 et janvier 2014. Cette espèce est considérée comme vecteur dans plusieurs foyers de peste dans le monde, principalement en Afrique de l'Est (Kilonzo and Mhina 1983, Kilonzo 1985, Zimba et al 2001, Amatre et al 2009, Ziwa et al 2013, Moore et al 2015) et en Inde (Renapurkar 1990).

À La Réunion, *X. brasiliensis* représentait 22% des puces capturées sur les petits mammifères. Elle a été trouvée parasitant surtout *R. rattus*. Cette espèce a été collectée dans la partie occidentale de l'île et abondante lors de la saison chaude et humide (Guernier et al 2014). Par contre au Zimbabwe, cette espèce est abondante lors de la saison sèche et chaude, coïncidant avec le début de la saison de transmission de la peste (Zimba et al 2001).

Des travaux de recherche restent à entreprendre pour connaître sa distribution, sa biologie, son écologie à Madagascar ainsi que son rôle véritable dans la transmission.

Enfin, actuellement, 46 espèces de puces ont été décrites à Madagascar (Hastriter and Dick 2009, Laudisoit et al 2009, Beaucournu and Goodman 2014, Miarinjara et al 2016). Si un grand nombre de ces espèces est aujourd'hui trouvée en forêt tropicale, peu sont en contact avec l'homme. Des captures de micromammifères dans une forêt primaire d'altitude a permis de trouver une circulation du bacille

pesteux dans un biotope naturel selvatique, avec *R. rattus* mais aussi un insectivore endémique, *Hemicentetes nigriceps* porteurs de germes (Duchemin et al 1999). De plus, aucune puce classiquement impliquée telle que *X. cheopis* n'a été retrouvée dans ce milieu (Goodman and Andrianiaina 2015), elles sont remplacées par d'autres espèces jusqu'alors non impliquées (Duchemin et al 1999, 2007). L'hypothèse de l'occurrence d'une peste selvatique, est renforcée par le spectre d'hôte très large des puces de forêt. Ainsi, il reste à identifier les principales espèces impliquées et leur véritable rôle dans le cycle de la peste. Il est admis que la peste a pénétré dans les colonies de rats commensaux, comme c'est encore souvent le cas aujourd'hui, à partir de ces foyers sauvages (Beaucournu 1999). En conséquence, les foyers de peste sauvage impliquant des rongeurs selvatiques sont considérés comme des foyers primaires, et les foyers de la peste urbaine et rurale sont secondaires ou temporaires (Tikhomirov 1999). Des espèces comme *S. fonquerniei*, et *R. rattus* pourraient entretenir le passage entre le milieu forestier sous pression anthropique et les hameaux en bordure de forêt où les épidémies sont fréquentes (Duchemin et al 2007).

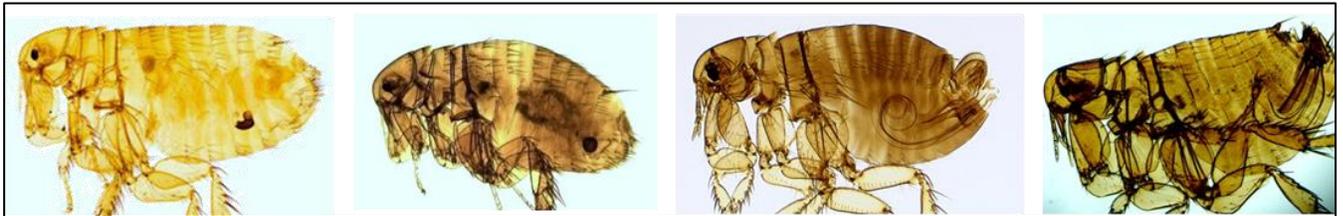


Figure 8. Les espèces de puces vectrices et potentiellement impliquées dans la transmission de la peste à Madagascar.

De gauche à droite : *X. cheopis* femelle, *S. fonquerniei* femelle, *P. irritans* mâle et *X. brasiliensis* mâle. (Photos IPM)

3. Le modèle biologique : *Xenopsylla cheopis*

3.1. Position taxonomique (Hopkins and Rothschild 1953)

L'espèce *Xenopsylla cheopis* (Rothschild, 1903) appartient:

- Au Règne ANIMAL
- À l'embranchement des ARTHROPODES
- À la classe des INSECTES

Les insectes se caractérisent par la présence d'une paire d'antennes, d'une paire de mandibules et d'un corps divisé en trois parties :

- La tête, qui porte les organes des sens (antennes, yeux) et l'appareil buccal;
- Le thorax, formé de trois segments (prothorax, mésothorax, métathorax) portant chacun une paire de pattes et une à deux paires d'ailes (chez les ptérygotes)
- L'abdomen, segmenté, qui porte les pièces génitales.

➤ À l'ordre des SIPHONAPTERES

On désigne sous ce nom des insectes hématophages, holométaboles (c'est-à-dire dont la larve issue de l'œuf présente une forme et un mode de vie très différents de ceux de l'adulte), dépourvus d'ailes et à corps aplati latéralement. Ce sont des parasites de mammifères et d'oiseaux (Rothschild 1975). Leur morphologie particulière ainsi que les différents types de soies et épines qui couvrent leurs corps facilitent le déplacement et l'accrochage dans le pelage ou le plumage de l'hôte (Traub 1980). Les pattes postérieures, très développées, sont adaptées au saut. Une étude détaillée de la musculature de *X. cheopis* a montré que des muscles du vol chez les insectes voiliers ont été incorporés au cours de l'évolution dans la musculature du thorax, responsable de l'aptitude au saut (Rothschild 1975). Pour préparer son saut, la puce compresse, à l'aide de muscles dorsaux-ventraux, la partie du thorax qui contient la résiline, une protéine qui permet à la puce d'accumuler une très grande quantité d'énergie, qu'elle libère brusquement afin de bondir comme un ressort comprimé (Rothschild 1975, Durden and Traub 2002, Gage 2004, Bitam et al 2010).

➤ À la super famille des PULICOIDEA

Elle regroupe la famille des Tungidae (dont *Tunga penetrans*, la puce chique) et des Pulicidae,

➤ À la famille des PULICIDAE,

Cette famille regroupe trois sous familles (Archeopsyllinae, Spilopsyllinae, Xenopsyllinae) et plusieurs espèces dont: *Ctenocephalides felis* (Bouché, 1835) *Pulex irritans* (Linné, 1758), *Echidnophaga gallinacea* (Westwood, 1875) et *Centetepsylla madagascariensis* (Rothschild, 1900).

➤ À la sous famille des XENOPSYLLINAE

Cette sous famille regroupe 6 genres dont le genre *Synopsyllus sp.* et *Xenopsylla sp.* (Wagner et Roubaud, 1932).

➤ Au genre XENOPSYLLA

Ce genre regroupe une quarantaine d'espèces dont *Xenopsylla brasiliensis* (Baker, 1904).