

## Epidémies d'infections respiratoires aiguës à Madagascar en 2002 : de l'alerte à la confirmation

Soares JL<sup>1</sup>, Ratsitorahina M<sup>1</sup>, Rakoto Andrianarivelo M<sup>1</sup>, Robinson R<sup>2</sup>, Rousset D<sup>1</sup>,  
Rasoazanamiarana LN<sup>2</sup>, Rabarijaona LP<sup>1</sup>, Manuguerra JC<sup>3</sup>, Migliani R<sup>4</sup>

**RESUME** : Une investigation épidémiologique conjointe (Ministère de la Santé/Institut Pasteur de Madagascar) a été menée en juillet 2002, dans deux districts d'une même province (Fianarantsoa : Fianarantsoa II et Ikongo) face à la fréquence anormale de survenue de décès dans un tableau d'infection respiratoire aiguë (IRA).

Les données de morbidité et de mortalité ont été collectées au niveau du Centre de Santé de Base (CSB) ayant motivé la première alerte (village de Sahafata, district de Fianarantsoa II). L'exploitation des rapports mensuels d'activité (RMA) a permis le calcul des taux d'incidence et leur analyse.

Les données virologiques ont été obtenues par analyse des prélèvements nasopharyngés réalisés lors des deux missions.

La symptomatologie clinique et l'homogénéité des résultats de laboratoire permettent de rattacher indiscutablement l'origine de ces épisodes épidémiques à la circulation d'un virus grippal de type A et de sous type H3N2.

Les taux d'attaque relevés sont exceptionnels. La létalité était significativement plus élevée pour les sujets de moins de 1 an et de 65 ans et plus. Ces données sont confirmées par les enquêtes postérieures des équipes OMS/Ministère de la Santé.

L'ampleur de l'épidémie paraît surprenante compte tenu du virus en cause et certaines hypothèses pourraient expliquer ce constat : isolement prolongé puis réouverture de certaines zones à l'égard de la circulation du virus, statut nutritionnel.

**Conclusion** : Les épisodes épidémiques d'infections respiratoires aiguës à Madagascar investigués en juillet 2002 étaient dus à un virus A (H3N2) sans caractéristiques génotypiques ni phénotypiques particulières. Divers facteurs peuvent avoir expliqué l'ampleur de l'épidémie et la létalité élevée constatée dans certains groupes d'âge. Ce contexte épidémique illustre la relative impuissance d'un pays en développement face à la gestion d'une épidémie de grippe due à un virus grippal classique.

**Mots-clés** : Grippe - Epidémie - Madagascar - Mesures de lutte - Infections Respiratoires Aiguës.

**ABSTRACT** : "Epidemics of acute respiratory infections in Madagascar in 2002 : from alert to confirmation" : An epidemiological investigation (Ministry of Health/Institut Pasteur de Madagascar (IPM)) was conducted in July 2002, in two districts of a same province (Fianarantsoa : Fianarantsoa II and Ikongo) considering the high frequency of deaths linked with acute respiratory infection (ARI).

Morbidity and mortality data was collected in the Centre de Santé de Base (CSB) which gave the alert (village of Sahafata, district Fianarantsoa II). Analysis of monthly activity reports (MAR) allowed calculation of incidence rates of ARI/pneumonia in Fianarantsoa province.

Virological data was based on the analysis of nasopharyngeal samples collected during the investigations.

Clinical symptoms and homogeneity of laboratory results are consistent with an origin of these epidemics being related to the circulation of an influenza virus A subtype H3N2.

Attack rates were very high. CFR was significantly higher in individuals of less than 1 year and more than 65 years. This data was confirmed by posterior investigations of teams from MoH/WHO.

Surprisingly, this large epidemic was due to a known influenza virus that previously circulated in countries of northern hemisphere (the year before) and even in Antananarivo weeks before. Different hypothesis could be proposed to explain such phenomenon : great restriction of exchanges between different geographical zones, nutritional status ...

**Conclusion** : The epidemic episodes of acute respiratory infections in Madagascar in July 2002 were due to an influenza virus A subtype H3N2 without any genotypic or phenotypic features. Various factors, could explain the importance of the epidemic and particular high lethality found in some age groups. This epidemic illustrates the relative incapacity for a developing country, to face and manage a flu epidemic caused by a classical influenza virus.

**Key-words** : Influenza - Epidemic - Madagascar - Control Measures - Acute Respiratory Infection.

<sup>1</sup> Institut Pasteur de Madagascar, BP 1274 - 101 Antananarivo - Madagascar.

<sup>2</sup> Ministère de la Santé et du Planning Familial, BP 460 - 101 Antananarivo - Madagascar.

<sup>3</sup> Institut Pasteur de Paris, 25-28, rue du Dr Roux - 75724 Paris - France.

<sup>4</sup> Département d'épidémiologie et de santé publique, Institut de Médecine Tropicale, BP 46 - Parc du Pharo, Marseille - France.

## CONTEXTE

- L'organisation de la santé publique repose sur un système pyramidal avec à l'échelon le plus périphérique de la commune le centre de santé de base (CSB) sous la responsabilité d'un médecin (ou infirmier selon le cas). La continuité entre échelons, tant sur le plan de l'acheminement des malades que de l'information varie très significativement selon les zones géographiques et pénalise particulièrement les zones rurales.

- Différents systèmes permettent un recueil de données épidémiologiques :

- un système différé qui repose sur les données de rapports mensuels d'activité (RMA) que chaque structure de santé transmet à l'échelon supérieur. Quinze maladies ou syndromes, dont les infections respiratoires aiguës (IRA) et pneumonies, font ainsi l'objet de déclarations sur base de critères de définition exclusivement cliniques. Agrégat et analyse des données sont théoriquement réalisés à chaque étape de remontée d'informations (district, province) jusqu'à l'échelon central du Ministère de la Santé : Service de Surveillance Epidémiologique et de Gestion de l'Information Sanitaire (SSEGIS);

- un système immédiat (alerte) basé sur la déclaration sans délai de tout événement épidémiologique défini à partir d'une liste de syndromes/maladies ou de la notion non limitative d'épidémie identifiée par la structure de santé. Sensibilité, spécificité et réactivité de ce système sont très disparates. Une équipe d'intervention peut être mobilisée localement, à l'échelon provincial ou par recours à l'échelon national. Dans ce cas, l'équipe associe le plus souvent des personnels de la Direction de la Lutte contre les Maladies Transmissibles et de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) pour assurer une expertise bio-épidémiologique;

- un système de surveillance sentinelle comme celui des affections d'allure grippale que l'unité de virologie de l'IPM coordonne depuis 1978 sur une zone limitée à l'agglomération d'Antananarivo.

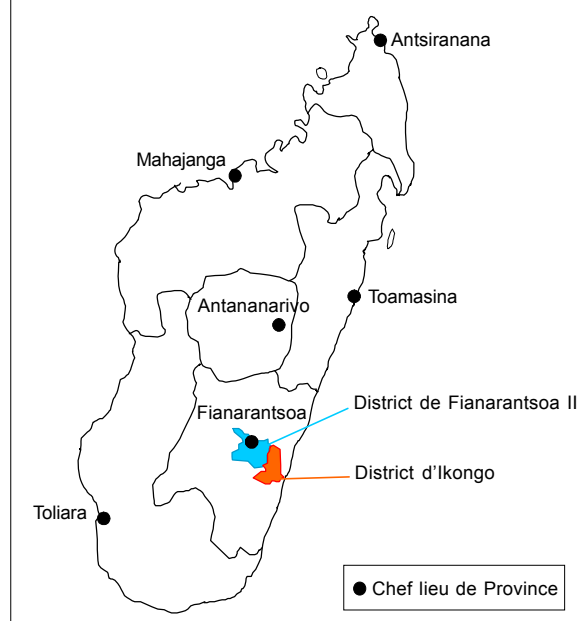
- Madagascar a connu une période de crise sociale et politique après l'élection présidentielle de décembre 2001. Les relations entre capitale et provinces ont été très limitées pendant le premier semestre 2002 conduisant à une aggravation des situations de précarité.

- Dans ce contexte global, le Ministère de la Santé est alerté fin juin 2002 par une structure de santé privée du district de Fianarantsoa (province

de Fianarantsoa) pour la survenue de décès dans un tableau d'IRA avec une fréquence considérée anormale. Quinze jours plus tard, une seconde alerte épidémiologique comparable, concerne la même province mais à un district différent (Ikongo) (figure 1). Face à chacun des épisodes, Ministère de la Santé et IPM réalisent une investigation bio-épidémiologique conjointe.

Nous présentons ici une synthèse des éléments descriptifs de cette épidémie jusqu'à la première confirmation de son étiologie.

Figure 1 : Localisation schématique des six provinces de Madagascar, de leurs capitales provinciales de même nom et des deux districts à l'origine des premières alertes épidémiques



## MATERIEL ET METHODES

### 1- Données épidémiologiques collectées lors des investigations

- **Sites d'investigation**

Fianarantsoa, située à environ 450 kilomètres au sud/sud-est d'Antananarivo, est la capitale de la province de même nom qui compte près de 3,4 millions d'habitants [1].

La confirmation étiologique de l'épidémie est recherchée à partir des données recueillies dans deux districts : Fianarantsoa II (431 000 habitants) et Ikongo (107 700 habitants) (figure 1).

- **Morbidité - mortalité**

Les données collectées concernent :

- la morbidité, sur les registres de consultation du CSB de Sahafata (district de Fianarantsoa II), structure qui a donné l'alerte initiale, et pour la période du 13 au 21 juillet 2002.

- la mortalité, sur la même période et à partir du registre administratif de la commune d'Alakamisy Ambohimaha (incluant le village de Sahafata). Sur ce registre sont enregistrés les décès, leur cause principale certifiée médicalement, ou à défaut par autopsie verbale.

## 2- Données de surveillance épidémiologique

Les données de rapports mensuels d'activité (RMA) concernant IRA et pneumonies sont analysées après agrégation au niveau du district et de la province. L'analyse concerne les données collectées, validées et saisies (logiciel Acces®) au niveau central (SSEGIS) de janvier 2000 à juillet 2002. Les effectifs utilisés reposent sur les populations 2001 estimées par l'Institut National de Statistique de la république de Madagascar (INSTAT) [1].

## 3- Données d'échantillons biologiques prélevés en investigation

Deux groupes distincts d'échantillons issus des missions conjointes Ministère de la Santé/IPM sont considérés : le premier concerne les prélèvements provenant du village de Sahafata (district de Fianarantsoa II), le second ceux du district d'Ikongo.

Les prélèvements nasopharyngés par écouvillonnage, transportés en milieu de Hanks [pénicilline-streptomycine (1g/l-1MU/l), amphotéricine B (125 mg/l), sérumbumine bovine (5 g/l) tamponnée par bicarbonate de sodium (220 mg/l)], sont placés en azote liquide sur place et décongelés pour traitement par l'unité de virologie de l'IPM.

Dans une démarche de diagnostic étiologique, une inoculation initiale parallèle est réalisée sur cellules de lignée Hep2 (isolement de virus respiratoires distincts du virus grippal) et de lignée Vero (isolement d'herpes virus et quelques arbovirus).

Le virus grippal est recherché par inoculation sur monocouche de cellules Madin Darby Canine Kidney (MDCK), avec réalisation tous les trois jours, sur le surnageant de chaque puits, de tests d'hémagglutination (suspension à 0,4% d'érythrocytes humains de type O en PBS).

Le diagnostic étiologique de l'épidémie repose sur l'identification et la caractérisation antigénique. Ainsi, la récolte de surnageants de culture MDCK avec activité hémagglutinante de titre 32 ou plus, est soumise après dilution (titre 4) à un test d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) par utilisation conjointe d'érythrocytes (suspension à 0,4% d'érythrocytes humains de type O en PBS)

et sérum de furet post infectieux pour souches virales [A/New Caledonia/20/99(H1N1), A/Sidney/5/97(H3N2), A/Panama/2007/99(H3N2), B/Sichuan/379/98, B/Paris/1264/99]. La lecture est réalisée après une heure à température ambiante.

Certains prélèvements complémentaires ont pu être réalisés (sang, selles). Hors leur cohérence avec le diagnostic étiologique final, les résultats de ces prélèvements n'apportent pas d'éléments particuliers, aussi ne sont ils pas analysés dans cette synthèse.

## 4- Données de surveillance sentinelle de la grippe

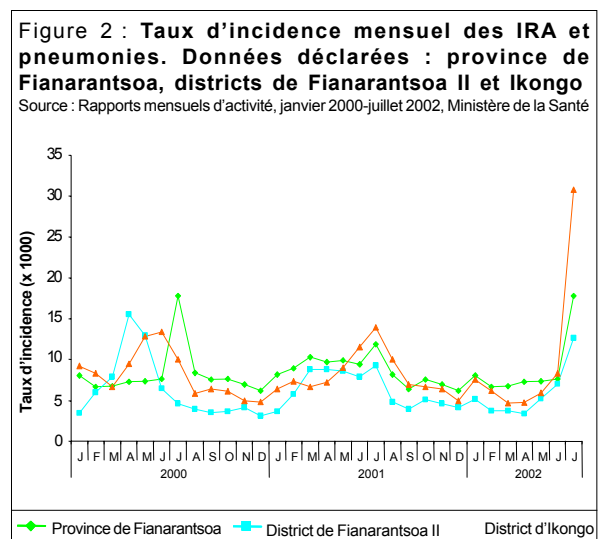
Cette surveillance repose sur un suivi hebdomadaire conjoint d'un indicateur non spécifique obtenu dans un centre de santé d'Antananarivo (syndromes d'allure grippale rapportés au nombre total de consultants), et sur une surveillance spécifique virologique par la collecte de prélèvements naso-pharyngés sur des sujets suspects de grippe dans 5 centres de santé d'Antananarivo. Les prélèvements sont analysés en vue d'isolement viral (méthodologie indiquée précédemment) dans l'unité de virologie de l'IPM, centre national de référence OMS pour la grippe à Madagascar.

## RESULTATS

### 1- Données de morbidité-mortalité

#### • Morbidité : agrégat des données de rapports mensuels d'activité

La figure 2 illustre les variations du taux d'incidence mensuel des IRA et pneumonies pour la province de Fianarantsoa et les deux districts à l'origine des alertes.



Le taux d'incidence mensuel d'IRA/pneumonies a une valeur moyenne de 8,5‰ pour l'ensemble de la province de Fianarantsoa. La valeur de ce taux fluctue significativement avec un maximum situé, selon les années, entre mai et septembre (saison froide).

Pour les districts de Fianarantsoa II et Ikongo, la variation saisonnière est plus nette. La comparaison des taux d'incidence révèle une ascension significative dans chacun des deux districts en juillet 2002 par rapport à juillet 2001, plus marquée pour Ikongo avec en juillet 2002 une valeur plus de deux fois supérieure à celles des deux années précédentes.

• **Morbidité : infections respiratoires aiguës/pneumonies au CSB de Sahafata**

Au cours de la période du 13 au 21 juillet 2002, période immédiatement consécutive à l'alerte donnée par ce CSB, 1 458 nouveaux cas d'IRA/pneumonie sont enregistrés.

La toux est le symptôme le plus fréquent (95% des sujets), puis la fièvre (56%), la notion de céphalée (47%), la présence de courbatures (10%), de vertiges (10%). Quelques patients présentent un syndrome infectieux sévère avec détresse respiratoire.

L'effectif des consultants résidant dans le village de Sahafata rapporté à la population totale de ce village (2 160 habitants) permet le calcul d'un taux d'attaque global, pour la seule semaine d'enquête, de 46%. L'étude rétrospective des données du registre de consultation retrouve une augmentation de la fréquence des consultations dues à une IRA pour ce village dès la fin de première semaine de juin. Si l'on étend la période d'inclusion sur ce constat base, le nombre de cas est voisin de 1500 cas, le taux d'attaque estimé est alors de 70%.

• **Mortalité : village de Sahafata et commune d'Alakamisy Ambohimaha**

Entre début juin et le 21 juillet 2002, les services administratifs ont enregistré pour le village de Sahafata, 27 décès avec une cause liée à une IRA ou pneumonie soit un taux de mortalité spécifique de 12,5‰. La létalité peut donc être estimée à 1,8% (27/1500).

Pour cette période, les causes de mortalité ne sont disponibles que dans la commune d'Alakamisy Ambohimaha (incluant le village de Sahafata), ainsi le taux de mortalité spécifique global sur une zone plus large peut il être estimé à 5,7‰ (89/15500).

Le tableau I présente la distribution selon cinq tranches d'âge des données de population, pour la

province de Fianarantsoa, des nouveaux consultants pour IRA/Pneumonie au CSB de Sahafata pendant la semaine d'enquête, des décès survenus dans la commune d'Alakamisy Ambohimaha.

Tableau I : **Distribution selon 5 tranches d'âge des nouveaux consultants pour IRA/pneumonie du CSB de Sahafata (province de Fianarantsoa, 13-21 juillet 2002), des décès de cause IRA/pneumonie (commune d'Alakamisy Ambohimaha, 1 juin-21 juillet 2002) et de la population de la province de Fianarantsoa (données 2001)**

Source : Institut Pasteur de Madagascar - Ministère de la Santé de Madagascar.

Classes d'âge (an)	> 1	1-4	5-14	15-64	65 et plus
Structure d'âge province de Fianarantsoa	5%	13,7%	27,9%	50,4%	3%
Nouveaux consultants IRA/pneumonie CSB Sahafata (13-21 juillet 2002)	12,3%	23,7%	20,0%	41,6%	2,3%
Décès cause déclarée IRA/pneumonie Alakamisy Ambohimaha (1 juin-21 juillet 2002)	14,3%	15,5%	4,8%	38,1%	26,2%

Cette approche, avec certaines limites (liées notamment à l'absence de données de distribution de population totale par tranche d'âge au niveau de la commune et du village), permet d'estimer que pendant la période épidémique, les consultants pour IRA/pneumonie, sont surreprésentés chez les sujets de moins de cinq ans du CSB de Sahafata.

En terme de mortalité spécifique, cette surreprésentation touche, au niveau de la commune, la tranche d'âge des moins de un an et de celle des sujets de 65 ans et plus.

**2- Données relatives aux échantillons collectés**

Les investigations de terrain lors des deux alertes, ont permis la collecte d'un total de 84 prélèvements nasopharyngés correspondant à l'inclusion de 84 sujets distincts.

Les caractéristiques par district, d'âge et de délai entre début des symptômes et prélèvement sont présentés sur le tableau II.

Le délai moyen entre début de symptomatologie et prélèvement nasopharyngé diffère significativement selon les deux enquêtes mais reste compatible avec un isolement viral.

Des virus ayant une activité hémagglutinante sont isolés après mise en culture sur monocouche de cellules MDCK dès le 5 août 2002.

Au total, 84 prélèvements nasopharyngés sur patients distincts permettent la recherche d'un isolement viral. Le taux global de patients positifs est de 34,5% (29/84). Ce taux ne diffère pas significativement selon le groupe de prélèvements:

il est de 30,8% (12/39) pour le premier groupe (district de Fianarantsoa II) et de 37,8% (17/45) pour le second (district d'Ikongo).

L'identification et la caractérisation antigénique par inhibition de l'hémagglutination permettent de constater, sur tous les isolats, une forte réactivité vis-à-vis du sérum de furet post-infectieux spécifique de la souche vaccinale A/Panama/2007/99 (H3N2).

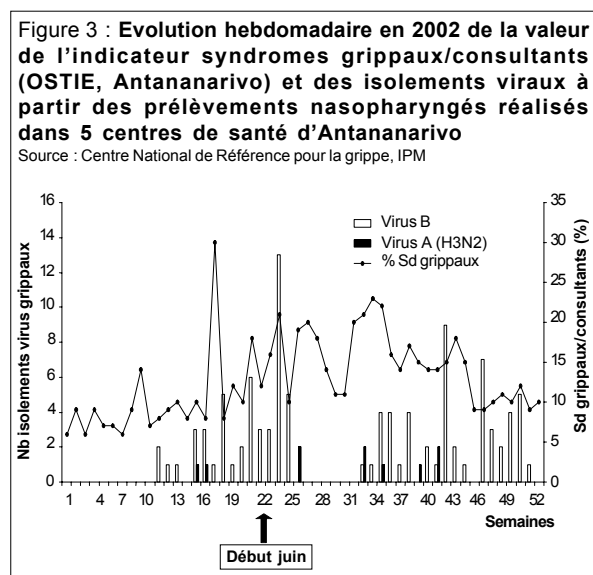
**Tableau II : Principales caractéristiques descriptives des échantillons nasopharyngés prélevés lors des investigations des épisodes épidémiques des districts de Fianarantsoa II et d'Ikongo**

Source : Institut Pasteur de Madagascar - Ministère de la Santé.

Districts	Fianarantsoa II Sahafata (19 juillet 2002)	Ikongo (1-2 août 2002)
Nombre prélèvements nasopharyngés (sujets distincts)	39	45
Age moyen sujets prélevés (min., médian, max.)	21,7 ans (0,25/14,5/80)	7 ans (0,2/2/42)
Délai moyen début symptomatologie-prélèvement (min., médian, max.)	4,2 jours (0/3/17)	2,2 jours (0/2/5)

### 3- Surveillance sentinelle de la grippe à Antananarivo en 2002

La figure 3 matérialise la courbe d'évolution de la valeur hebdomadaire de l'indicateur rapport des syndromes grippaux au nombre total des consultants d'un centre de santé d'Antananarivo. Sur cette courbe, se superpose l'histogramme des isollements viraux par type et sous-type obtenus à partir des prélèvements nasopharyngés fournis par 5 centres de santé distincts selon une périodicité hebdomadaire.



Au cours de l'année 2002, 332 sujets suspects de grippe ont été prélevés dans 5 centres de santé distincts de la ville d'Antananarivo. Au total, 402

prélèvements par écouvillonnage nasopharyngé ont été analysés dans le cadre de cette surveillance sentinelle.

Le centre national de référence OMS pour la grippe pour Madagascar (unité de virologie de l'IPM) a ainsi isolé 111 virus Influenza : 101 Influenza B et 10 Influenza A (H3N2). Des virus Influenza A (H3N2) ont été isolés en 2002 à Antananarivo avant le début de l'épidémie de Fianarantsoa : 1 à la semaine 15, 1 à la semaine 16, 2 à la semaine 26.

Ces virus sont similaires à ceux isolés dans le cadre de l'épidémie et antigéniquement proches pour certains d'entre eux du virus Influenza A/Panama/2007/99 qui avait notamment circulé l'hiver précédent dans l'hémisphère nord.

## DISCUSSION

### • Etiologie de l'épidémie

Les données cliniques relevées lors des investigations et l'homogénéité des résultats de laboratoire ont permis dès la fin de la première semaine du mois d'août 2002 (soit deux semaines après la collecte des premiers prélèvements), de rattacher indiscutablement l'origine de ces épisodes épidémiques à la circulation d'un virus grippal de type A et de sous type H3N2. Ces données antigéniques ont été confirmées sur les prélèvements adressés à la date du 5 août 2002 au centre de référence mondial de la grippe de Londres et à l'Institut Pasteur à Paris. Par ailleurs, les investigations menées secondairement par une équipe Ministère de la Santé/OMS/CDC/INVS du 14 août au 5 septembre 2002, ont confirmé les données épidémiologiques et virologiques dans la même province.

Les investigations virologiques complémentaires (extraction de l'ARN génomique, RT-PCR et séquençage) ont pu se faire grâce à la collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris (Centre National de référence de la grippe-Génopole). Les séquences protéiques H3 et N2 sont très proches de celles de la souche vaccinale A/Panama/2007/99/H3N2, plusieurs d'entre elles sont identiques à la séquence de la souche A/Paris/457/2001 (H3N2) ayant circulé dans l'hémisphère nord lors de la saison d'activité grippale 2001-2002.

La confirmation initiale de l'épidémie ne saurait se concevoir sans un isolement viral, qui seul à ce jour permet typage et sous-typage. Néanmoins, dans les pays en développement, où le transport de prélèvements vers un laboratoire de virologie susceptible de les traiter et/ou les acheminer est aléatoire, la disponibilité de tests rapides représente

un réel intérêt au stade de l'investigation pour formuler un diagnostic de suspicion et dans le cadre du suivi d'extension de l'épidémie. Les performances des tests actuels dans le cadre de la détection du virus Influenza A sont globalement comparables à la culture cellulaire ou à la PCR [2].

#### • **Caractéristiques de l'épidémie**

Les données déclarées par les différentes structures de santé situent le point culminant de l'épidémie vers la mi-août 2002. La décroissance est ensuite très rapide pour revenir mi-septembre vers un mode de diffusion sporadique. Au total, au 19 septembre (fin de la semaine 38), le cumul des cas déclarés était de 30 304 avec une évolution vers un décès pour 754 sujets. Près de 80% des cas étaient déclarés dans la province de Fianarantsoa.

En fin de la semaine 38, treize districts de santé (sur les 111 du pays) étaient considérés comme touchés. Cette notion très subjective, reposait sur les données recueillies quotidiennement dans le cadre d'une surveillance spécifique de la grippe mise en œuvre à compter de la mi-juillet 2002 par le Ministère de la Santé et instaurant une distinction en terme de déclaration entre IRA et grippe sur la base de données cliniques.

La définition de "district touché" ne reposant sur aucune confirmation virologique, la distinction entre IRA/pneumonie et grippe s'avérant discutable et non standardisée, il est difficile d'évaluer l'importance réelle de cette épidémie en se basant sur les données déclarées.

L'étude des données chronologiques permet néanmoins de souligner l'ampleur de l'épidémie au niveau de la province de Fianarantsoa avec un doublement des cas attendus d'IRA/pneumonie par rapport à la même période les deux années précédentes. Les taux d'attaque relevés au cours des différentes enquêtes sont exceptionnels et ce, tout particulièrement dans certaines zones rurales isolées.

Entre le début de l'épidémie et la fin de la semaine 38, l'évolution vers un décès a concerné 754 personnes soit une létalité globale estimée à 2,5% (754/30304). Les facteurs pouvant influencer sur la létalité d'une affection dans un pays en développement sont multiples et nous ne disposons pas de données pertinentes publiées permettant un jugement. La létalité globale dans le cadre de cette épidémie est proche de celle estimée à partir du cumul des cas déclarés d'IRA/pneumonie au cours des deux années précédentes pour la même période de l'année [3] et des données de mortalité par cause, disponibles au niveau de certains districts

de la province de Fianarantsoa. Cette létalité est liée à des facteurs connus dans certains pays en développement et particulièrement dans des zones enclavées où l'accès aux soins ne se fait qu'au prix de plusieurs heures de marche. A ces facteurs se rajoutent, dans le cas présent, une disponibilité limitée en médicaments dans la plupart des CSB de province du fait du blocus prolongé de la capitale dans la situation de crise politique évoquée plus haut (pénurie d'antibiotiques notamment, pour la prise en charge des surinfections, une absence de personnels soignants et aussi une baisse du pouvoir d'achat des populations).

Cette difficulté rencontrée pour l'analyse rétrospective de données de mortalité et létalité souligne l'importance capitale, sur un plan épidémiologique, d'un suivi et d'une analyse périodique des données de mortalité par cause sur base d'une collaboration étroite entre structures de santé et structures administratives.

Les données de létalité, par tranche d'âge, recueillies lors des deux investigations épidémiques confirment une létalité significativement plus élevée pour les sujets de moins de 1 an et ceux de 65 ans et plus. Ceci est cohérent avec les données connues de l'épidémiologie de la grippe [5] et concorde avec les données recueillies lors des investigations par d'autres équipes (OMS/Ministère de la Santé) à partir de la mi-août [4,6].

#### • **Causes de l'épidémie**

Les virus de type A sont connus pour leur aptitude à générer des épidémies d'ampleur conséquente mais qui généralement surviennent essentiellement lors de variations antigéniques significatives de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase par rapport aux souches ayant récemment circulé dans la même population [7].

La surveillance sentinelle de la grippe, même limitée à Antananarivo, a pour principale qualité d'exister. Elle a permis dans le passé d'identifier d'autres épisodes épidémiques liés à un virus A (H3N2) dans la ville d'Antananarivo [8,9,10], et par les moyens mis en place, la recherche d'isolement de virus grippal à Madagascar.

Le virus responsable des épisodes épidémiques survenus à Madagascar, en 2002, est très proche de la souche vaccinale A/Panama/2007/99 (H3N2), plusieurs souches identiques à ce virus ont été isolées dans l'hémisphère nord au cours de la saison grippale précédente. Alors que l'alerte dans la province de Fianarantsoa n'intervient qu'à la semaine 28, la circulation d'une souche comparable est confirmée dès la semaine 15 et des virus A (H3N2) sont isolés à plusieurs reprises au cours de

l'année 2001 dans le cadre de la surveillance sentinelle à Antananarivo. De plus, si la fréquence d'isolement de virus A (H3N2) est restée faible à Antananarivo pour toute l'année 2002 (10 virus A (H3N2) pour 101 B), les isollements viraux en 2001 sont exclusivement des Influenza virus A (H3N2) antigéniquement proches des virus isolés dans le cadre de cette épidémie.

En prenant en compte ces différents éléments, la survenue d'une épidémie de telle ampleur peut paraître surprenante. La fréquence de circulation dans la capitale d'un virus antigéniquement proche du virus épidémique de 2002 plusieurs mois avant la première alerte de Fianarantsoa, les données secondaires d'investigation épidémique d'IRA dans une province proche de Fianarantsoa mi-août 2002 où seuls des virus de type B ont été isolés (Anosibe An'ala, province de Toamasina, données non publiées) conduisent à penser qu'un contexte épidémiologique particulier a rendu possible une telle épidémie.

Diverses hypothèses peuvent être avancées sans pouvoir à ce jour en privilégier aucune :

- les données de morbidité disponibles orientent vers une différence d'ampleur épidémique entre zones géographiques et notamment selon le caractère urbain ou rural. Cet élément pourrait trouver une explication dans l'existence de zones indemnes de circulations virales grippales pendant une période prolongée, zones dans lesquelles l'introduction du virus se fait alors dans une population particulièrement réceptive. Cette hypothèse pourrait être rapprochée du fait qu'à cette même époque, les populations ont joui, après une période d'isolement prolongé liée (contexte politique instable), de grandes libertés de mouvements stimulant des échanges dans leur fréquence et leur ampleur;

- la différence de statut immunitaire des populations rurales pourrait être liée, non seulement, à une fréquence faible de circulation du virus mais aussi au statut nutritionnel des populations de certaines zones ou de certaines tranches d'âge. Toute cause pouvant affecter le statut immunitaire des sujets affecte la qualité de sa réponse en intensité et en durée, la rencontre hôte-virus grippal ne déroge pas à cette donnée physiologique [5]. Ceci rejoindrait les conclusions des investigations épidémiologiques mettant en évidence une létalité élevée dans la population infantile, population dans laquelle le taux d'enfants malnutris peut être très élevé dans la population rurale malgache. Une hypothèse voisine complétée de considérations physiologiques pourrait être formulée pour les personnes de 65 ans et plus.

## CONCLUSION

Les épisodes épidémiques d'IRA survenus dans certaines régions de Madagascar entre juin et septembre 2002 étaient dus à un virus A (H3N2) sans caractéristiques génotypiques ni phénotypiques particulières. L'ampleur de cette épidémie et la létalité élevée constatée dans certains groupes d'âge de la population démontrent qu'un virus grippal considéré comme banal peut représenter un réel problème de santé publique. La fréquence et l'impact d'épidémies de ce type sont très mal évalués dans les pays en développement. La riposte dans le cas présent a reposé sur une gratuité d'accès aux soins, une information des personnels de santé et de la population pour une meilleure prise en charge des populations vulnérables. Même si les moyens de lutte efficaces existent pour des épidémies de ce type (vaccination, antiviraux), leur mise en œuvre dans les pays en développement s'avère impossible notamment par inadéquation des moyens logistiques, financiers et personnels mobilisables.

L'investigation et la confirmation étiologique de cette épidémie s'inscrivent dans le cadre du financement du Ministère Français des Affaires Etrangères par le Fonds de Solidarité Prioritaire d'Intérêt Général N°99004900 : "Appui à la lutte contre les maladies émergentes et réémergentes à caractère épidémique dans l'Océan Indien".

## REFERENCES

- 1- **Institut National de la Statistique de la république de Madagascar (INSTAT)**. Estimation de la population malagasy, année 2001. Antananarivo : INSTAT, 2002.
- 2- **Chakour M, Koeck JL, Maslin J, Nicand E, Chadli M, Nizou JY, Buisson Y**. Rapid biological diagnosis in an epidemic context : present situation, prospectives. *Med Mal Infect* 2003; **33** : 396-412.
- 3- **Ministère de la Santé**. Service de Surveillance Epidémiologique et Gestion des Information sanitaires. Données déclarées, années 2000-2002. Antananarivo : Ministère de la Santé, 2003.
- 4- **WHO**. Influenza outbreak, Madagascar, July-August 2002. *MMWR* 2002; **51** : 1016-1018. Erratum in : *MMWR* 2002; **51** : 1052.
- 5- **Nicholson KG, Wood JM, Zambon M**. Influenza. *Lancet* 2003; **362** : 1733-1745.
- 6- **WHO-GOARN investigation team**. Outbreak of influenza, Madagascar, July-August 2002. *Euro Surveillance* 2002; **7** : 171-174.
- 7- **Laver G, Garman E**. Pandemic influenza : its origin and control. *Microbes Infect* 2002; **4** : 1309-1316.
- 8- **Chabaud F, Ratsirahonana S, Coulanges P**. Study of an epidemic of influenza in Tananarive (with isolation of the A/Port-Chalmers/73) virus (June-October 1974) *Bull Soc Pathol Exot* 1975; **68** : 18-26.

9- **Clerc Y, Coulanges P, Ratsirahonana S, Locheron P.**  
Etude d'une épidémie de grippe Antananarivo (avec iso-  
lement du virus A/Texas/77 (H3N2)). *Arch Inst Pasteur*  
*Madagascar* 1980; **47** : 101-120.

10- **Cassel-Beraud AM, Rakotonirina G, Coulanges P.**  
Etude d'une épidémie de grippe à Tananarive (février  
1987). *Arch Inst Pasteur Madagascar* 1988; **54** : 125-  
130.

---