

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE : Sociétés, Politique et Santé Publique

SPÉCIALITÉ : Santé Publique, OPTION : Epidémiologie

Par **Mathias ALTMANN**

Détection, investigation et contrôle des maladies émergentes

Expériences en santé mondiale

Sous la direction de : **François DABIS**

Soutenue publiquement le 06/07/2022 à Bordeaux

Membres du jury :

Antoine PARIENTE, PU-PH, Directeur du Département Recherche "Santé publique", Université de Bordeaux :
Président

Hélène JACQMIN-GADDA, Directrice de recherche Inserm, directrice-adjointe de l'Ecole Doctorale, Université
de Bordeaux : Examinatrice

Jean-François ETARD, Directeur de recherche émérite IRD, Université de Montpellier : Rapporteur

Jean GAUDART, PU-PH, Université Aix-Marseille : Rapporteur

Catherine MARIMOUTOU, médecin coordonnateur du CIC-EC 1410 et de l'Unité de soutien méthodologique
(USM) au CHU de la Réunion : Examinatrice.

Titre : Détection, investigation et contrôle des maladies émergentes. Expériences en santé mondiale.

Contexte : L'émergence de maladies infectieuses est la conséquence de déséquilibres dynamiques, au sein d'écosystèmes complexes distribués à une échelle géographique donnée comprenant des humains, des animaux, des agents pathogènes et l'environnement. La mondialisation croissante des échanges implique une augmentation des flux internationaux de voyageurs et de marchandises qui peut favoriser la propagation des maladies infectieuses. Dorénavant, une crise sanitaire dans une région ou un pays peut avoir des répercussions très rapides sur la santé et l'économie dans de nombreuses parties du monde. **Détecter** les émergences, les comprendre par des **investigations** de terrain sont des étapes indispensables pour mieux **contrôler** les futures épidémies et pandémies.

Expériences : Au cours de mon parcours professionnel, mon travail personnel m'a permis d'aborder ces trois dimensions au travers de trois études qui ont donné lieu à publication dans des revues internationales à comité de lecture. **Etude 1)** Au cours d'une épidémie nationale d'*Escherichia Coli* O104 :H4 en 2011, j'ai exploré la rapidité du système de surveillance allemand en matière de **détection**, et recommandé une révision du système de surveillance en organisant la notification par les médecins et chefs de laboratoires dans une base de données centralisée et partagée avec différents droits d'accès par les services de santé aux niveaux local, régional et national. **Etude 2)** Au cours de la pandémie grippale en 2009, j'ai **investigé** et comparé les caractéristiques des cas sévères pédiatriques en Allemagne durant deux saisons. La gravité inchangée de la grippe A(H1N1)pdm09 au cours de la première saison postpandémique (2010-11) et la proportion élevée et constante d'infections possiblement acquises à l'hôpital ont souligné le défi de prévenir les cas pédiatriques au-delà de la situation pandémique. **Etude 3)** Lors de l'épidémie du virus Ebola (MVE) en 2014, j'ai évalué les performances du contact tracing au Libéria en tant que **mesure de contrôle** spécifique. Malgré l'ampleur sans précédent du contact tracing pour la MVE au Libéria, sa capacité à détecter de nouveaux cas était limitée, en particulier dans les zones urbaines et pendant le pic épidémique.

Discussion : La pandémie de Covid-19 a révélé des faiblesses des systèmes de surveillance dans presque tous les pays. Les leçons apprises au cours des épidémies et pandémies précédentes telles que celles auxquelles j'avais été exposé professionnellement et que je rapporte ici ont été insuffisamment prises en considération. En Afrique, les estimations de l'incidence et de la mortalité sont respectivement 100 fois et 15 fois plus élevées que les notifications. Parmi les explications à ces différences très importantes, on doit citer la faiblesse des systèmes de surveillance, du suivi des contacts, de l'utilisation des tests de dépistage et de diagnostic et le manque d'accès aux soins. L'amélioration des systèmes de surveillance des maladies émergentes nécessite : 1) d'accélérer la digitalisation et la mise en réseau des systèmes d'information sanitaire à tous les niveaux, des centres de santé et laboratoires périphériques jusqu'à l'échelon international ; 2) la captation, l'utilisation effective et la mise en relation d'autres sources de données (communautaires, enregistrements des décès, données animales et environnementales) et l'utilisation régulée d'internet et des réseaux sociaux ; 3) de renforcer les compétences et l'expertise des épidémiologistes de terrain et leur mise en réseau ; 4) d'investir dans la recherche au cours et entre les épidémies ; et 5) que les bailleurs de fonds et les gouvernements reconnaissent le caractère inévitable des prochaines épidémies de maladies infectieuses ou autres, aux conséquences graves, notre vulnérabilité à celles-ci et la nécessité d'investir en santé mondiale.

Mots clés : Surveillance, maladies infectieuses émergentes, épidémies, investigation, contrôle

Title: Detection, investigation and control of emerging diseases. *Experiences in Global Health.*

Context: The emergence of infectious diseases is the consequence of dynamic imbalances, within complex ecosystems distributed at a given geographical scale including humans, animals, pathogens and the environment. The increasing globalization of trade implies an increase in international flows of travelers and goods which can promote the spread of infectious diseases. From now on, a health crisis in one region or country can have very rapid repercussions on health and the economy in many parts of the world. **Detecting** emergences and understanding them through field **investigations** are essential steps to better **control** future epidemics and pandemics.

Experience: During my professional career, my own work has allowed me to address these three dimensions through three studies that have resulted in publications in international peer-reviewed journals. **Study 1)** During a nationwide outbreak of Escherichia Coli O104:H4 in 2011, I explored the timeliness of the German surveillance system for **detection**, and recommended a review of the surveillance system by organizing reporting by doctors and heads of laboratories in a centralized and shared database with different access rights by health services at local, regional and national level. **Study 2)** Following the influenza pandemic in 2009, I investigated and compared the characteristics of severe pediatric cases in Germany during two epidemic seasons. The unchanged severity of influenza A(H1N1)pdm09 during the first post-pandemic season (2010-11) and the consistently high proportion of possibly hospital-acquired infections highlighted the challenge of preventing pediatric cases beyond the pandemic situation. **Study 3)** During the Ebola virus (EVD) outbreak in 2014, I evaluated the performance of contact tracing in Liberia as a specific control measure. Despite the unprecedented scale of contact tracing for EVD in Liberia, its ability to detect new cases was limited, especially in urban areas and during the epidemic peak.

Discussion: The Covid-19 pandemic has revealed weaknesses in surveillance systems in almost all countries. Lessons learned during previous epidemics and pandemics such as those to which I had been exposed professionally and which I report here have been insufficiently considered. In Africa, estimates of incidence and mortality are respectively 100 times and 15 times higher than official reports. Explanations for these very large differences include weak surveillance systems, insufficient use of contact tracing, screening and diagnostic tests, and lack of access to care. Improving surveillance systems for emerging diseases requires: 1) accelerating the digitization and networking of health information systems at all levels, from health centers and peripheral laboratories to the international level; 2) the capture, effective use and linking of other data sources (community-based, death registries, animal and environmental data) and the regulated use of the internet and social networks; 3) to strengthen the skills and expertise of field epidemiologists and their networking; 4) to invest in research during and between epidemics; and 5) that donors and governments recognize the inevitability of future epidemics of infectious and other disease conditions with serious consequences, our vulnerability to them and the need to invest in global health.

Keywords: Outbreak, surveillance, emerging infectious diseases, investigation, control

Unité de recherche:

GHIGS (*Global Health in the Global South*)
INSERM UMR 1219, IRD EMR 271
Université de Bordeaux, France

Remerciements

Mes sincères remerciements vont :

Au Professeur François DABIS, de m'avoir recruté en 2017, puis soutenu, malgré tous les obstacles rencontrés, durant ces presque cinq années passées à l'ISPED. Sa confiance et ses orientations m'ont porté et engagé professionnellement, à Bordeaux et à l'international. Son ouverture d'esprit et son expérience m'ont apporté le réconfort et l'envie de poursuivre dans cette voie de la santé mondiale.

Aux membres du jury, d'avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse, et d'enrichir, par leurs expériences et leur regard critique, mes réflexions sur le sujet. En particulier, je me réjouis de la présence de Jean Gaudart et de Jean-François Etard, avec qui j'ai partagé, sans pourtant les avoir croisés, les chemins de l'épidémiologie de terrain et des maladies infectieuses.

A mes anciens collègues de l'Institut Robert Koch, Pr. Gérard Krause et Pr. Walter Haas, et d'Action Contre la Faim, Myriam Ait Aissa et Chiara Altare, avec qui j'ai coécrit les travaux présentés dans cette thèse.

A ma famille, Eric, Dany, Marie-Christine, Pascal, Antoine, Thomas, Marie, Pauline, qui m'avaient vu grandir et parcourir le monde, toujours avec enthousiasme et bienveillance. Puisse cette thèse en témoigner une certaine reconnaissance.

A ma compagne Elina, de m'avoir suivi en France, encouragé et soutenu dans mon travail, avec sa liberté d'esprit et son regard d'artiste.

A mes enfants, Matteo, Zita et Telma, pour leurs rires et leurs « böckchen ». Puisse cette thèse les inspirer un jour, dans leur projet professionnel.

Table des matières

<i>Liste des figures</i>	8
<i>Liste des tableaux</i>	9
<i>Acronymes</i>	10
<i>PARTIE 1 : RETOUR REFLEXIF</i>	11
1 Le choix de la santé	11
1.1 Les concours	11
1.2 Les études de pharmacie	11
1.3 L'internat : le choix des maladies infectieuses	12
2 Le choix de la santé publique internationale	14
2.1 Les Organisations des Nations Unies	14
2.1.1 L'UNICEF	14
2.1.2 L'OMS : au cœur du Règlement Sanitaire International	14
2.2 Les Organisations Non Gouvernementales : le choix de l'action	16
2.2.1 Aide Médicale Internationale	16
2.2.2 Biologie Sans Frontières	17
2.2.3 Action Contre la Faim	17
2.2.4 Médecins Sans Frontières	19
3 Le choix de l'épidémiologie de terrain	20
3.1 Qu'est-ce que l'épidémiologie de terrain ?	20
3.2 Les réseaux	21
3.3 L'Institut Robert Koch	23
4 L'ISPED : le choix de l'enseignement	24
4.1 Enseignement en Afrique	24
4.2 Enseignement à l'ISPED	25
5 Axes de recherche	25
5.1 Surveillance et investigations des maladies infectieuses et émergentes	25
5.2 Interaction malnutrition/infections	27
5.3 Indicateurs clés	27
5.4 Liste des publications scientifiques	28
5.5 Conférences	29

PARTIE 2 : ANALYSE DU TRAVAIL DEJA EFFECTUE	30
Introduction	30
1 Les maladies émergentes et ré-émergentes	31
1.1 Histoire d'un concept	31
1.2 Classification	32
1.2.1 Les maladies infectieuses émergentes	32
1.2.2 Les maladies ré-émergentes	34
1.3 Facteurs d'émergence et de diffusion	35
1.3.1 Adaptation et changement microbiens	35
1.3.2 Changements écologiques	35
1.3.3 Démographie et comportement humains	36
1.3.4 Technologie, industrie et santé	36
1.3.5 Voyages et commerce internationaux	37
1.3.6 Dégradation des mesures de santé publique	37
1.3.7 Susceptibilité à l'infection	38
1.3.8 Zones à risque	38
1.4 Conséquences	39
1.4.1 Directes	39
1.4.2 Indirectes	40
2 Détecter une épidémie	42
2.1 Problématique	42
2.2 Principes	43
2.2.1 Détecter selon les différentes modalités de surveillance	45
2.2.2 Trier les données et informations pertinentes	49
2.2.3 Vérifier le signal	50
2.2.4 Évaluer les risques	51
2.2.5 Evaluer le système de surveillance	52
2.3 Evaluation de la réactivité du système de surveillance allemand lors d'une large épidémie à E. Coli O104 :H4	54
2.3.1 Contexte	54
2.3.2 L'étude	55
2.3.3 Conclusion	58
2.4 Discussion générale sur la détection	60
2.4.1 Sources sanitaires humaines	61
2.4.2 Sources communautaires	63
2.4.3 Média, internet et autres	64
2.4.4 Sources sanitaires non-humaines : le concept <i>one health</i>	65
2.4.5 Conclusion	66

3	Investiguer une épidémie	67
3.1	Problématique	67
3.2	Principes	67
3.2.1	Estimer la transmission	68
3.2.2	Estimer le degré de sévérité	69
3.2.3	Déterminer les foyers épidémiques	70
3.2.4	Déterminer les groupes à risque	70
3.2.5	Conduire des études analytiques	70
3.3	Investigation des cas de grippe A(H1N1)pdm09 en soins intensifs pédiatriques en Allemagne en 2009-10	71
3.3.1	Contexte	72
3.3.2	Méthodes	73
3.3.3	Résultats	76
3.3.4	Discussion	82
3.3.5	Conclusion	85
3.4	Discussion générale sur l'investigation	86
3.4.1	Estimer la transmission : l'exemple du Sars-CoV-2	89
3.4.2	Estimer la sévérité : l'exemple du Sars-CoV-2	92
3.4.3	Conclusion	98
4	Mesures de contrôle d'une épidémie	99
4.1	Problématique	99
4.2	Principes	100
4.2.1	Coordonner la réponse	100
4.2.2	Rechercher des cas et des contacts	101
4.2.3	Traiter les malades	102
4.2.4	Protéger la population susceptible	103
4.2.5	Interrompre la chaîne de transmission	104
4.2.6	Contrôler le réservoir de germes et tarir la source d'infection	105
4.2.7	Communiquer	105
4.2.8	Evaluer la réponse	106
4.3	Performances du contact tracing au Libéria durant l'épidémie d'Ebola en 2014-2015	
4.3.1	Contexte	108
4.3.2	Méthode	109
4.3.3	Résultats	112
4.3.4	Discussion	117
4.4	Discussion générale sur la réponse	121
4.4.1	Identifier les cas	121
4.4.2	Identifier les contacts	125
4.4.3	Enjeux sur la surveillance électronique	128
	Conclusion générale	130
	Bibliographie	131

Liste des figures

Figure 1 : Carte des pays ayant un programme de formation en épidémiologie de terrain (FETP)

Figure 2 : Processus de l'intelligence épidémiologique

Figure 3 : Cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) par date d'apparition des symptômes (A), date de diagnostic (B), date de notification (C) (c'est-à-dire la date à laquelle le service de santé local a été informé du cas) et date de transmission (D) (c'est-à-dire la date à laquelle l'Institut Robert Koch a reçu le rapport du cas du service de santé local) lors d'une épidémie d'infection à *Escherichia coli* productrice de shigatoxines et de SHU, mai-juin 2011, Allemagne.

Figure 4 : Continuum de la détection des épidémies

Figure 5 : Aperçu de la participation à l'étude et des groupes de participants parmi les cas pédiatriques sévères de A(H1N1)pdm09, Allemagne, 2009-2011. PCIU, unité de soins intensifs pédiatriques.

Figure 6 : Répartition des 136 cas graves d'infection confirmée par le virus A(H1N1)pdm09 chez les enfants, par date d'apparition de la maladie, du 21 septembre 2009 au 22 février 2011, Allemagne.

Figure 7 : Proportion d'enfants gravement malades atteints du virus A(H1N1)pdm09 par groupe d'âge et saison, Allemagne.

Figure 8 : Répartition par âge des 156 enfants gravement malades atteints de A(H1N1)pdm09 confirmé, par saison, Allemagne.

Figure 9 : Nombre cumulé de cas de Covid-19 confirmés et notifiés dans le monde, 14 mars 2022

Figure 10 : Nombre de décès cumulés de Covid-19 confirmés et notifiés dans le monde, 15 mars 2022

Figure 11 : Cas notifiés de Covid-19 dans la région Afrique de l'OMS, en date du 14 mars 2022.

Figure 12 : Séroprévalences au Sars-CoV-2 de janvier 2020 à juin 2021, et moyenne pondérée en fonction de la population dans la région OMS Afrique de janvier 2020 à avril 2021.

Figure 13 : Répartition géographique des contacts suivis par région (choroplèthe) et par district (densité de points*) — Libéria, juin 2014–juillet 2015

Figure 14 : Contacts* dans six régions et cas de MVE†, par semaine épidémiologique - Libéria, juin 2014–juillet 2015

Figure 15 : Incidence cumulée des tests Covid-19 pour 1000 personnes, 15 mars 2022

Figure 16 : Pays africains effectuant un suivi des contacts selon la période : (1) juillet 2020, (2) janvier 2021, (3) juillet 2021 et (4) janvier 2022

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste non exhaustive de maladies infectieuses émergentes

Tableau 2 : Liste non exhaustive de maladies ré-émergentes

Tableau 3 : Attributs de performance technique d'un système de surveillance

Tableau 4 : Délais de notification médians, en jours, pour 1 394 cas de syndrome hémolytique et urémique sur 3 périodes, Allemagne

Tableau 5 : Délais médians de notification en jours, pour 13 400 cas d'*Escherichia coli* producteurs de shigatoxines au cours de 3 périodes, Allemagne

Tableau 6 : Comparaison des cas graves d'infection par le virus de la grippe A(H1N1)pdm09 chez les enfants pendant la saison pandémique et la première saison post-pandémique, Allemagne, 2009-2011

Tableau 7 : Comparaison des cas d'infection grave de la grippe A(H1N1)pdm09 contractés à l'hôpital et dans la communauté chez les enfants pendant la pandémie et la première saison grippale postpandémique, Allemagne, 2009-2011

Tableau 8 : Comparaison des cas graves d'infection grippale A(H1N1)pdm09 chez les enfants en USIP pendant la pandémie et la première saison grippale postpandémique, Allemagne, 2009-2011

Tableau 9 : Indicateurs de performance du contact tracing par zones urbaines-rurales et phases, dans six régions du Libéria, juin 2014-juillet 2015

Tableau 10 : Nombre d'enregistrements de contact par région - Libéria, juin 2014-juillet 2015.

Tableau 11 : Caractéristiques et comparaison des contacts achevant le suivi par rapport aux cas potentiels, dans six districts du Libéria, juin 2014-juillet 2015.

Tableau 12 : Comparaison des symptômes présentés par les contacts terminant le suivi par rapport à ceux classés cas potentiels de maladie à virus Ebola, six régions du Libéria, juin 2014-juillet 2015.

Acronymes

ACF	Action Contre la Faim
AMI	Aide Médicale Internationale
APER	Alerte précoce et réponse (en anglais : EWAR : <i>Early Warning and Response</i>)
ASC	Agents de santé communautaires
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CNR	Centre National de Référence
ECDC	Centre européen de prévention et de contrôle des maladies
ECEH	Escherichia Coli Entérohémorragiques
EIR	Equipe d'Intervention Rapide
EPI	Equipement de Protection Individuelle
FETP	Field Epidemiology Training Programme
IRA	Infections Respiratoires Aiguës
MDO	Maladies à Déclaration Obligatoire
MIE	Maladies Infectieuses Emergentes et ré-émergentes
MPE	Maladies à Potentiel Epidémique
MSF	Médecins Sans Frontières
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RKI	Institut Robert Koch
RSI	Règlement Sanitaire International (2005)
SBC	Surveillance à Base Communautaire
SBE	Surveillance Basée sur les Evénements
SBI	Surveillance Basée sur les Indicateurs
SHU	Syndrome Hémolytique et Urémique
SIMR	Surveillance Intégrée des Maladies et de la Riposte
TDR	Test de Diagnostic Rapide
USPPI	Urgence de Santé Publique de Portée Internationale

PARTIE 1 : RETOUR REFLEXIF

1 Le choix de la santé

J'ai toujours gardé l'idée de faire un métier dans la santé, alliant utilité sociale et technicité du savoir, caractéristiques indispensables qui ont guidé et guident encore mes choix professionnels.

1.1 Les concours

Après avoir obtenu mon bac S en 1996, c'est naturellement que je m'inscrivais en 1^{ère} année de médecine à l'hôpital de la Salpêtrière à Paris, principalement parce qu'il était proche de chez moi, mais était aussi, parmi les plus prestigieux de la capitale. Il est connu que la première année de médecine est une année de sélection et un barrage puissant à l'engagement dans cette filière. Le numerus clausus mis en place en 1971 pour limiter le nombre de futurs médecins et permettre à chaque étudiant d'effectuer un stage hospitalier était à mon époque au plus bas, avec seulement 3 500 étudiants autorisés à passer en 2^{ème} année en France. Je terminais à la 126^{ème} place (sur 850 inscrits et 116 reçus), avec l'impossibilité de continuer dans cette voie. Il faut noter ici, sans amertume, que des générations de futurs médecins évincés dès la fin de leur première année comme je l'ai été, malgré des bons résultats au concours et sans doute pour bon nombre d'entre eux une certaine motivation, ont indirectement produit la pénurie de praticiens observée aujourd'hui. Pour rappel, l'élargissement assez récent du numerus clausus fixe à environ 10.000 places par an le nombre d'entrants en médecine.

1.2 Les études de pharmacie

J'ai donc dû faire preuve de résilience et après un mois passé en 2^{ème} année de biologie, équivalence obtenue quand on a plus de 10 de moyenne au concours, je me suis décidé pour attaquer la 1^{ère} année des études de pharmacie. Inscrit à l'université de Châtenay-Malabry, j'ai réussi au bout d'un an le concours avec succès en arrivant 20^{ème} au classement, avec de solides méthodes pour la suite de ma carrière.

Pour des raisons de proximité, je me suis inscrit en 2^{ème} année à l'université de Paris V, sur le campus du Luxembourg. En début de 4^{ème} année, je me suis inscrit au concours de l'internat. Peu connu du grand public, qui voit surtout la pharmacie d'officine et éventuellement l'industrie du médicament comme les lieux d'exercice du pharmacien, le concours de l'internat en pharmacie débouchait à l'époque sur trois spécialités : 1) la biologie médicale 2) la pharmacie hospitalière 3) la pharmacie spécialisée (spécialité mixte des deux précédentes, plutôt orientée sur la recherche). C'était un concours, comme pour la 1^{ère} année, avec son lot d'angoisses et de solitude. A la différence de la 1^{ère} année, c'était un

formidable catalyseur pour rassembler toutes les connaissances, où les disciplines ne se succèdent pas mais se mutualisent. J'ai obtenu la spécialité biologie médicale dans les trois régions présentées (Ile-de France, Sud-Ouest, et Sud-Est) et ai choisi la région Sud-Est. La 5^{ème} année de pharmacie est une année d'externat. Je la passais à l'hôpital pédiatrique Robert Debré, pour moitié dans le laboratoire de microbiologie du Pr. Edouard Bingen, qui me donna mes premières armes hospitalières et un goût pour la microbiologie. Ayant eu le concours de l'internat, je pouvais prétendre à un poste de faisant fonction d'interne (FFI) durant ma 5^{ème} année. J'optais pour un poste en génétique moléculaire de l'hôpital Robert Debré. J'apprenais les techniques d'extraction de l'ADN et les 1^{ères} techniques de PCR (nous sommes en 2002) pour permettre le diagnostic et le suivi moléculaire des différentes leucémies de l'enfant.

1.3 L'internat : le choix des maladies infectieuses

L'internat en biologie médicale dure quatre ans, soit huit semestres dont quatre stages obligatoires en services de microbiologie, de biochimie, d'hématologie et en clinique. Les autres stages sont à choisir parmi les autres laboratoires des hôpitaux de la région. La possibilité de faire son choix dans un laboratoire dépend entre autre de son ancienneté d'internat.

C'est sans trop avoir le choix que je me retrouvais pour mon premier stage d'internat dans le service de microbiologie du Pr. Raoult à l'hôpital de la Timone à Marseille. Dans cet hôpital, il n'y avait à l'époque pas de service de maladies infectieuses, et le laboratoire était donc également en charge du suivi des patients dans les services. En tant qu'interne, j'étais en charge de réaliser des prélèvements sur les patients consultant en ambulatoire, de faire et de superviser les différentes techniques de diagnostic (microscopie, culture, antibiogramme, biologie moléculaire), d'interpréter les résultats en fonction de la clinique, de valider et de rendre les résultats en cas d'urgence (notamment les septicémies et méningites), au conseil en antibiothérapie, et de faire des gardes de nuit. Les gardes sont un moment particulier dans la vie professionnelle. L'interne a la possibilité d'appeler un senior, mais il est avant tout seul et responsable du laboratoire, et notamment en charge des urgences dont le diagnostic de méningite, de septicémie, le paludisme et les diagnostics pre-greffes. Ce service était également rattaché au laboratoire de recherche universitaire (université Aix-Marseille), et j'ai été amené à mener une première activité recherche sur la sensibilité de *coxiella burnetti* à la doxycycline.

L'hôpital, c'est également les staffs du matin, avec la revue des patients de la veille et de la nuit, les cas compliqués et le suivi épidémiologique de l'hôpital. Le service du Pr. Raoult, c'était également le staff du mercredi soir, où les internes présentaient un sujet à partir d'un ou plusieurs cas cliniques. C'est exercice m'a énormément appris sur le plan des connaissances médicales, mais surtout sur la systématisation de la recherche bibliographique pour toute question sur laquelle on n'est pas sûr, et le fait de savoir dire que l'on ne sait pas. Sans rentrer dans la polémique autour du personnage en lui-même, le service du Pr. Raoult a été dans mon cas un excellent stage d'internat où l'interne est vraiment

mis à contribution dans les activités du service et profite des nombreux savoirs d'une grande équipe de praticiens hospitalo-universitaires.

Fort de cette première expérience, j'ai également effectué mon 4^{ème} stage d'internat dans le service du Pr. Raoult, cette fois en virologie : diagnostic et suivi des patients VIH, VHB et VHC, ainsi que le diagnostic de toutes les infections virales (gripes, rotavirus, VRS, CMV...).

Pour orienter le plus possible mon parcours vers l'Afrique, à laquelle je souhaitais destiner la suite de mon parcours, j'ai effectué mon 5^{ème} stage d'internat à l'institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA/Pharo) avec le Pr. Parzy. J'ai travaillé principalement sur le paludisme, de la microscopie à la culture, ainsi qu'au diagnostic moléculaire des résistances.

Enfin, j'ai effectué mon 8^{ème} et dernier choix d'internat dans le service clinique des maladies infectieuses du Pr. Brouqui à l'hôpital Nord de Marseille. En tant qu'interne de pharmacie et avec mon parcours international, j'ai été responsable du service de médecine des voyages, en assurant les consultations avant-départ (conseils, vaccinations, prophylaxie), les consultations rage (orientations et vaccination). J'ai participé également aux consultations du service, aux staff techniques, et ai réalisé ma première enquête Connaissances-Attitudes-Pratiques sur la rage chez les voyageurs de Marseille (1).

Parmi mes autres choix de service, j'ai effectué mon 2^{ème} stage dans le service de biochimie du Pr. Portugal de l'hôpital Sainte-Marguerite. La biochimie étant en grande partie automatisée, l'interne est surtout responsable des contrôles de qualité et de la validation des bilans. Particularité des gardes de nuit, l'interne effectue la microscopie pour le diagnostic du paludisme en cas d'urgence. J'ai effectué mon 3^{ème} stage d'internat dans le service d'hématologie du Pr. Gérard Sebahoun à l'hôpital Nord. En tant qu'interne, j'ai été en charge des différentes analyses concernant la coagulation (recherche de déficiences ou présence de facteurs pathologiques) et la cytologie (diagnostic sur moelle osseuse et sang).

Au total, j'ai effectué quatre stage d'internat en maladies infectieuses et tropicales. A cela s'ajoutera mon stage à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur le Règlement Sanitaire Internationale (RSI). Les compétences acquises comportent donc la démarche diagnostic en maladies infectieuses, les types de tests et les prélèvements nécessaires, la sécurité au laboratoire, la recherche bibliographique et la communication orale, l'encadrement d'externes, la surveillance épidémiologique hospitalière, l'antibio-résistance, la vaccinologie, et mes premières enquêtes de terrain.

2 Le choix de la santé publique internationale

C'est suite à mes expériences avec des Organisations Non Gouvernementales (Cf. plus bas) en Afghanistan et en République du Congo que je prenais définitivement une orientation vers la santé publique. Mon internat étant plus orienté sur la biologie médicale, je décidais de m'inscrire en master de santé internationale à l'Institut de Santé Publique et d'Epidémiologie du Développement (ISPED) à Bordeaux. Ce master était coordonné à l'époque par le Dr. Freddy Perez qui trouva dans un premier temps mon CV trop orienté « biologie ». A mon retour du Congo, je vins directement à Bordeaux pour y défendre ma candidature et obtenais mon ticket d'entrée dans cette grande maison de la santé publique en France. J'appris les bases en statistiques, en technique d'enquête, le logiciel EpiInfo™, je m'initiais à la sociologie, à l'anthropologie et à l'économie de la santé, bref, une ouverture sur les savoirs que je ressentais être en adéquation avec les besoins et avec mes propres attentes.

Je présente ici les organisations internationales avec lesquelles j'ai travaillé, classées par type de structure plutôt que par ordre chronologique.

2.1 Les Organisations des Nations Unies

2.1.1 L'UNICEF

C'est dans le cadre de mon master de santé internationale que je réalisais en 2005 une enquête au Mali, dans le district de Djenné, région de Mopti. Grâce à mon collègue le Dr Hamady Bah, nous fûmes appuyés par l'UNICEF pour mener une enquête sur le rôle des relais communautaires dans le cadre de la stratégie avancée de la survie de l'enfant (SASDE). Cette enquête fût par la suite l'objet d'une publication scientifique appréciée (2) (Cf. axe de recherche sur la décentralisation des soins).

Les compétences acquises durant cette expérience incluent la rédaction d'un protocole d'enquête, la recherche de financement, la collecte de données terrain en milieu rural en Afrique, la saisie et l'analyse de données, la communication scientifique orale et écrite.

2.1.2 L'OMS : au cœur du Règlement Sanitaire International

Convaincu par mon choix de faire un parcours en santé publique internationale, j'ai fait en 2006 dans le cadre de mon 6^{ème} stage d'internat une nouvelle demande d'inter-CHU, au bureau OMS de Lyon. Le bureau OMS de Lyon, inauguré en 2001, a été institué par une convention quinquennale signée en 2000, et constamment renouvelée depuis cette date, entre l'OMS et le gouvernement français, les collectivités territoriales ainsi que la Fondation Mérieux. La ville de Lyon a été choisie en raison de sa stratégie de développement scientifique, institutionnel et industriel, centrée sur la vaccinologie, l'immuno-virologie et la biotechnologie. Le Bureau OMS de Lyon fait partie du département « Capacités

mondiales, alerte et action » au sein du Groupe Sécurité sanitaire et environnement, basé au siège de l'OMS, à Genève (3). Sa mission est d'aider les pays à renforcer leurs systèmes nationaux de surveillance des maladies et de riposte en améliorant leurs compétences en matière de santé publique, d'épidémiologie et de diagnostic en laboratoire.

Dirigé à l'époque par les Dr Guenael Rodier et Christian Mathiot, le bureau OMS de Lyon était en pleine écriture du nouveau Règlement sanitaire international (RSI(2005)). Je profitais donc de cette dynamique pour participer à son développement – via des projets spécifiques (**encadré 1**) - et apprendre sur les nombreux enjeux qu'il sous-tend, dont l'aide technique et financière des états les plus fragiles et la sécurité sanitaire pour les plus riches. J'ai ainsi au cours de ce stage organisé mes premières formations en épidémiologie pour les pays à ressources limitées.

Encadré 1 : activités à l'OMS de Lyon

- Programme de contrôle externe de la qualité des laboratoires de référence
- Projet de jumelage entre laboratoires du « nord » et du « sud »
- Animation d'un forum de discussion sur les aspects laboratoire du RSI (2005)

En 2017, toujours en lien avec le bureau OMS de Lyon, j'ai collaboré avec le Bureau régional de la Méditerranée (EMRO) pour réaliser une étude sur les foyers de fièvres hémorragiques virales dans les 21 pays qui la composent. Cette étude avait pour objectif de mettre en place un Réseau de laboratoires pour les pathogènes émergents et dangereux (*Emerging and Dangerous Pathogens Laboratory Network/EDPLN*) (4). L'enjeu était donc de trouver une méthodologie nouvelle pour classer de nombreux pays sur de nombreux pathogènes sur des données secondaires. L'étude fut publiée dans la revue de santé de la Méditerranée orientale en 2019 (5), et présentée à la deuxième réunion inter pays des directeurs des laboratoires de santé publique de la région.

J'ai pu appréhender durant cette expérience les enjeux politiques de santé mondiale, le fonctionnement d'une organisation onusienne, son rôle et ses limites.

2.2 Les Organisations Non Gouvernementales : le choix de l'action

Les Organisations Non Gouvernementales (ONG) ont joué un rôle majeur dans mon parcours, tant sur le plan professionnel que personnel. C'est dans une perspective de santé publique internationale et humanitaire que je les présente même si j'y ai été recruté en tant que biologiste ou épidémiologiste.

2.2.1 Aide Médicale Internationale

C'est durant mon 4^{ème} stage d'internat que j'ai effectué une mission humanitaire en Afghanistan.

Bien que peu connue comme option à l'époque, chaque interne peut en effet réaliser jusqu'à trois stages en dehors de sa région d'affectation, dont deux à l'étranger. Un semestre peut être réalisé dans le cadre d'un stage humanitaire. Ces stages sont validés en tant que semestres d'internat. Une enseignante-chercheur de l'université de Lyon, le Dr Dominique Marcel-Châtelain, m'avait contacté pour me parler d'une coopération entre les universités de pharmacie de Lyon et de Kaboul (6). En collaboration avec Aide Médicale Internationale (AMI) comme organisation

Encadré 2 : Activités AMI – Afghanistan

- Le soutien technique au laboratoire central et aux laboratoires de 18 dispensaires et hôpitaux de Kaboul et de province (réhabilitation, formation, supervision)
- L'écriture d'une nouvelle politique des laboratoires de biologie médicale, travail auquel j'ai participé à la demande du Dr Tissot et mené conjointement avec le Dr Temory, point focal national des laboratoires au Ministère de la Santé afghan.
- Le soutien technique au projet de réhabilitation de la transfusion sanguine en Afghanistan réunissant le ministère de la santé, l'Ambassade de France, l'OMS, le CICR, UNICEF, l'EFS et AMI
- Une collaboration étroite avec la Faculté de Pharmacie de Kaboul dirigée par le doyen, Pr Baboury

d'accueil et la cellule santé du ministère des affaires étrangères à Kaboul (à l'époque dirigée par le Dr Frédéric Tissot), je suis donc parti en avril 2004 à Kaboul pour une mission humainement inoubliable et professionnellement capitale dans la suite de mon parcours. Ce projet s'est articulé autour de quatre axes (**encadré 2**), qui sans être indivisibles, ont au contraire été complémentaires et m'ont permis de mieux comprendre les enjeux tant politiques que médicaux dans un contexte de pays en guerre.

J'ai pu appréhender en six mois des problématiques aussi importantes et inter-reliées que le rôle des organisations humanitaires dans des pays en guerre, la faiblesse des systèmes de santé dans les pays à ressources limitées, mais aussi la biologie « de terrain », le management d'une équipe, la recherche de financement de projet, la mise en œuvre et l'évaluation de programme de santé publique

2.2.2 Biologie Sans Frontières

De mon retour d'Afghanistan, je restais en contact avec la coopération lyonnaise en santé, et en particulier, l'ONG Biologie Sans Frontières (BSF) dont le fondateur, le Dr Antoine Pierson, avait rejoint l'OMS de Lyon. En 2005, alors interne dans le service de médecine tropicale de santé des armées au Pharo, BSF m'a proposé une mission d'appui technique en République du Congo. Il s'agissait d'une mission courte de formation et de réhabilitation du laboratoire de deux cliniques à Pointe Noire. Toujours dans le cadre de la coopération santé entre Kaboul et Lyon, j'ai effectué une 2^{ème} mission (un mois) pour évaluer la faisabilité d'un projet d'installation à Kaboul d'une structure industrielle de production de solutés injectables. Cette mission faisait suite à celle de M. Eric Debuyser, directeur général des laboratoires Aguettant, mobilisé par la Cellule Santé de l'Ambassade de France et l'Agence Française du Développement en septembre 2003, pendant laquelle un projet d'installation d'une unité de production de solutés injectables a été envisagée en accord avec le Ministère de la Santé Afghan.

Loin des grosses ONG avec un siège en Europe et des bureaux pays, BSF rassemble uniquement des bénévoles, biologistes et techniciens à la retraite ou exerçant majoritairement aux hospices civils de Lyon. On y trouve donc peut-être un relatif degré d'amateurisme face à tous les enjeux de l'aide au développement, mais on y ressent moins la pesanteur des aspects bureaucratiques des grandes ONG. J'ai acquis durant cette expérience les compétences de *mise en place* d'un projet d'appui technique sur une courte durée (parasitologie principalement) et d'évaluation des besoins.

2.2.3 Action Contre la Faim

Début janvier 2013, désireux de retravailler dans le monde de l'humanitaire après mon expérience en Allemagne (cf. plus bas), j'ai postulé pour un poste de « *Référent des projets de recherche* » à Action Contre la Faim (ACF) et ai alors démarré une nouvelle aventure qui a duré cinq ans.

Née dans le contexte de la crise afghane en 1979, Action internationale contre la faim (dénomination de l'association à sa création) a été fondée par un groupe d'intellectuels français, parmi lesquels Françoise Giroud, Bernard-Henri Lévy, Marek Halter, Alfred Kastler, Guy Sorman et Jean-Christophe Victor, ainsi qu'un certain nombre de médecins, journalistes, universitaires et écrivains. Alors que jusqu'ici, la lutte contre la faim était intégrée dans des combats plus généraux (lutte contre la pauvreté, lutte pour la santé, etc.), toutes ces personnalités venant d'horizons divers ont créé une organisation se consacrant exclusivement au problème de la faim dans son sens le plus large. Elle fait partie de la seconde génération des ONG, celle des « *French Doctors* », ces médecins français qui en 1968, au moment de la guerre du Biafra, se sont révoltés contre le silence des humanitaires, liés par le secret et pourtant témoins d'horreurs (7).

La mission d'Action contre la faim consiste à sauver des vies par la prévention, la détection et le traitement de la sous-nutrition, en particulier pendant et à la suite de situations d'urgence et de conflits. Elle centre son intervention sur une approche globale. Ses sept domaines d'activité sont les suivants : nutrition et santé ; sécurité alimentaire et moyens d'existence ; eau, assainissement et hygiène ; santé mentale, pratique de soins, genre et protection ; plaidoyer ; gestion des risques et désastres ; recherche.

Mes débuts dans cette organisation n'ont pas été faciles. Il m'a fallu comprendre la structure, le jargon, les attentes, et se faire accepter dans un monde où malgré tout, la recherche n'est pas la priorité. Il a fallu développer des projets sur des thématiques nouvelles pour moi à l'époque, notamment la sécurité alimentaire, et dialoguer avec des agronomes, des ingénieurs de l'eau et des « généralistes » plutôt formés aux science-politiques.

D'un point de vue historique, ACF a toujours eu un conflit interne sur la question de son positionnement sur les enjeux de santé, avec certains présidents favorables (Jean-Christophe Ruffin par exemple) et d'autres plutôt hostiles comme Stéphanie Rivoal à mon époque. Avec mon parcours orienté vers les maladies infectieuses et l'épidémiologie de terrain, je suis tout de même parvenu à développer de nouveaux axes de recherche sur les liens malnutrition-infections, la surveillance et la riposte aux épidémies (Ebola au Libéria et Sierra Leone, et Choléra au Yémen). En support méthodologique aux équipes de terrain, j'ai renforcé le système de suivi-évaluation des projets, base de tout projet de recherche, et ai appuyé les recherches opérationnelles d'évaluation des interventions. J'ai participé également à l'animation du groupe de recherche, au réseau, à la création d'une conférence annuelle sur la malnutrition, aux activités de plaidoyer... pour résumer, une mobilisation tous azimuts qui m'a ouvert à de nombreux enjeux et méthodologies en santé internationale et aux actions concrètes dans ce champ.

Parmi les nombreuses compétences acquises pendant cette période de six ans, je voudrais citer le rôle et le fonctionnement des organisations humanitaires, les systèmes de santé dans les pays à ressources limitées, les interventions sensibles et spécifiques à la sous-nutrition, la rédaction de stratégies de recherche, la rédaction de protocoles de recherche, la recherche de financement de projets de recherche, la mise en œuvre de recherches opérationnelles, le management d'une équipe à distance, l'évaluation de programmes, l'animation d'équipes, le suivi-évaluation de programmes humanitaires.

2.2.4 Médecins Sans Frontières

En 2019, je répondais favorablement à une demande de la section espagnole de MSF (OCBA) pour une évaluation de trois projets de soins décentralisés en santé (*Decentralized Model of Care/DMC*) en République Centrafricaine (8), en République Démocratique du Congo (9) et au Sud Soudan (10) (**encadré 3**). MSF OCBA considère les modèles de soins décentralisés (DMC) comme des services de santé mis en œuvre en dehors des établissements médicaux et fournis plus près des patients de la communauté, afin de rendre les activités médicales curatives et préventives plus accessibles. Les objectifs spécifiques comprenaient l'évaluation des effets de ces programmes sur l'accès aux soins de santé, sur la morbi-mortalité aux niveaux plus élevés de soins, la participation / implication communautaire, la perception communautaire des activités de DMC et les aspects spécifiques de cette stratégie. Les critères d'évaluation couvraient la pertinence, l'adéquation et l'efficacité.

Au sein d'une équipe de trois personnes, j'ai été en charge de la partie quantitative de l'analyse, dont l'évolution des niveaux de couverture des programmes, des admissions aux différents structures de santé, et de la mortalité hospitalière. Cette courte expérience

de six mois est venue tout de même renforcer mes compétences dans l'analyse de données de mortalité et de couverture, et l'évaluation de programme à partir de données de surveillance.

Encadré 3 : Trois projets de MSF (OCBA)

1- MSF-OCBA dirige le projet **Kabo** depuis 2006, pour réduire la morbidité et la mortalité dans les régions de Kabo et Moyen Sido en République Centrafricaine. Les composantes du DMC ont été introduites en 2015 et, à la fin de 2019, elles étaient devenues 31 points de traitement communautaires gérés par des agents de santé communautaires effectuant des activités de promotion de la santé, des soins prénataux décentralisés, des activités de sensibilisation à la vaccination et des groupes antirétroviraux communautaires (CAG).

2- MSF-OCBA dirige le projet **Kalehe** depuis 2013 pour réduire la morbidité et la mortalité dans la zone de santé de Bunyakiri et les hauts plateaux de Minova en République Démocratique du Congo. Les composantes du DMC ont été introduites en 2015 et, à la fin de 2019, comprenaient six centres de prise en charge du paludisme gérés par des agents de santé communautaires assurant la promotion de la santé, une sensibilisation décentralisée en matière de santé sexuelle et reproductive et une alimentation thérapeutique ambulatoire.

3- MSF-OCBA dirige le projet **Malakal** depuis 2013, soutenant les services de soins de santé primaires et secondaires de la ville de Malakal au Soudan du Sud. Les composantes du DMC ont été introduites en 2017 et en janvier 2020, elles étaient composées de six agents de santé communautaires ciblant le paludisme, la pneumonie et la diarrhée en tant que causes de mortalité évitable, la nutrition pour les enfants de moins de cinq ans, le kala-azar et assurant un système de référencement.

3 Le choix de l'épidémiologie de terrain

Installé à Berlin pour des raisons familiales, je postulais en 2009 pour le programme allemand d'épidémiologie de terrain (PAE) au sein de l'Institut Robert Koch (RKI). Reçu à l'entretien, je fus membre de la 15^{ème} cohorte et membre du réseau EPIET (Cf. dessous).

3.1 Qu'est-ce que l'épidémiologie de terrain ?

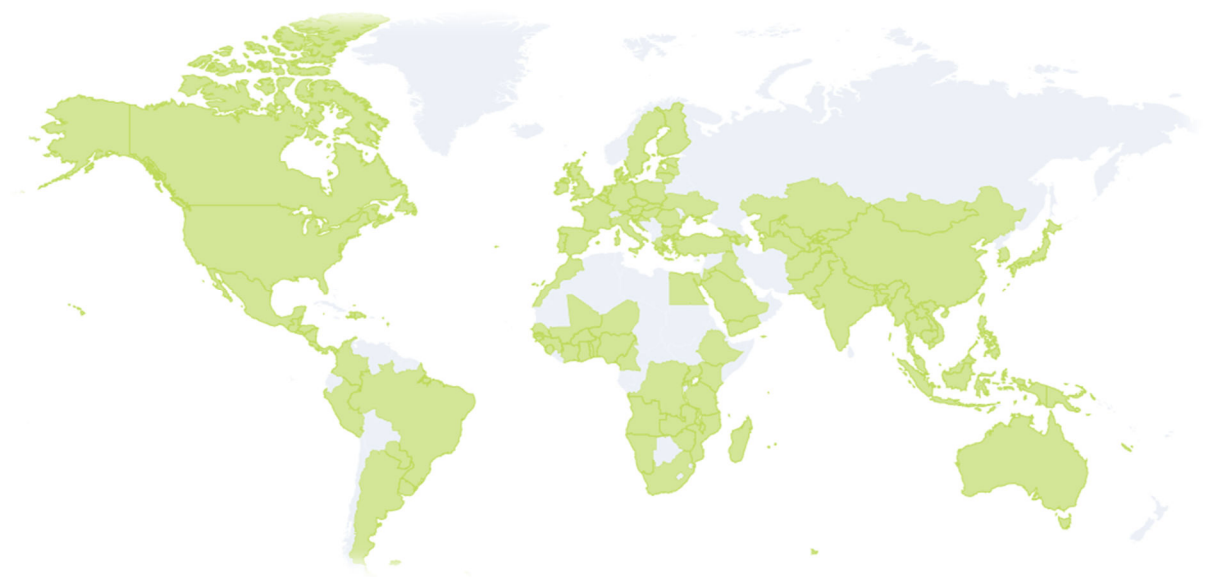
L'épidémiologie de terrain fait référence à l'utilisation de méthodes épidémiologiques pour identifier des solutions pratiques afin de résoudre des problèmes urgents de santé publique. L'épidémiologie de terrain a été définie de manière plus explicite comme « l'application de méthodes épidémiologiques à des problèmes de santé inattendus lorsqu'une investigation sur site est nécessaire pour une intervention rapide » (11). L'épidémiologie de terrain implique donc généralement une situation nécessitant une prise de décision, et correspond assez bien aux enquêtes menées dans le contexte d'épidémies de maladies infectieuses. Embauchés au sein des agences de santé publique des pays (régionale ou nationale), les épidémiologistes de terrain participent à l'analyse des données de surveillance et d'alerte, aux évaluations des projets en fin de cycle, et à l'élaboration des recommandations en matière de santé publique.

Les méthodes de formation du personnel de santé publique varient. En ce qui concerne la formation des épidémiologistes, une distinction importante est établie entre programmes de formation en épidémiologie appliquée ou de terrain, et ceux qui suivent les approches plus académiques. Koo et Thacker fournissent une excellente comparaison des caractéristiques de l'épidémiologie appliquée et académique, ainsi qu'une discussion sur l'épidémiologie de terrain (12).

Depuis le lancement de l'*Epidemic Intelligence Service* par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis en 1951, le développement de l'épidémiologie de terrain a été promu au niveau international et mondial. Depuis leur création en 1980, les programmes de formation en épidémiologie de terrain (FETP) sont des programmes de formation d'une durée de deux ans axés sur la pratique de l'épidémiologie dans un environnement encadré, l'accent étant mis sur « l'apprentissage par l'action » (13). Les FETP, adaptés au contexte du pays hôte, sont conçus pour produire des épidémiologistes hautement qualifiés qui travailleront au ministère de la santé de chaque pays pour renforcer les systèmes de santé et faire face aux menaces pour la santé publique (14). La principale caractéristique distinctive du FETP est que l'essentiel de l'apprentissage (environ 75%) a lieu sur le terrain, dans les bureaux de santé de district ou nationaux. La clé de la réussite des programmes FETP réside dans sa composante pratique et l'apprentissage sur site. Il y a une alternance de phases présentiels et de terrain. Ceci a l'avantage de structurer les phases présentiels sur le travail de terrain, et non l'inverse.

3.2 Les réseaux

Fondé en 1997, et basée à Atlanta aux USA, le réseau de programmes de formation en épidémiologie et en santé publique (« *Training Programs in Epidemiology and Public Health Interventions Network* » /TEPHINET) est un réseau professionnel de 71 programmes de formation en épidémiologie de terrain (FETP), comprenant des volets laboratoire et vétérinaire, répartis dans plus de 100 pays (**Figure 1**).



Il existe également des sous-réseaux régionaux :

- 21

AFENET

Le réseau africain d'épidémiologie de terrain (AFENET) a été créé en 2005 en tant qu'organisation à but non lucratif et alliance de mise en réseau de programmes de formation à l'épidémiologie de terrain (et de laboratoire) africains et à d'autres programmes de formation à l'épidémiologie appliquée. L'organisation a son siège à Kampala, en Ouganda, avec sept centres régionaux AFENET. L'objectif d'AFENET est de renforcer les capacités en épidémiologie de terrain et des laboratoires de santé publique afin de contribuer efficacement à la lutte contre les épidémies et autres problèmes de santé publique majeurs en Afrique.

EPIET

Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a créé le Programme européen de formation en épidémiologie d'intervention (EPIET) en 1995 (16). Son objectif était de créer un réseau d'épidémiologistes de terrain hautement qualifiés dans l'Union européenne, renforçant ainsi le personnel des États membres de l'UE. Les *alumni* d'EPIET apportent leur expertise dans les activités de riposte et renforcent les capacités de surveillance et de contrôle des maladies transmissibles à l'intérieur et à l'extérieur de l'UE. En 2006, l'EPIET a été intégré aux activités de base de l'ECDC. Le programme européen de formation en microbiologie en santé publique (EUPHEM) a été lancé par l'ECDC en 2008. Le programme EUPHEM est un programme unique. En 2016, EPIET et EUPHEM sont devenus le programme de bourses ECDC, consolidant ainsi l'alignement des processus administratifs et des aspects curriculaires de base.

Tout le contenu de la formation est pratique et orienté vers la détermination et la mise en œuvre de mesures appropriées pour la prévention et le contrôle des maladies infectieuses dans un cas spécifique. L'accent est mis principalement sur l'investigation des foyers d'infection en coopération avec les organes responsables de santé publique, l'évaluation des données de la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses (surveillance), l'évaluation des systèmes de surveillance ainsi que le développement et la mise en œuvre de projets de recherche épidémiologique sur les maladies infectieuses. En plus de la formation pratique, les bases théoriques sont enseignées à travers divers modules de formation qui se déroulent en anglais dans divers États membres de l'Union européenne.

Les résultats des travaux pratiques sont présentés lors de la "Conférence scientifique européenne sur l'épidémiologie appliquée des maladies infectieuses" (ESCAIDE). EPIET dispose d'un réseau d'anciens élèves très actif (EPIET Alumni Network; EAN) qui a été créé en 2000 pour aider à développer et maintenir un réseau d'épidémiologistes de santé publique européens ayant participé au programme européen de formation en épidémiologie d'intervention (EPIET) (17).

3.3 L'Institut Robert Koch

L'Institut Robert Koch (RKI) propose depuis 1996 une formation postuniversitaire en épidémiologie de terrain, dans laquelle des scientifiques sont formés dans le domaine de l'épidémiologie des maladies infectieuses afin d'utiliser des méthodes épidémiologiques de contrôle des maladies infectieuses dans les services de santé publique. En tant que programme de formation en épidémiologie de terrain, le PAE est intégré au "Programme européen de formation en épidémiologie d'intervention" (EPIET) en termes d'organisation et de contenu. Les participants au PAE font donc partie du réseau EPIET et sont régulièrement en contact étroit avec leurs collègues européens. Le PAE est également membre du réseau TEPHINET. Les participants au PAE ont la possibilité de s'inscrire à un *Master of Science in Applied Epidemiology* (MSAE) intégré dans le programme de formation, qui est offert en coopération avec la Charité. La durée standard des études est de deux ans (120 points de crédit ECTS).

Durant ces deux années de programme, j'ai travaillé en parallèle sur des projets de surveillance et d'investigation (**encadré 4**).

Ce programme est également un formidable réseau d'épidémiologiste en Europe. Les différents modules en commun à travers l'Europe, le fait d'être dans un pays étranger, et l'animation du réseau par le EPIET Alumni Network (EAN) jouent également dans ce rapprochement. Je suis encore en contact avec beaucoup de mes collègues de cohorte de formation, ou peux réactiver un contact facilement sous l'égide de cette appartenance.

Encadré 4 : Projets au RKI

Une surveillance renforcée de la grippe pandémique (H1N1) dans tous les services de pédiatrie du pays, dont je parlerai en détail dans mon activité de recherche constituant un des trois chapitres de la deuxième partie de ma thèse.

Une évaluation de la survie des patients VIH depuis 1996 en Allemagne (20).

L'investigation d'épidémies :

- Epidémie d'anthrax chez des usagers de drogues intraveineuses (18)
- Large épidémie de *Escherichia coli* O104:H4 (19)
- Epidémie de *Salmonella* spp. dans du chocolat.

4 L'ISPED : le choix de l'enseignement

4.1 Enseignement en Afrique

Quelques 12 années après mon passage en tant qu'étudiant de M2, en 2017, mon chemin me ramenait presque « naturellement » là où tout avait commencé : l'ISPED. Je cherchais en effet à concilier mon parcours académique et opérationnel et postulais pour un poste d'épidémiologiste sur un programme FETP en Afrique de l'Ouest, intitulé RIPOST (Réseau des Instituts Nationaux de Santé Publique d'Afrique de l'Ouest) et encadré par le Pr. François Dabis. L'épidémie d'Ebola qui avait sévi dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest en 2014-2015 avait révélé un certain nombre de faiblesses dans les dispositifs de veille, d'alerte, d'investigation, de réponse rapide et plus généralement des systèmes d'information en santé au niveau national et international. Le projet consistait à renforcer les compétences techniques et managériales dans six états membres de l'Organisation Ouest Africaine de la Santé (OOAS) : Bénin, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Guinée, Niger et Togo, par un double dispositif inter-États de : 1) formation - action de professionnels de santé publique en épidémiologie de terrain (surveillance et systèmes d'information, investigations épidémiques et riposte) ; 2) recherche - action visant le renforcement de la mobilisation sociale et communautaire pour la prévention et la lutte contre les épidémies. Avec ce projet, je conciliais donc mon expérience en épidémiologie de terrain (EPIET/RKI), et mon expérience dans les pays à ressources limitées (AMI, ACF). Le consortium de ce projet réunissait une ONG chef de file (l'Agence de Médecine Préventive/AMP), une université (ISPED/UB), une agence de santé publique (Santé publique France/SpF), un institut de recherche (Institut de Recherche pour le Développement/IRD) et une ONG de terrain (Solthis). Mon investissement dans ce projet m'a permis de développer un curriculum de formation en épidémiologie de terrain pour des agents de santé publique en Afrique, avec des cours magistraux, des travaux dirigés, des exercices, des groupes de discussion et des études de cas. Suite aux erreurs de gestion et de coordination de l'AMP, le projet RIPOST a dû être arrêté. Mais pendant deux ans, j'en ai assuré l'organisation et l'animation avec le mentorat à distance des 50 apprenants à cette formation. J'étais également en charge de coordonner la rédaction d'un manuel d'épidémiologie de terrain pour l'Afrique, soit 80 chapitres divisés en huit parties, et impliquant une 50ème d'auteurs au Nord comme au Sud. Cette dernière partie du projet RIPOST a également été arrêtée à mi-parcours. Mais nous sommes actuellement (avril 2022) en bonne voie pour le relancer ainsi que l'ensemble du programme de formation avec l'équipe de Pr. Nicolas Meda à l'université Joseph Ki Zerbo.

Dans le cadre du partenariat entre l'ONG ALIMA et l'équipe IDLIC de l'unité U1219 de l'Inserm, il avait été proposé que l'ISPED puisse assurer une formation par an au personnel d'ALIMA, afin de renforcer les compétences en épidémiologie et biostatistiques et de sélectionner certains apprenants pour suivre un Master de Santé Publique à l'ISPED. Fort de mon expérience avec le projet RIPOST, j'ai organisé et dispensé trois formations en 2019, 2020 et 2021 à Dakar-, siège de l'association.

Depuis 2021, je suis en charge d'une formation en épidémiologie pour le personnel du département santé d'Expertise France qui est l'agence publique française de conception et de mise en œuvre de projets internationaux de coopération technique. Cette initiation à l'épidémiologie vise à terme, fin 2024, les 45 personnels du département santé et d'Initiative, et pourrait s'inscrire dans un partenariat stratégique avec l'ISPED sur les enjeux de la formation des cadres de santé dans les pays à ressources limités.

4.2 Enseignement à l'ISPED

Au sein de l'ISPED, je participe, pour environ 50 heures/an, aux enseignements des différents Masters (Santé Internationale, Epidémiologie, Santé Publique), je co-coordonne avec F. Dabis l'UE Investigation et Surveillance en santé publique du parcours « Epidémiologie ». Je réalise pour ceci des cours magistraux, des travaux dirigés, des études de cas et encadre des étudiants pour leur stage de master.

5 Axes de recherche

Deux axes de recherche se sont progressivement dégagés au travers de mon parcours professionnel que je décrirai dans les pages qui suivent :

- *la surveillance et l'investigation des épidémies / maladies infectieuses et émergentes*
- *l'étude des interactions entre malnutrition et infections*

5.1 Surveillance et investigations des maladies infectieuses et émergentes

Les travaux suivants sont représentatifs de mon travail de recherche sur cet axe et ont tous donné lieu à publication sauf les projets en cours et récemment initiés :

- Une étude sur les foyers de fièvres hémorragiques virales dans les pays de la région du Moyen Oriental : « *Identifying hotspots of viral haemorrhagic fevers in the Eastern Mediterranean Region: perspectives for the Emerging and Dangerous Pathogens Laboratory Network* » (5)
- Une enquête CAP avant-après sur la rage chez les voyageurs français à Marseille : « *Knowledge, attitudes, and practices of French travelers from Marseille regarding rabies risk and prevention* » (1)
- Une analyse sur la progression du VIH dans une cohorte de patients allemands dont la date de seroconversion est connue : « *The risk of AIDS-defining events is decreasing over time in the German HIV-1 Seroconverter Cohort* » (20)
- L'investigation des cas de grippe pandémique H1N1 dans les unités de soins intensifs pédiatriques en Allemagne :
 - « *Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany* » (21)
 - « *Unchanged severity of influenza A(H1N1)pdm09 infection in children during first postpandemic season* » (22)

- Les projets APHRO-CoV et AFROSCREEN, programme financé par l'AFD et coordonné par l'ANRS, visant à renforcer le diagnostic et la surveillance de la Covid-19 et de ses variants dans 13 pays d'Afrique de l'ouest et du centre. Ce programme a démarré en juillet 2021 et j'en assure la coordination épidémiologique (**encadré 5**)

- L'évaluation d'une recherche de contacts de cas Ebola au Libéria en 2014-2015 : « *Contact tracing performance during the Ebola epidemic in Liberia, 2014-2015* » (23)

- L'évaluation de la réponse à la première vague d'une large épidémie de choléra au Yémen : « *First Wave of the 2016-17 Cholera Outbreak in Hodeidah City, Yemen – ACF Experience and Lessons Learned* » (24)

- *DIGIPREW (Mobile Digital Preparedness and Response Without Borders)*

Dans le cadre d'un appel d'offre franco-allemand de l'Agence Nationale de Recherche (ANR) sur les menaces épidémiques, j'ai ici retrouvé mon ancien directeur du RKI, le Pr. Gérard Krause. Le projet a démarré en Mai 2021 pour une durée de 3 ans (**encadré 6**). Il s'agit d'un projet de recherche opérationnelle sur le pilotage d'un système numérique de gestion et d'analyse (SORMAS) pour la détection et la réponse aux épidémies en République Démocratique du Congo. Ce système a déjà été utilisé avec succès au Nigéria dans la riposte à l'épidémie d'Ebola (25), et à une épidémie de variole du singe (26).

Encadré 5 : projet AFROSCREEN



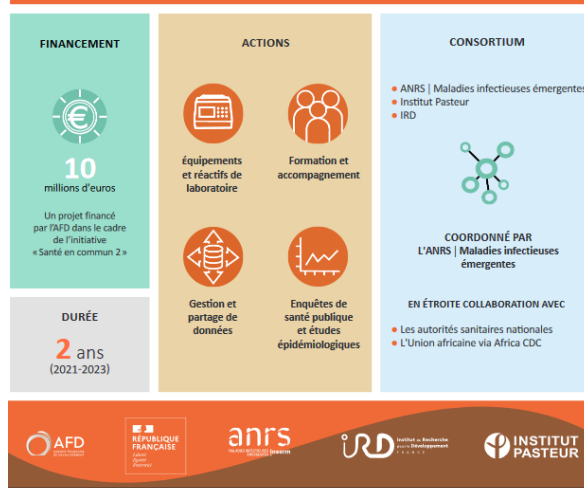
JANVIER 2022

Dans le contexte actuel de la pandémie, le partage rapide des informations liées aux séquences génomiques est essentiel. Le projet AFROSCREEN structure un réseau africain, pour renforcer les capacités des laboratoires, partager les données et assurer un suivi efficace de la circulation des virus.



- Détecter les variants du SARS-CoV-2 et autres pathogènes émergents
- Investiguer les caractéristiques épidémiologiques et l'impact clinique des variants
- Aider à la prise de décision en santé publique au niveau national et international

3 institutions de recherche partenaires
25 laboratoires, centres de référence et partenaires
13 pays d'Afrique



Encadré 6 : projet DIGIPREW



5.2 Interaction malnutrition/infections

La stratégie WASH –nut a été développée par l'UNICEF et ACF en Afrique de l'Ouest et consiste à promouvoir les activités Eau-Assainissement et Hygiène dans le cadre de la lutte contre la sous-nutrition (27). J'ai participé à plusieurs évaluations sur le lien entre malnutrition et infections liées à l'eau, plusieurs d'entre elles ayant donné lieu à publication :

- Une méta-analyse d'enquêtes mixtes de terrain sur les facteurs contextuels de la sous-nutrition en Afrique : « *Relationship between water, sanitation, hygiene, and nutrition : what do Link NCA nutrition causal analyses say?* » (28)

- Une étude cas-témoins sur les facteurs individuels et familiaux au Tchad «
- Méthode de surveillance de la sous-nutrition : le projet Listening Post au Burkina Faso (29)
- Trois essais cliniques :
 - OUADINUT : étude d'impact de la WASH sur la malnutrition au Tchad (PI) (30)
 - TISA : étude d'impact de la WASH sur la malnutrition au Sénégal, en cours
 - MALINEA : microbiome et malnutrition (protocole de recherche) (31)

5.3 Indicateurs clés

Au total, j'ai à mon actif :

- Nombre de publications dans PubMed : 20
 - Dont 10 en premier auteur
 - Et 4 en dernier auteur
- H-index: 8
- *Research Gate*-score: 25.13
- *ORCID* : <https://orcid.org/0000-0002-8977-9270>

5.4 Liste des publications scientifiques

Altmann M, Yanogo P, Barry D. Réponses aux épidémies. In: Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Société Francophone de Médecine tropicale Santé Internationale (SFMTSI), Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Société de Médecine des Voyages (SMV), editors. ePILLY Trop 2022 : Maladies infectieuses tropicales. [Internet] 3e ed. web. Paris: Editions Alinéa Plus; 2022. p. 79-83. Available from: <https://www.infectiologie.com/fr/pillytrop.html>.

Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Poletto C, Boëlle PY, D'Ortenzio E, Yazdanpanah Y, Eholie SP, **Altmann M**, Gutierrez B, Kraemer MUG, Colizza V. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *Lancet*. 2020 Mar 14;395(10227):871-877. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30411-6. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32087820; PMCID: PMC7159277.

Bastaraud A, Cecchi P, Handschumacher P, **Altmann M**, Jambou R. Urbanization and Waterborne Pathogen Emergence in Low-Income Countries: Where and How to Conduct Surveys? *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 11;17(2):480. doi:10.3390/ijerph17020480. PMID: 31940838; PMCID: PMC7013806.

Dodos J, Altare C, **Altmann M**. Letter to the editor regarding the comment by Gupta and Goswami about our article "individual and household risk factors of severe acute malnutrition among under-five children in Mao, Chad: a matched case-control study". *Arch Public Health*. 2019 Mar 28;77:18. doi: 10.1186/s13690-019-0344-2. PMID: 30962930; PMCID: PMC6437975.

Altmann M, Nahapetyan K, Asghar H. Identifying hotspots of viral haemorrhagic fevers in the Eastern Mediterranean Region: perspectives for the Emerging and Dangerous Pathogens Laboratory Network. *East Mediterr Health J*. 2019 Jan 23;24(11):1049-1057. doi: 10.26719/emhj.18.002. PMID: 30701519.

Vray M, Hedible BG, Adam P, Tondeur L, Manirazika A, Randremanana R, Mainassara H, Briend A, Artaud C, von Platen C, **Altmann M**, Jambou R. A multicenter, randomized controlled comparison of three renutrition strategies for the management of moderate acute malnutrition among children aged from 6 to 24 months (the MALINEA project). *Trials*. 2018 Dec 4;19(1):666. doi: 10.1186/s13063-018-3027-3. Erratum in: *Trials*. 2019 Apr 11;20(1):211. PMID: 30514364; PMCID: PMC6278112.

Swanson KC, Altare C, Wesseh CS, Nyenswah T, Ahmed T, Eyal N, Hamblion EL, Lessler J, Peters DH, **Altmann M**. Contact tracing performance during the Ebola epidemic in Liberia, 2014-2015. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Sep 12;12(9):e0006762. doi: 10.1371/journal.pntd.0006762. PMID: 30208032; PMCID: PMC6152989.

Dodos J, Altare C, Bechir M, Myatt M, Pedro B, Bellet F, Lapegue J, Peeters J, **Altmann M**. Individual and household risk factors of severe acute malnutrition among under-five children in Mao, Chad: a matched case-control study. *Arch Public Health*. 2018 Aug 1;76:35. doi: 10.1186/s13690-018-0281-5. PMID: 30083315; PMCID: PMC6069951.

Altmann M, Altare C, van der Spek N, Barbiche JC, Dodos J, Bechir M, Ait Aissa M, Kolsteren P. Effectiveness of a Household Water, Sanitation and Hygiene Package on an Outpatient Program for Severe Acute Malnutrition: A Pragmatic Cluster-Randomized Controlled Trial in Chad. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Apr;98(4):1005-1012. doi: 10.4269/ajtmh.17-0699. Epub 2018 Feb 22. PMID: 29488461; PMCID: PMC5928824.

Altmann M, Suarez-Bustamante M, Soulier C, Lesavre C, Antoine C. First Wave of the 2016-17 Cholera Outbreak in Hodeidah City, Yemen - ACF Experience and Lessons Learned. *PLoS Curr*. 2017 Oct 13;9: doi: 10.1371/currents.outbreaks.5c338264469fa046ef013e48a71fb1c5. PMID: 29188130; PMCID: PMC5693343.

Altmann M, Fermanian C, Jiao B, Altare C, Loada M, Myatt M. Nutrition surveillance using a small open cohort: experience from Burkina Faso. *Emerg Themes Epidemiol*. 2016 Nov 15;13:12. doi: 10.1186/s12982-016-0052-0. PMID: 27891162; PMCID: PMC5111239.

Evidence Aid Priority Setting Group. Prioritization of Themes and Research Questions for Health Outcomes in Natural Disasters, Humanitarian Crises or Other Major Healthcare Emergencies, *PLoS Curr.* 2013 Oct 16; 5

Altmann M, Nielsen S, Hamouda O, Bremer V. Activities related to STIs and HIV and data collection in German local health authorities, 2012 : can we harvest the data?. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013 Jul;56(7):922-9. German. doi:10.1007/s00103-013-1763-9. PMID: 23708861.

Altmann M, Fiebig L, Buda S, von Kries R, Dehnert M, Haas W. Unchanged severity of influenza A(H1N1)pdm09 infection in children during first postpandemic season. *Emerg Infect Dis.* 2012 Nov;18(11):1755-62. doi:10.3201/eid1811.120719. PMID: 23092713; PMCID: PMC3559159.

Altmann M, An der Heiden M, Scheufele R, Hartmann K, Houareau C, Bartmeyer B, Hamouda O; German HIV-1 Seroconverter Cohort. The risk of AIDS-defining events is decreasing over time in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *BMC Infect Dis.* 2012 Apr 19;12:94. doi: 10.1186/1471-2334-12-94. PMID: 22515400; PMCID: PMC3494508.

Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, Bernard H, Fruth A, Prager R, Spode A, Wadl M, Zoufaly A, Jordan S, Kemper MJ, Follin P, Müller L, King LA, Rosner B, Buchholz U, Stark K, Krause G; **HUS Investigation Team**. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med.* 2011 Nov 10;365(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1106483. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21696328.

Altmann M, Spode A, Altmann D, Wadl M, Benzler J, Eckmanns T, Krause G, An der Heiden M. Timeliness of surveillance during outbreak of Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* infection, Germany, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2011 Oct;17(10):1906-9. doi: 10.3201/eid1710.111027. PMID: 22000368; PMCID: PMC3310688.

Altmann M, Fiebig L, Soyka J, von Kries R, Dehnert M, Haas W. Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2011 Feb;17(2):186-92. doi: 10.3201/eid1702.101090. PMID: 21291587; PMCID: PMC3204773.

Radun D, Bernard H, **Altmann M**, Schöneberg I, Bochat V, van Treeck U, Rippe RM, Grunow R, Elschner M, Biederbick W, Krause G. Preliminary case report of fatal anthrax in an injecting drug user in North-Rhine-Westphalia, Germany, December 2009. *Euro Surveill.* 2010 Jan 14;15(2):19464. doi: 10.2807/ese.15.02.19464-en. PMID: 20085693.

Perez F, Ba H, Dastagire SG, **Altmann M**. The role of community health workers in improving child health programmes in Mali. *BMC Int Health Hum Rights.* 2009 Nov 10;9:28. doi: 10.1186/1472-698X-9-28. PMID: 19903349; PMCID: PMC2782322.

Altmann M, Parola P, Delmont J, Brouqui P, Gautret P. Knowledge, attitudes, and practices of French travelers from Marseille regarding rabies risk and prevention. *J Travel Med.* 2009 Mar-Apr;16(2):107-11. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00283.x. PMID: 19335810.

5.5 Conférences

Altmann M, L. Fiebig, J. Soyka, Rüdiger von Kries, M. Dehnert, W. Haas. Severe Cases of Pandemic (H1N1) 2009 in Children, Germany. ESCAIDE, Lisbon, 11–13 November 2010

Altmann M, M. An Der Heiden, R. Scheufele, K. Hartmann, C. Houareau, B. Bartmeyer and O. Hamouda. The risk of AIDS-defining events is decreasing over time in the German HIV-1 seroconverter Cohort (1997-2010). *Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress.* 15-18 June 2011 | Hannover

C. Blaustein, J. Alberganti, **M. Altmann**. Beating the Clock: How New Technology Can Improve Information Systems and Coordination in Crisis Situation. *Humanitarian Technology: Science, Systems and Global Impact* 2014. 13 – 15 May 2014 | Boston MA

M. Altmann. J. Lapègue. Research projects and operational strategy: ACF uptakes. *WASH & Nutrition Forum.* French Red Cross. 27-28 nov. 2017 | Paris

PARTIE 2 : ANALYSE DU TRAVAIL DEJA EFFECTUE

Introduction

Une épidémie se définit par la survenue d'un nombre de cas d'une maladie en excès par rapport à ce qui est attendu en un lieu et un temps donnés. La détection précoce d'une épidémie permet d'intervenir au plus tôt et de limiter la morbi-mortalité. L'investigation d'une épidémie permet de donner des informations clés pour les mesures de contrôle qui incluent la prise en charge des malades, et l'endiguement (*containment*) ou l'atténuation (*mitigation*) du phénomène en interrompant ou en réduisant la transmission de l'agent pathogène. Les réactions publiques et politiques, l'urgence et les éléments locaux du contexte peuvent rendre la tâche difficile. Les étapes dans la réponse doivent cependant être systématiques et basées sur des preuves épidémiologiques.

Après avoir rappelé ce que sont les maladies émergentes et ré-émergentes, je propose de présenter mon travail de thèse selon trois grandes étapes qui conventionnellement structurent le travail d'un épidémiologiste en temps épidémiques : 1) la détection ; 2) l'investigation ; 3) la mise en place des mesures de lutte.

Cette structuration reste arbitraire car dans la réalité, ces différentes étapes sont menées de front et interagissent les unes avec les autres. Cependant, elle me permet de poser trois problématiques différentes. La *détection* pose la question de la sensibilité et de la rapidité des systèmes de surveillance, mais aussi de leur spécificité et de leur valeur prédictive positive. L'objectif est de détecter le plus précocement possible sans surcharger le système par trop de fausses alertes. L'*investigation* pose la question du besoin rapide d'indicateurs épidémiologiques fiables sur la transmission et la sévérité du pathogène émergent. L'objectif est de faire vite et bien dans un contexte d'urgence où les données ne sont pas toujours disponibles. Les *mesures de lutte* comportent le défi du choix de la stratégie en fonction des moyens disponibles. L'objectif est de pouvoir adapter les mesures disponibles à des pathogènes inconnus dans des contextes sociaux et politiques différents.

Pour chaque partie, je mènerai une revue méthodologique du sujet, puis présenterai un des travaux que j'ai menés et publiés sur le sujet, et discuterai de l'application de ces principes méthodologiques dans une perspectives plus récente du sujet, et particulièrement dans le contexte de la pandémie de Covid-19 en Afrique, sujet qui est devenu le mien durant ces deux dernières années.

1 Les maladies émergentes et ré-émergentes

1.1 Histoire d'un concept

La notion d'émergence serait liée à la naissance de l'épidémiologie moderne au XIX^e siècle (32). C'est lors de la première pandémie de choléra en Europe, à Londres puis à Paris en 1832, alors que l'agent est encore inconnu, que les premières analyses sur sa propagation et sa contagion sont étudiées. De même en 1848, devant l'épidémie de typhus qui ravage l'Allemagne, Rudolf Virchow prend en compte l'interaction de l'homme avec son environnement alors que le vecteur du typhus n'est pas encore identifié (33).

Historiquement, Mirko D. Grmek définit dans son ouvrage « *Une Histoire du sida* » parue en 1989, certaines situations pouvant rendre compte de l'émergence, dont 1) l'émergence de connaissances, 2) l'augmentation brutale de l'incidence d'une maladie, 3) la dissémination d'un germe dans une nouvelle région du monde, 4) le franchissement de la barrière d'espèce et l'évolution virale et 5) et ce qu'il appelle la nouveauté vraie : les manipulations biotechnologiques.

Un jeune virologue américain, Stephen S. Morse organise et préside, en mai 1989, à Washington (DC), une conférence intitulée *Emerging Viruses* dont les débats vont tracer les contours du concept de *maladies émergentes* (34). Dans son exposé, il livre les grandes lignes d'une explication possible des mécanismes à l'origine de l'émergence de « nouveaux » virus (lesquels ne représentent néanmoins qu'un quart environ des émergences). En 1995, il propose d'appeler « émergent » un agent pathogène soit nouvellement reconnu dans une population, soit affectant des populations ou des zones géographiques nouvelles ou plus importantes (35).

Pour Toma, en 2003, une maladie émergente est une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée, une région donnée et pendant une période donnée, par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie (36). Pour la suite, j'utiliserai cette définition qui me paraît être la plus opérationnelle et qui reflète aussi celle d'une épidémie. Aussi, **je focaliserai mon travail sur les maladies infectieuses émergentes et ré-émergentes (MIE)**, bien que le concept d'émergence ait également été étendu aux maladies chroniques.

1.2 Classification

On compte près de 1 400 agents pathogènes connus pour l'homme, dont environ 200 virus, 500 bactéries, 300 mycètes (champignons), 50 protozoaires, 300 helminthes (vers), et au moins deux prions (37). Environ 170 sont considérés comme émergents ou réémergents, et proviennent pour 2/3 du monde animal, dont le virus respiratoire aigu sévère et le virus Ebola sont des illustrations des dernières décennies.

Plus d'un événement MIE sur deux (54,3%) est causé par des bactéries ou des rickettsies, représentant un grand nombre de situations à risque de résistances aux antibiotiques (38). Les virus émergents (VIH, Ebola, VHC, ...) représentent une part sans cesse croissante des MIE, grâce à des taux d'évolution très élevés qui leur donnent toutes les chances de s'adapter rapidement à un nouvel hôte ; ils proviennent tous du monde animal, en particulier des mammifères.

Plusieurs classifications ont été proposées, mais la plus simple distingue les maladies émergentes, (nouvelles pour l'homme au cours des trois dernières décennies, et les maladies ré-émergentes, connues depuis plus de trois décennies mais qui réapparaissent à un (des) endroit(s) donné(s) après avoir été *a priori* contrôlées.

1.2.1 Les maladies infectieuses émergentes

Les maladies infectieuses émergentes sont des maladies qui : (1) ne sont jamais survenues chez l'homme auparavant (ce type d'émergence est en fait difficile à établir et il est probablement rare) ; (2) ont déjà eu lieu mais n'ont touché qu'un petit nombre de personnes dans des endroits isolés (le SIDA et la fièvre hémorragique Ebola en sont des exemples) ; ou (3) se sont produites tout au long de l'histoire humaine mais n'ont été reconnues que récemment comme des maladies distinctes dues à un agent infectieux (la maladie de Lyme et les ulcères gastriques en sont des exemples).

Le **tableau 1** énumère plusieurs exemples de maladies infectieuses qui sont apparues (ont émergé) au cours des cinq dernières décennies.

Tableau 1 : Liste non exhaustive de maladies infectieuses émergentes depuis 1969

<i>Maladie</i>	<i>Agent infectieux</i>	<i>Année de reconnaissance</i>	<i>Facteurs favorisant</i>
Fièvre de Lassa	Arenaviridae (virus)	1969	Urbanisation et rapprochement avec les rongeurs ; transmission nosocomiale
Fièvre hémorragique Ebola	Filoviridae (virus)	1976	Réservoir inconnu (mais chauve-souris suspectée) ; transmission nosocomiale
Maladie du Légionnaire	Legionella pneumophila (bactérie)	1977	Systèmes de climatisation
Syndrome hémolytique et urémique	Escherichia coli O157:H7 (bactérie)	1982	Systèmes de production alimentaire de masse
Maladie de Lyme	Borrelia burgdorferi (bactérie)	1982	Conditions favorisant le rapprochement de l'homme avec les tiques (vecteur) comme le reboisement près des habitations
SIDA	Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	1983	Urbanisation, voyages internationaux, transfusions, transplantation d'organes, usage de drogues intraveineuses, multiple partenaires sexuels, grossesse et allaitement
Ulcère gastrique	Helicobacter pylori (bactérie)	1983	Reconnu avec retard comme dû à un agent infectieux
Choléra	Vibrio cholerae O139 (bactérie)	1992	Environnement contaminé ; voyages internationaux
Syndrome pulmonaire à hantavirus	Bunyaviridae (virus)	1993	Changements de l'environnement favorisant le contact avec les rongeurs (réservoir)
Grippe pandémique	Orthomyxoviridae (virus)	Nouvelle souche émergente périodiquement	Elevage industriel des cochons et des volailles
Grippe aviaire	Orthomyxoviridae (virus)	1997	Elevage industriel de volailles
Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère	Coronavirus	2003	Réservoir inconnu (mais chauve-souris suspectée) ; transmission nosocomiale
Covid-19	Coronavirus	2019	Facteurs de l'émergence inconnues

Source: Adapté de “Understanding Emerging and Re-emerging Infectious Diseases (39)

1.2.2 Les maladies ré-émergentes

Les maladies infectieuses ré-émergentes sont des maladies qui constituaient autrefois des problèmes de santé majeurs dans le monde ou dans des pays particuliers, puis ont considérablement diminué, mais redeviennent des problèmes de santé pour une proportion importante de la population ; le paludisme et la tuberculose en sont les exemples les plus importants sur le plan de la fréquence et de la sévérité. **Le tableau 2** énumère des exemples de maladies infectieuses réémergentes.

Tableau 2 : Liste non exhaustive de maladies ré-émergentes

<i>Maladie</i>	<i>Agent infectieux</i>	<i>Facteurs favorisants</i>
Cryptosporidiose	Cryptosporidium parvum (protozoaire)	Mauvais traitement de l'eau ; voyages internationaux ; utilisation accrue des services de garde d'enfants
Diphtérie	Corynebacterium diptheria (bactérie)	Interruption des programmes de vaccination dû à des changements politiques
Paludisme	Plasmodium sp. (parasite)	Chimiorésistance ; conditions favorables aux moustiques vecteurs
Méningite, fasciite nécrosante, syndrome du choc-septique, et autres maladies	Streptocoques du groupe 1	Incertain
Coqueluche	Bordetella pertussis (bactérie)	Peurs vaccinales ; perte d'efficacité vaccinale ou sénescence des anticorps chez les adultes vaccinés
Rage	Rhabdovirus	Arrêt des mesures de santé publique ; changements dans l'utilisation des terres ; voyages
Rougeole	Morbillivirus	Défaut de primo-vaccination ; défaut de dose de rappel
Schistosomiase	Schistosoma sp. (helminthes)	Construction de barrage ; changements écologiques favorisant l'escargot hôte
Tuberculose	Mycobacterium tuberculosis (bactérie)	Résistances aux antibiotiques ; populations immunodéprimées (malnutrition, infection par VIH, pauvreté)
Fièvre jaune	Flavivirus	Résistances aux insecticides ; urbanisation ; guerre civile

Source: Adapté de "Understanding Emerging and Re-emerging Infectious Diseases" (39)

1.3 Facteurs d'émergence et de diffusion

Les raisons d'émergence sont complexes et multifactorielles, mais résultent essentiellement d'une interaction entre le microorganisme lui-même, l'environnement et les activités humaines. Ces interactions peuvent être complexes et les nouvelles infections résultent souvent de plusieurs facteurs combinés ou en séquence. Par exemple, les mouvements de population peuvent propager une infection précédemment localisée dans une ville où de mauvaises infrastructures de santé publique permettent la diffusion à une population plus large. La ville peut alors servir de source initiale de propagation. Les facteurs et mécanismes connus d'émergence, de diffusion ou d'aggravation peuvent être résumés en huit catégories présentées plus en détail et discutées ci-dessous.

1.3.1 Adaptation et changement microbiens

Les microbes doivent continuellement s'adapter à l'environnement dans lequel ils vivent. Les changements qui en résultent peuvent leur permettre d'échapper au système immunitaire humain ou leur fournir une nouvelle capacité à envahir les cellules humaines ou animales. Ils peuvent également développer une résistance aux traitements médicamenteux, tels que les antibiotiques, et certains changements peuvent rendre les vaccins moins efficaces. Ces changements sont opérés sous la forme d'une pression de sélection où seules les souches résistantes perdurent et prennent le dessus sur les souches sensibles. La tuberculose par exemple, a réapparu en raison de l'évolution de *mycobacterium tuberculosis*. L'agent pathogène a acquis une résistance aux antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose (par mutation ou échange génétique) et l'utilisation à long terme d'antibiotiques (à la fois chez un individu et dans la population) a sélectionné l'agent pathogène résistant qui a proliféré. Le paludisme est également devenu résistant à de nombreux médicaments utilisés en pratique. Un autre exemple est celui du virus Chikungunya, dont l'adaptation au moustique tigre serait à l'origine de la 2^{ème} vague épidémique massive qui a eu lieu à la Réunion fin 2005 (40).

1.3.2 Changements écologiques

On entend par changements écologiques, les changements dus au développement agricole ou économique. Ils sont parmi les facteurs d'émergence les plus fréquemment identifiés. Les changements dans la façon dont nous utilisons les terres, par nos pratiques agricoles, la déforestation et le reboisement, la construction de barrages et l'irrigation, peuvent signifier que nous sommes plus susceptibles d'entrer en contact avec des animaux, des insectes vecteurs et d'autres sources d'infection (41,42). Par exemple, la maladie de Lyme, le syndrome pulmonaire à hantavirus (SPH) et la fièvre de Lassa sont apparus lorsque les humains ont commencé à rencontrer l'insecte vecteur (pour la maladie de Lyme) ou le rongeur hôte (pour le SPH et la fièvre de Lassa) des agents responsables en plus grand nombre que

jamais auparavant. On peut également compter dans cette catégorie, la diminution de l'efficacité des insecticides les plus couramment utilisés (habituellement des pyréthrinoïdes) contre les moustiques qui est un facteur de recrudescence du paludisme (43).

Le climat peut avoir un impact direct sur la propagation des maladies ; soit par des effets sur les micro-organismes et les vecteurs, par exemple par l'augmentation des insectes vecteurs (tiques, moustiques), soit parce que nous modifions notre comportement en réponse aux changements climatiques (migrations notamment), soit sur les deux, comme la grippe en hiver, où les basses températures et la vie en intérieur favorisent la transmission.

1.3.3 Démographie et comportement humains

Les activités humaines, qui vont du contact sexuel à la consommation de drogues en passant par les activités de loisir en plein air, peuvent favoriser une exposition accrue à un agent infectieux. Les infections peuvent alors se propager rapidement, notamment dans les zones les plus densément peuplées ou en cas de mouvements ou de déplacements de population. Par exemple, dans le cas d'un mouvement de populations originaires de régions à forte endémicité du paludisme émigrant dans des zones à faible transmission et qui y introduisent la maladie, ce qui finit par modifier les profils de résistance, ou dans le cas d'un déplacement d'une population dite naïve vers une région impaludée (44). Un autre exemple est celui de la « viande de brousse » récoltée dans des zones forestières auparavant reculées et désormais diffusée de plein d'autres manières en fait un risque d'infections émergentes d'origine animale (45).

D'autres changements importants dans la façon dont les êtres humains vivent désormais incluent le mouvement de la campagne vers les villes, la croissance des villes, le vieillissement de la population et l'augmentation des maladies chroniques.

1.3.4 Technologie, industrie et santé

Certaines maladies apparaissent comme une conséquence directe du changement technologique. Par exemple, le développement de systèmes de climatisation a été le facteur d'émergence initial de la maladie du Légionnaire et il reste fréquemment impliqué dans la genèse de ces épidémies. De nouveaux traitements et procédures médicales comme la transfusion sanguine et la transplantation d'organes, y compris la xéno-transplantation (l'utilisation de tissus ou d'organes animaux chez l'homme), ont créé de nouvelles façons pour les micro-organismes de se propager et d'infecter les gens. Les changements dans la transformation, l'emballage des aliments et la diffusion rapide de l'approvisionnement alimentaire dans des échanges internationaux de plus en plus fréquents, rapides et lointains offrent également un potentiel d'émergence de nouvelles maladies, comme cela a été le cas dans l'épidémie de syndrome hémolytique et urémique (SHU) en Allemagne en 2011 (46), et actuellement en France (47). L'élevage

intensif permet également l'émergence de nouveaux pathogènes. D'une part, l'utilisation généralisée d'antibiotiques chez les animaux d'élevage entraîne la sélection de souches bactériennes multi résistantes. D'autre part, la densité et la faible diversité génétique des animaux d'élevage favorisent la transmission des pathogènes. Le virus H5N1 se transmet certes très mal d'homme à homme mais il est très virulent et le scénario catastrophe serait qu'il y ait un réassortiment avec un virus de grippe A qui lui permette de se transmettre rapidement d'homme à homme.

1.3.5 Voyages et commerce internationaux

La vitesse et la facilité avec lesquelles les humains, les animaux, les aliments et autres biens peuvent être transportés dans le monde entier ont beaucoup facilité la propagation à la fois des agents infectieux et des vecteurs ou véhicules qui peuvent les transmettre. Un exemple est la propagation du moustique Tigre (*Aedes albopictus*). Avant 1980, on ne trouvait ce dernier qu'en Asie du Sud-Est au Nord de l'Océanie. Sa propagation en Amérique, en France et dans l'océan Indien (Madagascar, la Réunion) entre autres, est la conséquence de la mondialisation des échanges car ses œufs, qui résistent bien à la dessiccation, auraient été transportés via les livraisons de pneus de voitures et de camions (48).

Le volume des échanges a explosé dans la deuxième moitié du XXe siècle avec une diversification importante. D'après la Direction Générale de l'Aviation Civile, les vols internationaux hors UE au départ de France métropolitaine concernaient 13,4 millions de passagers en 1986, 21,3 millions en 1996, 38,3 millions en 2006 et 46,4 millions en 2012 (49). Le temps écoulé pour qu'une personne infectée puisse être en contact avec de potentiels nouveaux hôtes est devenu extrêmement court. La question de l'émergence de nouveaux pathogènes est donc plus que jamais d'actualité dans un tel contexte. En dehors de la circulation des personnes, la circulation des marchandises est également importante. Il est estimé que chaque semaine, environ cinq tonnes de viande de brousse (pangolins, antilopes, singes) passent en contrebande à l'aéroport de Roissy. Sachant que le VIH provient à l'origine des singes et qu'on soupçonne que les transferts aient pu se faire via cette viande de brousse, ce trafic pourrait également être à l'origine de graves épidémies.

1.3.6 Dégradation des mesures de santé publique

La propagation d'infections existantes et l'émergence de nouvelles infections dans de nombreuses régions du monde peuvent être causées par des conditions insalubres, une mauvaise hygiène et un manque d'eau potable. L'échec d'initiatives très larges de santé publique, telles que la lutte anti vectorielle (pulvérisation des moustiques) peut entraîner la réapparition de maladies à transmission vectorielle qui étaient auparavant contrôlées. De même les insuffisances de programmes de vaccination préventive peuvent s'avérer délétères après une période de 'lune de miel' pendant laquelle la maladie

avait apparemment disparu. La vaccination anti-rougeoleuse doit par exemple atteindre 95% de la population cible pour aboutir à un contrôle durable. Lorsque la proportion d'individus immunisés dans une population tombe en dessous de ce seuil, l'agent pathogène toujours présent dans la population peut à nouveau entraîner des épidémies.

Lors de conflits ou même dans des circonstances épidémiques qu'elles qu'en soient les causes, les systèmes de santé peuvent s'effondrer, causant l'interruption des interventions de prévention (avec pour conséquence une augmentation du nombre de cas et de la transmission) et/ou curatives (augmentation ou recrudescence des cas simples et des cas plus graves). Le faible nombre de médecins (250 pour 4 millions d'habitants) et de structures de santé au Libéria est sûrement un facteur clé dans la propagation de l'épidémie d'Ebola de 2014 dans ce pays (50). Dans le cadre de la crise ukrainienne actuelle, des millions de réfugiés se retrouvent dans des centres d'accueil mis en place en urgence aux frontières l'Ukraine. Ces centres d'accueil sont connus pour représenter un risque plus élevé de Covid-19 et d'autres épidémies de maladies infectieuses. Les facteurs qui contribuent à un risque accru d'épidémie de Covid-19 comprennent une faible couverture vaccinale, un accès limité aux soins de santé, y compris les tests, et la surpopulation.

1.3.7 Susceptibilité à l'infection

Le corps humain possède de nombreuses défenses contre les infections – celles-ci peuvent être physiques, cellulaires et chimiques. Mais celles-ci peuvent devenir moins efficaces à cause de la maladie elle-même, de facteurs héréditaires ou d'autres influences. Par exemple la malnutrition peut rendre une population plus vulnérable et augmenter la mortalité d'une épidémie de rougeole. A l'inverse, les maladies chroniques (obésité, diabète, maladies cardio-vasculaires) et la population relativement âgée étaient des facteurs de sévérité de la Covid-19 des pays industrialisés.

1.3.8 Zones à risque

Il existe des régions du monde particulièrement propices à l'apparition et à la propagation rapide des nouveaux agents pathogènes. Le premier type de foyers à risque regroupe les zones tropicales en développement où une forte pression démographique se combine à la proximité avec une faune sauvage ou domestique très variée. Le second est constitué par les pays industrialisés où l'utilisation massive d'antibiotiques et l'élevage industriel favorisent l'émergence de nouvelles souches pathogènes. Jones et al. révèlent un risque substantiel de MIE zoonotiques et à transmission vectorielle provenant des zones tropicales où les capacités de surveillance restent faibles. Ces chercheurs concluent que les ressources mondiales pour lutter contre l'émergence de ces maladies sont mal allouées, la majorité des efforts scientifiques et de surveillance se concentrant sur les pays où le risque d'émergences est moindre (38).

1.4 Conséquences

1.4.1 Directes

Selon une étude basée sur les données disponibles entre 1940 et 2005, les MIE ont considérablement augmenté au fil du temps, même après contrôle du biais de déclaration, avec une incidence maximale (dans les années 1980) concomitante à la pandémie du VIH (38).

Le rapport « Statistiques sanitaires mondiales » est la compilation annuelle de l'OMS des données les plus récentes sur la santé et les indicateurs sanitaires pour ses 194 États membres. L'édition 2021 reflète l'état du monde juste avant la pandémie de Covid-19, qui a menacé d'annuler une grande partie des progrès réalisés ces dernières années (51). Selon ce rapport, des progrès significatifs continuaient d'être réalisés, notamment dans la réduction du nombre de décès dus aux affections transmissibles, maternelles, périnatales et nutritionnelles (ci-après les maladies transmissibles). Les progrès réalisés dans la prévention et le traitement de ces maladies (en particulier celles qui ont tendance à tuer les enfants de moins de cinq ans) les ont vus décliner considérablement par rapport aux maladies non transmissibles et aux traumatismes. Par conséquent, la part mondiale des décès due aux maladies non transmissibles et aux traumatismes parmi tous les décès est passée de 60,8 % en 2000 à 73,6 % en 2019. Malgré une baisse rapide des taux de mortalité standardisés sur l'âge, les maladies transmissibles sont toujours responsables de plus de 10,2 millions de décès (intervalle de confiance à 95 % : 6,2 millions à 16,7 millions) en 2019 dans le monde, et représentaient plus de la moitié (52,9 %) de tous les décès dans la région africaine, 24,3 % dans la région de la méditerranée orientale et 22,6 % dans la région Asie du Sud-Est. Ces chiffres n'incluent pas les millions de décès supplémentaires qui surviennent à la suite d'infections passées (par exemple, cardiopathie rhumatismale streptococcique), ou par complications associées aux infections chroniques, telles que les insuffisances hépatiques et carcinomes hépatocellulaires chez les personnes infectées avec les virus de l'hépatite B ou C. La pandémie de Covid-19 aura sans doute modifié, du moins temporairement, cette distribution des causes de décès.

Au 3 mars 2022, plus de 441 millions de cas confirmés et 5,9 millions de décès de Covid-19 ont été signalés à l'OMS. La Région des Amériques et la Région européenne ont été les plus touchées, comprenant ensemble plus des trois quarts des cas signalés dans le monde, et près de la moitié (48 %) des décès associés survenus dans la région des Amériques et un tiers (34 %) dans la région européenne.

1.4.2 Indirectes

De par leur caractère imprévu, les épidémies ont un effet disruptif, engendrant des peurs des pouvoirs publics et de la population, des blocages du système qui impactent l'économie mondiale et la santé publique (52,53).

Une analyse menée par la Banque mondiale estime que les pertes économiques résultant de six épidémies majeures de zoonoses hautement mortelles entre 1997 et 2009 se sont élevées à au moins 80 milliards de dollars américains. Si ces épidémies avaient été évitées, on aurait épargné 6,7 milliards de dollars par an (54).

Au cours de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014, le manque de soins de routine pour le paludisme, le VIH/sida et la tuberculose a entraîné environ 10 600 décès supplémentaires en Guinée, au Libéria et en Sierra Leone (55). Ce nombre indirect de décès était presque équivalent aux 11 300 décès directement causés par Ebola dans ces trois pays. De plus, le détournement de fonds, de ressources médicales et de personnel a entraîné une baisse de 30 % des taux de vaccination systématique des enfants dans les pays touchés. Les fermetures d'établissements en raison d'un manque de personnel et de la peur de contracter la maladie ont joué un rôle important dans le manque d'accès ou l'évitement des soins de santé de routine. Une étude portant sur 45 établissements publics en Guinée a révélé que l'épidémie d'Ebola a entraîné une diminution de 31 % des visites ambulatoires pour les services de santé maternelle et infantile de routine (56). Chez les enfants de moins de cinq ans, les hôpitaux ont enregistré une diminution de 60 % des visites pour diarrhée et de 58 % des visites pour infections respiratoires aiguës (IRA), tandis que les centres de santé ont enregistré une diminution de 25 % des visites pour diarrhée et une diminution de 23 % visites pour IRA. En Sierra Leone, les visites dans les établissements publics de soins de santé reproductive ont chuté de 40 % pendant l'épidémie (57).

Au cours de la pandémie de grippe de 2009 aux Etats-Unis, une augmentation plus importante des admissions à l'hôpital pour grippe et pneumonie a été associée à des augmentations statistiquement significatives des décès attribuables à l'infarctus aigu du myocarde et à l'accident vasculaire cérébral (58). Cependant, lors d'une pandémie, il peut être impossible de distinguer quels décès sont attribuables à la pandémie elle-même et quels décès sont simplement une coïncidence.

La disponibilité des professionnels de santé diminue également pendant une pandémie en raison de la maladie, des décès et de l'absentéisme motivé par la peur. Les fièvres hémorragiques virales telles qu'Ebola font des ravages particulièrement graves chez les professionnels de santé, qui sont exposés à une exposition importante de matériel infectieux. Même si les professionnels de santé ne meurent pas, leur capacité à prodiguer des soins peut être réduite. Au plus fort d'une grave pandémie de grippe, jusqu'à 40 % des professionnels de santé pourraient ne pas être en mesure de se présenter au travail parce qu'ils sont eux-mêmes malades, doivent s'occuper de membres de leur famille malades, doivent s'occuper d'enfants en raison de la fermeture d'écoles ou ont peur (59).

Les épidémies et les pandémies peuvent amplifier les tensions politiques existantes et déclencher des troubles, en particulier dans les États fragiles avec un héritage de violence et des institutions faibles. Lors de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest en 2014, les mesures prises pour atténuer la transmission de la maladie, telles que l'imposition de quarantaines et de couvre-feux par les forces de sécurité, ont été considérées avec suspicion par des segments du public et des dirigeants politiques de l'opposition. Cela a conduit directement à des émeutes et à des affrontements violents avec les forces de sécurité (60).

Les épidémies à grande échelle ont des impacts sociaux directs et indirects. Par exemple, une panique générale lors d'épidémies peut entraîner une migration rapide de la population. Une épidémie de peste en 1994 à Surat, en Inde, n'a causé qu'un petit nombre de cas signalés, mais la peur a conduit quelque 500 000 personnes (environ 20 % de la population de la ville, y compris un nombre disproportionné de cliniciens) à fuir leur domicile (61). Les mouvements soudains de population peuvent avoir des effets déstabilisants, et les migrants sont confrontés à des risques sanitaires élevés résultant d'un mauvais assainissement, d'une mauvaise nutrition et d'autres facteurs de stress (62). La migration pose également le risque de propager davantage une épidémie.

Enfin, les épidémies de maladies infectieuses peuvent faire en sorte que des groupes sociaux déjà vulnérables, tels que les populations de minorités ethniques, soient stigmatisés et blâmés pour la maladie et ses conséquences (63).

En conclusion, les maladies infectieuses chez les humains et les animaux sont causées par des agents pathogènes qui ont jadis émergé d'autres hôtes animaux. En plus de ces infections établies, de nouvelles maladies infectieuses apparaissent périodiquement. Dans les cas extrêmes, ils peuvent provoquer des pandémies telles que la pandémie actuelle à Covid-19 ; dans d'autres cas, des épidémies plus petites en résultent. Des maladies établies peuvent également réapparaître, par exemple en s'étendant géographiquement ou en devenant plus transmissibles ou plus pathogènes. L'émergence de maladies reflète des équilibres et des déséquilibres dynamiques, au sein d'écosystèmes complexes distribués à une échelle géographique donnée comprenant des humains, des animaux, des agents pathogènes et notre environnement. **Détecter** les émergences, les comprendre par des **investigations** de terrain sont des étapes nécessaires pour mieux **contrôler** les futures épidémies et pandémies.

Je propose de présenter mon travail de thèse selon ces trois grandes étapes qui conventionnellement structurent le travail d'un épidémiologiste en temps épidémiques : 1) la détection ; 2) l'investigation ; 3) la mise en place des mesures de contrôle. Pour chaque partie, je mènerai une revue méthodologique du sujet, puis présenterai un des travaux que j'ai menés et publiés, et discuterai de l'application de ces principes méthodologiques dans une perspectives plus récente du sujet, et particulièrement dans le contexte de la pandémie de Covid-19 en Afrique, sujet qui est devenu le mien durant ces deux dernières années.

2 Détecter une épidémie

2.1 Problématique

Le terme « système d'alerte » définit la composante d'un système de surveillance épidémiologique qui vise à détecter le plus précocement possible tout événement sanitaire anormal représentant un risque potentiel pour la santé publique, quelle qu'en soit la nature (64). L'objectif d'un système d'alerte est de permettre une réponse rapide sous forme de mesures de protection de la santé de la population. Le mécanisme organisé permettant d'atteindre cet objectif est souvent désigné sous l'appellation « *Alerte précoce et réponse* (APER)/ *Early Warning and Response* (EWAR) ».

La détection précoce d'une épidémie de maladie infectieuse peut conduire à des mesures de contrôle qui limitent son impact et aident à prévenir de futures épidémies (65). Plus elle sera précoce, plus les mesures de contrôle seront *a priori* efficaces. A l'inverse, plus elle sera tardive et moins la réponse aura d'impact. Dans l'exemple d'une campagne de vaccination réactive suite à une flambée de rougeole au Niger, il a été montré par modélisation le peu d'effet (cas prévenus) quand l'intervention avait lieu après le pic épidémique, et qu'au contraire, un large effet pouvait être obtenu si l'alerte et la réponse étaient décalées de quelques jours/semaines (66).

Malgré leur importance, les systèmes APER ont en générale une réactivité qui reste limitée (67). En particulier dans les pays dits « fragiles », où les épidémies sont fréquentes, une durée médiane de 29 jours a été rapportée entre le début d'une épidémie et sa détection (68). La notification tardive des premiers cas de Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS) en 2003 (69) a conduit l'Assemblée mondiale de la santé à mettre à jour le RSI pour obliger tous les États membres de l'OMS à respecter des normes spécifiques pour la détection, l'évaluation, la notification et la transmission des événements sanitaires (70). En 2014, l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest a de nouveau révélé des lacunes liées à la détection tardive de la maladie, le cas index ayant été contaminé en décembre 2013 et le premier cas rapporté à l'OMS en mars 2014 (71,72).

Le dilemme inhérent à un système d'alerte précoce est que plus il est sensible (bonne aptitude à ne pas manquer beaucoup d'évènement) et moins il a de certitude prédictive. La valeur prédictive positive étant liée à la prévalence de la maladie, la détection précoce est d'autant plus difficile lorsqu'il s'agit de détecter les premiers cas. Quelles sont donc les modalités des systèmes de surveillance les plus à même de remplir la fonction d'alerte précoce des épidémies de maladies infectieuses ? Les sources de données à des fins d'alerte précoce sont potentiellement nombreuses : des établissements de santé à la surveillance de la faune sauvage et domestique, en passant par la population et les médias, les enjeux sont différents entre les pays à ressources limitées et les pays industrialisés. Lesquelles sont les plus pertinentes, bien sûr en fonction du contexte ?

Dans ce chapitre, j'aborderai le principe des systèmes de surveillance et d'alerte, ainsi que leurs attributs en vue de leur évaluation. Je présenterai ensuite mon travail personnel en la matière qui a porté

sur l'évaluation du système de surveillance allemand dans sa réactivité à détecter une large épidémie à *Escherichia Coli* O104 :H4 en mai 2011 (19). Je discuterai enfin des récents développements et des défis en matière d'alerte et de détection précoce des épidémies sous l'angle des différentes sources d'information.

2.2 Principes

Le RSI exige des États membres qu'ils aient « la capacité de détecter, évaluer, notifier et signaler les événements » (70). Le RSI définit un événement comme « [...] *une manifestation pathologique ou un fait créant un risque de maladie ; [...]* » (70), ce qui peut comprendre des événements d'origine infectieuse, zoonotique, alimentaire, chimique, radiologique ou nucléaire, qu'ils soient transmis par des personnes, des vecteurs, des animaux, des biens/aliments ou par l'intermédiaire de l'environnement. Dans le cadre de l'APER, un « événement » peut également être d'origine inconnue et se rapporter à un « signal » qui a été « vérifié ».

La surveillance épidémiologique (ou des événements) est un processus continu de collecte de données, d'analyse, d'interprétation et de diffusion d'informations pour une action de santé publique (73). Dans le cadre de l'APER, la collecte de données en vue de détecter des menaces émergentes pour la santé, fait partie d'un processus appelé *intelligence épidémiologique* (74). Ce processus doit permettre de monitorer toutes les urgences et événements prioritaires de santé publique à l'intérieur d'un pays donné ainsi que les événements rapportés par d'autres pays et susceptibles de l'affecter. Ce processus comprend classiquement quatre phases principales (**Figure 2**) :

1. *La détection* selon deux canaux : la surveillance basée sur les événements (SBE) et la surveillance basée sur les indicateurs (SBI)
2. *Le triage* les données et informations pertinentes
3. *La vérification* du signal
4. *L'évaluation des risques* posés par l'évènement

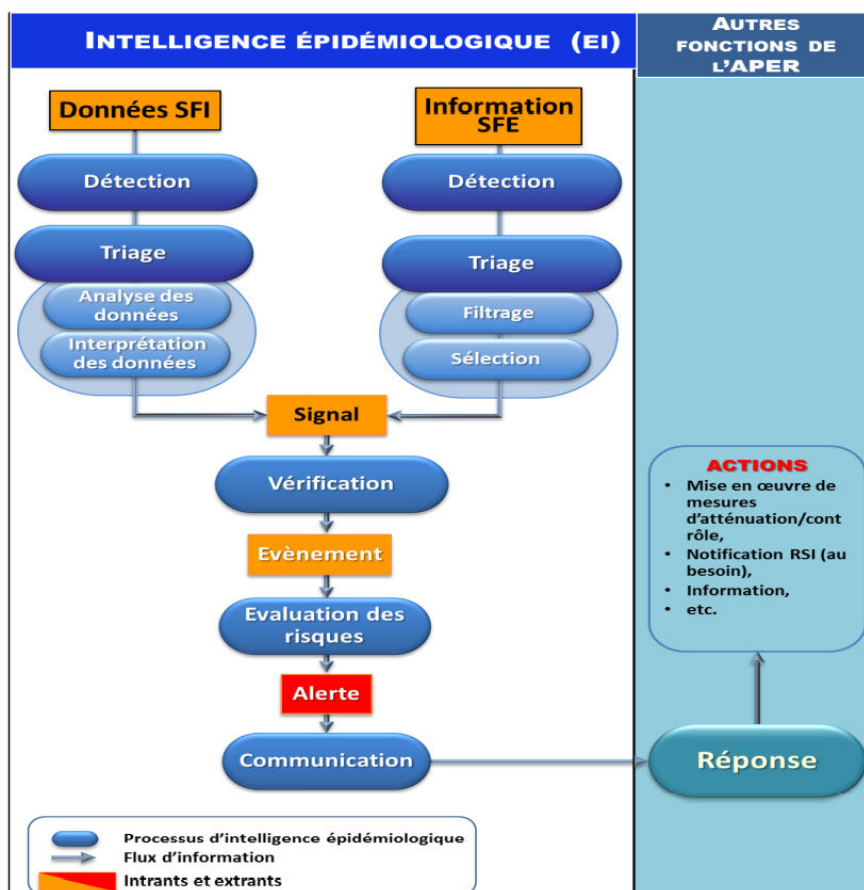


Figure 2 : Processus de l'intelligence épidémiologique

Source : OMS, *Détection précoce, évaluation et réponse lors d'une urgence de santé publique : Mise en œuvre de l'alerte précoce et réponse notamment la surveillance fondée sur les événements* (74)

Une fois l'alerte établie, une communication doit entraîner une réponse, qui peut aller d'une simple information au public concernée à la mise en œuvre de mesures d'atténuation et de contrôle que j'aborderai dans le chapitre 4 (« *Mesures de contrôle* »).

Ces activités sont assurées par une plateforme de veille à différents niveaux. Il existe au minimum une cellule nationale, en générale au sein de l'Institut National de Santé Publique, et parfois des cellules régionales et idéalement des cellules départementales. Au niveau européen, le ECDC, véritable CDC européen, a été inauguré à Stockholm en 2004, et permet une analyse par *poolage* des données des pays européens, améliorant ainsi la puissance de détection des épidémies disséminée sur plusieurs pays. Au niveau mondial, l'OMS coordonne le Réseau mondial d'alerte et d'intervention en cas d'épidémie (GOARN). L'OMS et la République fédérale d'Allemagne viennent également de créer, fin 2021, un nouveau centre mondial pour l'innovation en matière de veille, de données, de surveillance et d'analyse concernant les pandémies et les épidémies (76). Ce centre, basé à Berlin, collaborera avec des partenaires du monde entier, se positionne pour être à la pointe de l'innovation en matière d'analyse des données

sur le plus grand réseau de données mondiales disponibles afin de prévoir, de prévenir, de détecter les risques de pandémie et d'épidémie dans le monde entier, de s'y préparer et d'y riposter.

Je vous présente en détail les quatre phases du processus de l'APER : 1) détecter selon les différentes modalités de surveillance 2) trier les données et informations 3) vérifier le signal 4) évaluer les risques. Je terminerai par les principes de l'évaluation du système de surveillance.

2.2.1 Détecter selon les différentes modalités de surveillance

Le recueil des données à partir des sources identifiées correspond classiquement à deux canaux : la surveillance basée sur les indicateurs (SBI) vs. la surveillance basée sur les événements (SBE). La SBI peut elle-même être organisée selon différentes modalités : surveillance exhaustive vs. sentinelle ; surveillance spécifique vs. syndromique ; active vs. passive. Il convient de garder à l'esprit que les catégories ci-dessus ne sont pas mutuellement exclusives : un système de surveillance sentinelle pour la grippe sera syndromique pour détecter les tendances, mais reposera sur la confirmation au laboratoire pour détecter les différentes souches circulantes. En outre, les modalités de surveillance d'une maladie donnée peuvent évoluer dans le temps : un pays peut commencer par une couverture sentinelle pour évoluer lentement vers une couverture complète au fur et à mesure du développement du système et des besoins épidémiologiques.

Il ne s'agit pas ici de les détailler toutes mais de présenter les grands principes qui peuvent guider le choix parmi ces modalités en fonction des événements à détecter. Si certaines ont l'avantage d'être plus sensibles pour détecter précocement une épidémie, d'autres sont plus spécifiques et pourront exclure de fausses épidémies.

a) SBI vs. SBE

Selon le degré de formalisation de l'évènement notifié, on distingue deux types de surveillance : la surveillance basée sur les indicateurs (SBI) et la surveillance basée sur les événements (SBE). On parle de **SBI** lorsque les événements sont préalablement définis (avec des définitions précises), collectés de façon continue et standardisée, et proviennent de sources formelles. Ils sont regroupés et analysés sous forme d'indicateurs de mortalité, de morbidité et d'exposition, détaillés dans l'**encadré 7**.

Encadré 7 : Indicateurs de mortalité, de morbidité et d'exposition

i) *Mortalité* : sa mesure peut porter sur l'ensemble des décès de manière non-spécifique (on parlera alors de surveillance syndromique), ou sur des causes spécifiques de décès. C'est un indicateur clé dans le suivi du statut sanitaire d'une population, en particulier dans les situations de crise (71,72). Les causes spécifiques de décès font également l'objet d'une surveillance à long terme, mais peu utile en pratique pour l'alerte.

ii) *Morbidité* : dans le cadre de la surveillance épidémiologique, on parle donc de *définitions de cas* (Cf. Chap. 4.2.2). Ces définitions de cas ne correspondent pas toujours à la définition de cas utilisée en clinique de routine. Comme pour un test diagnostic, l'objectif étant d'identifier autant de cas que possible, sans inclure de faux cas, on utilise généralement deux ou trois niveaux de définition de cas allant du plus sensible au plus spécifique, à partir de critères cliniques et biologiques standardisés.

iii) *Exposition* : dans le cadre des maladies infectieuses humaines, on s'intéresse aussi à la surveillance environnementale et animale, qui rentrent dans le concept d'une seule santé (« *one health* »). Il peut s'agir de données climatiques, entomologiques, sur la qualité de l'eau, des aliments.... La coordination entre les différents producteurs de données est alors essentielle car un certain nombre d'entre elles ne sont pas a priori sous la responsabilité du ministère en charge de la santé ou des agences compétentes en santé humaine. Par extension, la mesure de la couverture vaccinale peut rentrer dans ce cadre en tant que surveillance d'indicateurs intermédiaires influant directement l'épidémiologie des maladies cibles.

A l'inverse, on parle de **SBE** lorsque les événements ne sont pas prédéfinis et/ou viennent de sources informelles (rapport du grand public, des bénévoles au niveau communautaire, média...). Les événements à notifier ne sont pas définis par des symptômes ou des syndromes mais par des événements (spécifiés ou non) liés à des menaces pour la santé. Ces événements peuvent être par exemple « des décès inexplicables », « un groupe de cas de maladie », « une présentation clinique inhabituelle » ou « des décès parmi des animaux ». La SBE se définit comme "*la collecte, le monitoring, l'évaluation et l'interprétation organisés d'informations ponctuelles généralement non structurées, concernant des événements de santé ou des risques sanitaires susceptibles de représenter une menace importante pour la santé humaine* ». Plutôt que planifiée hebdomadairement ou mensuellement comme dans le cadre de la SBI, la notification par la SBE est immédiate. En recueillant des informations avant que des cas humains ne se produisent ou avant la détection et/ou la notification d'un événement par des systèmes conventionnels d'enregistrement et de déclaration, la SBE accroît considérablement la sensibilité du

système de surveillance, en particulier dans les pays où la SBI est peu fonctionnelle et/ou l'accès aux centres de santé est limité.

b) Exhaustive vs. Sentinelle

La surveillance peut être exhaustive ou être réalisée sur un échantillon de structures sanitaires.

Dans un système de surveillance exhaustive, toutes les sources identifiées sont tenues de notifier. Cette approche convient mieux aux maladies en cours d'élimination ou d'éradication ainsi qu'aux maladies et dangers potentiels qui exigent une action de santé publique immédiate. Ces maladies sont soumises à une déclaration obligatoire (on parle de maladies à déclaration obligatoire [MDO]) auprès de l'agence locale de santé (ou son équivalent) par tous les praticiens ou les biologistes du pays dans des délais courts (en général 24 à 48h) suivant son identification. Chaque pays dresse une liste des maladies et syndromes rentrant dans cette catégorie. En particulier, les maladies à potentiel épidémique (MPE), comme la rougeole, les fièvres hémorragiques ou la méningite, bénéficient d'un prélèvement pour chaque cas en vue de leur confirmation par le laboratoire. Les autres maladies à déclaration obligatoire ne seront notifiées que de manière hebdomadaire ou mensuelle suivant les contextes sous un format agrégé. Ce type de surveillance, bien que sensible d'un point de vue géographique, est peu efficace pour la détection précoce des phénomènes émergents, car peu suivi en terme de complétude et de promptitude (77), et ne fonctionne bien sûr que pour les maladies « sous surveillance ».

La surveillance par échantillon, plus communément appelée surveillance sentinelle, repose sur la participation volontaire d'un échantillon représentatif des unités déclarantes, mise en réseau. Elle est particulièrement adaptée pour les maladies endémiques ou endémo-épidémiques comme les gastro-entérite, les infections respiratoires, ou un système sentinelle en laboratoire signalant des cas de certaines infections bactériennes chez les enfants. Cette méthode est suffisante pour caractériser les cas et dégager des tendances épidémiologiques dans la population cible (78). Les réseaux constitués doivent cependant avoir une représentativité suffisante pour que les résultats qu'ils fournissent puissent être extrapolés à l'ensemble d'une population ou d'un territoire. Lorsqu'ils sont correctement mis en œuvre, ces systèmes offrent une méthode efficace d'utilisation de ressources limitées et permettent une surveillance et une enquête rapides et flexibles des problèmes de santé publique suspectés. Néanmoins, elle peut être insensible à des événements rares, tels que l'émergence précoce d'une nouvelle maladie, car ces infections peuvent apparaître n'importe où dans la population.

c) Spécifique vs. Syndromique

La surveillance biologique (ou spécifique ou basée sur les cas) s'appuie sur les définitions de cas confirmé avec l'appui des laboratoires d'analyses médicales. Il peut s'agir des laboratoires de ville, des centres hospitaliers, et des centres nationaux de référence (grippe, arboviroses, méningocoque, pneumo...) qui sont généralement en charge d'animer ces réseaux de surveillance. Ce type de surveillance permet également de détecter l'émergence de nouveaux sérogroupes et grâce au développement du séquençage, à des diagnostics de plus en plus précis sur les souches virales ou bactériennes circulantes (79,80).

A l'inverse, la surveillance syndromique (dite aussi non-spécifique) s'appuie sur les diagnostics cliniques rassemblés en groupes syndromiques (par ex. : "Infection Respiratoire Aiguë", "Diarrhée sanglante"...) provenant du système de soins (ex. : urgences, hôpitaux, SAMU...) ou d'informateurs clés. Le recours à la surveillance syndromique se justifie dans le cadre particulier des maladies émergentes, pour lesquelles, les définitions spécifiques de cas sont encore inconnues (81), et dans une démarche d'alerte précoce, où le diagnostic biologique est tardif et souvent réalisé sur les formes graves de la maladie (82).

d) Active vs. Passive

Cette caractérisation prend en compte le rôle différent que peuvent jouer les organisations sanitaires responsables de la surveillance. On parle de surveillance active si celles-ci interviennent directement pour obtenir les informations auprès des structures sanitaires ou de la population. Ce type de surveillance est particulièrement utile dans le cadre de l'investigation et des mesures de contrôle d'une épidémie (Cf. chapitres 3 et 4). C'est également le cas de la veille internationale (internet et médias).

On parle de surveillance passive si les informations sont remontées selon une règle préétablie (cadre législatif), sans intervention directe des responsables de la surveillance. C'est le cas MDO et de la surveillance des causes médicales de décès à partir des certificats de décès. Cela peut aussi concerner des données déjà collectées en dehors de la surveillance sanitaire et qui, par un processus d'automatisation, deviennent exploitables dans l'alerte précoce (données médico-économique, météorologiques...).

2.2.2 Trier les données et informations pertinentes

Cette étape consiste à trier les données et informations en deux catégories, à savoir « probablement pertinentes » et « probablement non pertinentes » pour la détection précoce d'événements de santé exigeant une réponse rapide. Quel que soit le mode d'acquisition de l'information, toutes les données et informations ne correspondent pas nécessairement à de réelles urgences de santé publique. Certaines correspondront plutôt à des maladies ou dangers potentiels bénins, pour lesquels il n'existe pas de mesure de lutte, ou à la modification des tendances à long terme de maladies endémiques qui demanderont des études plus poussées. Une fois triées, les données et informations pertinentes deviennent un **signal**.

Pour la SFE, les informations sont par nature non prédéfinies, et l'étape de triage demandera plus d'efforts que pour la SFI qui est plus automatisée. Elle consiste d'abord au filtrage des informations, par élimination des doublons (même information venant de deux sources différentes). Une fois filtrées, les informations sont sélectionnées suivant qu'elles sont pertinentes pour l'alerte sanitaire dans le pays. On regardera par exemple si l'évènement : 1) se produit totalement hors du schéma saisonnier normal ; 2) s'est produit pendant un court laps de temps et dans une zone géographique limitée ; 3) affecte une proportion importante des agents de santé ; 4) a une létalité plus élevée que prévu ; ou 5) fait apparaître de nouvelles caractéristiques (symptômes atypiques, groupe particulier de la population, résistance, maladie récemment importée, etc.).

Pour la SFI, le triage correspond à l'analyse des données en terme de temps, lieu et personne afin de détecter un changement par rapport à ce qui est attendu hors période épidémique. L'épidémiologiste considère qu'il y a une épidémie lorsque, pour une maladie donnée, le nombre de cas observés est supérieur au nombre de cas attendu au sein d'une même population pendant une période déterminée et dans un territoire spatial limité (73). Cette définition implique de définir un seuil. Le seuil d'alerte est celui utilisé pour déclencher une investigation, le seuil épidémique celui communément admis pour déclencher des mesures de contrôle. Le nombre et le type de seuils et les mesures résultant de leur utilisation varient en fonction des contextes et les seuils universels sont rares. Dans les régions sans antécédents ou pour une maladie *a priori* éliminée (poliomyélite) ou à potentiel épidémique (Ebola), l'apparition d'un seul ou *a fortiori* de plusieurs cas possibles correspondant à la définition officielle de cas, ultérieurement confirmés par le laboratoire, peut être suffisante pour parler d'épidémie. Dans des populations où un pathogène est connu et circule, on utilise des données historiques afin de calculer le nombre moyen de cas attendus par unité de temps (en général la semaine) pendant les périodes non épidémiques. Une augmentation de la moyenne hebdomadaire des cas par rapport à la moyenne en période non épidémique indique qu'une épidémie est en cours. Plus de 120 techniques avancées ont été développées pour définir des seuils, certaines étant plus souvent utilisées pour leurs propriétés statistiques et leur capacité d'automatisation (83,84). En l'absence de données historiques, l'avis d'experts, ou un

critère tel que l'accélération de la vitesse de doublement des cas dans un lieu donné, ou une répartition atypique par classes d'âge indiquera une potentielle épidémie en cours.

2.2.3 Vérifier le signal

Une fois triés, les signaux sont vérifiés. Cela consiste à confirmer la réalité (authenticité et conformité) du signal et de ses caractéristiques.

Elle s'effectue de manière proactive en validant l'information par la consultation d'autres sources fiables, et en écartant des pseudo-épidémies dues à des artefacts du numérateur ou du dénominateur. Les *artefacts du numérateur* incluent par exemple *i)* l'amélioration des outils de diagnostic et de dépistage de la maladie au cours du temps ; *ii)* l'amélioration des modalités du système de-surveillance (création d'un réseau dédié, ...) ; *iii)* le développement de la médiatisation sur le problème de santé *iv)* la saisonnalité de la maladie *v)* la notification groupée de cas. Les *artefacts du dénominateur* sont liés à des changements de composition de la population de référence. Certaines populations sont plus difficiles à surveiller en raison de leur ouverture, des échanges qu'elles peuvent avoir avec d'autres populations, et la mobilité de ses membres (rassemblements, réfugiés, voyageurs, militaires en opération, sans-abris...) (85). Dans les circonstances où aucun dénominateur ne peut être obtenu, une solution consiste à calculer la morbidité ou la mortalité proportionnelle et suivre sa tendance au cours du temps.

La vérification du signal s'accompagne le plus souvent d'une confirmation du diagnostic, impliquant le laboratoire de référence (ou le laboratoire qualifié le plus proche). Il s'agira de rendre visite et de parler aux personnes malades (au centre de santé et/ou dans la communauté) et de s'assurer que les symptômes correspondent à ceux du pathogène suspecté (Cf. « Définition de cas » dans Chap. 4.2.2.), de recueillir des échantillons (uniquement chez les patients dont les symptômes correspondent à ceux de la définition de cas) et d'examiner les résultats de laboratoire pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Il arrive néanmoins que le pathogène ne soit pas identifié à ce stade, comme c'est le cas par exemple actuellement avec une épidémie d'hépatite aigüe sévère chez les enfants en Europe dont l'agent étiologique n'est pas encore confirmé à ce jour (86).

La vérification doit être effectuée au niveau local le plus proche de la localisation de l'alerte. Toutes les alertes doivent être vérifiées dans les 24 heures. Dès lors qu'une alerte est vérifiée et nécessite une action, elle est considérée comme un **événement**.

2.2.4 Évaluer les risques

Une fois le signal vérifié et confirmé comme un véritable évènement, on procède à l'évaluation des risques. Les évènements deviennent **alertes épidémiologiques** si, lors de l'analyse, on porte le jugement que l'évènement signalé constitue une menace potentielle pour la santé publique. A l'inverse, si l'évaluation de l'évènement n'identifie pas une véritable alerte, aucune enquête approfondie n'est nécessaire.

L'évaluation des risques est un processus systématique de collecte, d'évaluation et de gestion de l'information dont l'objectif est d'évaluer le risque pour la santé humaine et le potentiel d'extension de l'épidémie au niveau local, régional, national et international. Ce processus est continu car le niveau de risque peut évoluer dans le temps. Le processus d'évaluation des risques comprend l'évaluation du danger, de l'exposition et du contexte. A l'aide de l'instrument de décision du RSI (2005), cinq critères génériques interviennent dans cette analyse : S'agit-il d'un évènement grave ? Est-il inattendu ? Est-il susceptible de diffuser dans la population ? La capacité de réponse du système de santé publique est-elle suffisante pour y faire face ? L'évènement en question est-il évitable ou peut-on réduire son impact sur la santé ? Existe-t-il des mesures de maîtrise efficaces et faisables ?

Par exemple, pour une épidémie de rougeole dans une population donnée, l'évaluation des risques doit prendre en compte : 1) une couverture vaccinale faible ; 2) un nombre de cas qui augmente continuellement et rapidement ; 3) un nombre de cas confirmés élevé ; et 4) un taux d'attaque comparable à celui d'une année épidémique précédente ; 5) des capacités de lutte qui sont faibles. Ces facteurs sont ensuite évalués selon une échelle d'importance (faible, modérée ou élevée). Selon le système de notation de l'OMS, l'évaluation des risques aboutit à classer l'évènement selon trois grades (**encadré 8**).

Encadré 8 : Grades de classification d'un évènement – RSI(2005)

- *Le grade 1* est un évènement avec des conséquences minimales sur la santé publique qui peut être géré par les autorités nationales avec un soutien externe minimal ;
- *Le grade 2* est un évènement aux conséquences modérées sur la santé publique qui, en plus de la riposte nationale, nécessite un soutien externe modéré ;
- *Le grade 3* est un évènement ayant des conséquences importantes sur la santé publique qui nécessite une réponse internationale importante. Ces évènements de santé publique les plus graves qui mettent en danger la santé publique internationale peuvent être considérés comme une « urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) » en vertu du Règlement sanitaire international de 2005 (69). Bien que très rares, les USPPI sont considérées comme constituant un risque pour la santé publique dans d'autres pays en raison de la propagation internationale des maladies et nécessitant potentiellement une réponse internationale coordonnée.

2.2.5 Evaluer le système de surveillance

Dans son guide sur l'évaluation et le monitoring des systèmes de surveillance des maladies transmissibles et de réponse, l'OMS définit huit attributs pour évaluer la performance technique d'un système de surveillance (87). Le **tableau 3** présente ces huit attributs, leur définition ainsi que les méthodes pour les évaluer.

Tableau 3 : Attributs de performance technique d'un système de surveillance

Caractéristiques	Définition	Types de questions posées ? Méthodes d'évaluation
Utilité	Capacité du système de surveillance à atteindre l'objectif (s) pour lequel il a été conçu. Dans le cadre de l'alerte, il s'agira de lancer une investigation et/ou des mesures de contrôle.	Une enquête auprès des personnes qui utilisent les données du système peut être réalisée soit de manière formelle avec une méthodologie standard, soit de manière informelle.
Représentativité	Capacité du système à décrire avec précision la survenue d'un événement sanitaire en termes de temps, lieu et personne	Le système couvre-t-il toutes les zones géographiques pour assurer que tous les cas sont bien pris en compte ? NB : Un bon système doit pouvoir couvrir toute la population, les personnes marginalisées incluses
Acceptabilité (complétude/exhaustivité)	L'acceptabilité du système indique la volonté du personnel chargé de la surveillance d'utiliser le système, et celle des utilisateurs finaux d'accepter et d'utiliser les données générées par le système	Quel est le taux de participation des sites de surveillance ? Quel est le niveau d'exhaustivité des rapports ? Exemple : le nombre d'établissements de soins transmettant leurs rapports ? Le temps consacré à remplir une fiche est acceptable ? Les informations demandées sont trop nombreuses ?
Réactivité (célérité, promptitude)	La réactivité se définit comme le délai nécessaire à la transmission de l'information d'un échelon à un autre du système de surveillance.	La réactivité dans l'action dans la transmission des rapports doit être mesurée par rapport aux normes définies par chaque pays. Dans un système de surveillance d'une maladie transmissible, on mesure : le délai dans l'action de la notification immédiate, c'est-à-dire dans un délai de 24 heures ; le délai dans l'action des rapports hebdomadaires ; et le délai dans l'action des rapports mensuels.

Sensibilité	La sensibilité correspond à la proportion de cas réels dans une population qui sont détectés et notifiés par le système. Elle se décline en : i) sensibilité de la définition de cas ; ii) sensibilité de la détection des événements iii) sensibilité du système de notification	La sensibilité se mesure par la proportion de i) vrais positifs (par comparaison à une définition de référence) ii) des vrais événements détectés (par méthode de capture-recapture par ex.) iii) cas notifiés (par comparaison à l'ensemble des cas notés dans le registre)
Valeur Prédictive Positive (VPP)	La VPP peut être définie par la probabilité qu'un signal détecté par un système corresponde à un événement réel (proportion d'événements parmi les signaux).	Nombre total de vrais événements détectés divisé par le nombre total d'alertes signalées.
Simplicité	Simplicité se réfère à la structure du système de surveillance et sa facilité de mise en œuvre, la simplicité de la circulation de l'information de son point de production à l'utilisateur final doit être envisagée	Les définitions de cas sont-elles claires ? La procédure d'envoi des données est simple ? Exemple : Un agent de santé doit par exemple notifier le district, ainsi qu'un autre programme vertical dont la maladie concernée relèverait.
Flexibilité (souplesse)	La flexibilité se juge sur la capacité d'adaptation du système à des changements comme par exemple l'ajout d'un nouvel événement de santé dans un système déjà existant ou des modifications du recueil d'information	Comment le système a répondu à un changement de la définition de cas ? à l'intégration d'une nouvelle maladie ?

Adaptées de :

* Organisation Mondiale de la santé, *Communicable disease surveillance and response systems; Guide to monitoring and evaluating*. WHO/CDS/EPR/LYO (2006) (87)

** *Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems*, CDC (88)

Je vous présente, à titre d'illustration, une étude que j'ai menée, alors épidémiologiste au RKI, sur l'évaluation de la réactivité du système de surveillance allemand lors d'une épidémie de *Escherichia coli* O104 :H4 en Allemagne en 2011.

2.3 Evaluation de la réactivité du système de surveillance allemand lors d'une large épidémie à E. Coli O104 :H4

2.3.1 Contexte

En mai et juin 2011, l'Allemagne a connu sa plus grande épidémie de syndrome hémolytique et urémique (SHU) et de diarrhée sanglante liée la bactérie *Escherichia Coli* entérohémorragiques (ECEH) (89,90). Le 20 juin, un total de 2.518 cas confirmés de ECEH et 786 cas de SHU avaient été notifiés à l'agence nationale d'épidémiologie des maladies infectieuses (Institut Robert Koch [RKI]) par le système de surveillance allemand pour les maladies à déclaration obligatoire (GSSND) (91). Le cas index est tombé malade le 1^{er} mai suivi d'une forte augmentation du nombre de patients atteints de SHU le 9 mai et d'un pic épidémique vers le 22 mai. Les enquêtes de traçabilité des aliments ont identifié des pousses de fenugrec probablement contaminées par les ECEH dans une ferme en Basse-Saxe comme véhicule de cette épidémie (92). A partir du 10 juin, les autorités allemandes ont recommandé que ces pousses ne soient pas consommées crues.

Dans le système de surveillance allemand, les responsables des laboratoires doivent notifier les cas d'ECEH, et les cliniciens les cas de SHU au service de santé local dans les 24 heures par fax, téléphone ou courriel (93). Légalement, la transmission des données du niveau local au niveau national via le service régional de santé publique doit être clôturée dans les 16 jours. A compter du 23 mai, afin de minimiser les délais de transmission, les services locaux et régionaux de santé publique ont convenu de transmettre les cas chaque jour ouvrable (94).

Le 18 mai, le premier cas associé à l'épidémie (le début de la diarrhée du patient était le 2 mai) avait été signalé au RKI. Le même jour, un hôpital local informait le service de santé local à Hambourg à propos d'un groupe de SHU chez trois enfants. Le RKI a été alerté de ce cluster le 19 mai par courriel. Compte tenu de l'ampleur de l'épidémie, des questions se sont posées sur la rapidité du système de notification allemand concernant les cas de ECEH et de SHU. Nous avons donc évalué les intervalles de temps entre la notification et la transmission des cas de ECEH et de SHU depuis le 1er janvier 2003 jusqu'au 22 juin 2011, pour identifier les besoins potentiels et réfléchir aux stratégies éventuelles d'amélioration.

2.3.2 L'étude

Nous avons divisé l'analyse en trois périodes :

- **La période A** (avant l'épidémie) s'étendait du 1er janvier 2003 au 30 avril, 2011 ;
- **La période B** (phase initiale de l'épidémie) s'étendait du 1^{er} mai (lorsque le premier cas associé à l'épidémie est tombé malade) jusqu'au 18 mai (date à laquelle le cluster HUS a été détecté) ;
- **La période C** (phase tardive de l'épidémie) s'étendait du 19 mai au 22 juin.

Les données sur les cas de ECEH et de SHU ont été collectés à partir du système d'information sanitaire allemand (95). Les événements de la chronologie comprenaient les dates suivantes :

- Date de début des symptômes : apparition de la diarrhée (A)
- Diagnostic (B)
- Notification : date à laquelle la notification est arrivée au service de santé local (C)
- Transmission : date à laquelle le rapport est arrivé au RKI (D).

La date d'apparition des symptômes et le diagnostic ont été exclus lorsqu'ils étaient postérieurs à la date de notification. Pour chaque cas, les intervalles entre les événements de la chronologie ont été calculés à partir des dates disponibles. Les intervalles ont ensuite été attribués à une des trois périodes (A, B ou C) selon la première date de l'intervalle. Les délais médians et les intervalles interquartiles (IQR) ont été calculés en jours pour chaque type d'intervalle pour chaque période. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Stata version 11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, États-Unis).

Pour les 1 394 cas de SHU avec des informations disponibles, les délais médians entre l'apparition des symptômes et le diagnostic et la notification étaient similaires dans les périodes A et B (8 jours et 9-10 jours, respectivement) et plus courte pour la période C (4 et 5 jours, respectivement) (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Délais médians de notification, en jours, pour 1 394 cas de syndrome hémolytique et urémique sur 3 périodes, Allemagne*

Intervalle†	Période A		Période B		Période C		Total no./N‡ (%)
	No./N‡ (%)	Med (IQR)	No./N‡ (%)	Med (IQR)	No./N‡ (%)	Med (IQR)	
Du début des symptômes							1,267/1,394§ (91)
au diagnostic	283/497 (57)	8 (4–12)	136/237 (57)	8 (6–9)	331/533 (62)	4 (2–6)	750/1,267 (59)
à la notification au SSL	312/497 (63)	10 (6–15)	173/237 (73)	9 (7–10)	396/533 (74)	5 (3–7)	881/1,267 (70)
à la transmission au RKI	497/497 (100)	20 (14–26)	237/237 (100)	12 (9–15)	533/533 (100)	8 (6–11)	1,267/1,267 (100)
Du diagnostic							798/1,394§ (57)
à la notification au SSL	264/294 (90)	1 (0–3)	14/15 (93)	4,5 (1–7)	473/489 (97)	0 (0–1)	751/798 (94)
à la transmission au RKI	294/294 (100)	10 (7–16)	15/15 (100)	8 (8–9)	489/489 (100)	3 (2–6)	798/798 (100)
De la notification							943/1,394§ (68)
à la transmission au RKI	319/319 (100)	7 (5–13)	6/6 (100)	8 (6–8)	618/618 (100)	3 (1–5)	943/943 (100)

*Période A, du 1er janvier 2003 au 30 avril 2011 ; Période B, du 1er mai 2011 au 18 mai 2011 ; Période C, du 19 mai 2011 au 22 juin 2011 ; Med, médiane ; IQR, intervalle interquartile ; SSL, service de santé locale ; RKI, Institut Robert Koch.

†Classement de l'intervalle dans 1 des 3 périodes selon la première date de cet intervalle.

‡N°/N, nb. patients ayant des données disponibles pour les deux dates de l'intervalle/nb. patients ayant des données disponibles pour la première date de l'intervalle.

§Nombre de patients ayant des données disponibles pour cette date/nombre total de cas de syndrome hémolytique et urémique.

Le délai médian entre l'apparition des symptômes et la transmission au RKI était passé de 20 jours en période A, à 12 et 8 jours dans les périodes B et C, respectivement. Le délai médian entre le diagnostic et la notification était plus long en période B (4,5 jours) qu'en périodes A et C (1 et 0 jour, respectivement). Parmi les 14 cas de SHU avec des informations disponibles pour la période B, 10 (71 %) ont été notifiés après 24 heures. L'intervalle de transmission du service de santé locale au RKI était plus long dans les périodes A et B que durant la période C (7 et 8 jours vs 3 jours, respectivement).

Pour les 13 400 cas de ECEH avec des informations disponibles, nous avons remarqué au cours de la période B un délai plus long entre l'apparition des symptômes et la transmission (15 jours contre 12 jours pour le SHU) mais un délai plus court entre le diagnostic et la notification (2 jours vs 4,5 jours pour le SHU) (**tableau 5**).

La **figure 3** montre l'augmentation nombre de patients à partir du 9 mai pour la date des premiers symptômes, à partir du 18 mai pour la date de diagnostic, et à partir du 24 mai pour la date de notification.

Tableau 5 : Délais médians de notification en jours, pour 13 400 cas d'*Escherichia coli* producteurs de shigatoxines au cours de 3 périodes, Allemagne*

Intervalles †	Période A		Période B		Période C		Total no./N‡ (%)
	No./N‡ (%)	Med (IQR)	No./N‡ (%)	Med (IQR)	No./N‡ (%)	Med (IQR)	
Du début des symptômes							9,365/13,400§ (70)
au diagnostic	4,734/6,700 (71)	8 (5–16)	368/494 (74)	9 (6–13)	1,606/2,171 (74)	4 (3–6)	6,708/9,365 (72)
à la notification au SSL	4,652/6,700 (69)	11 (7–18)	423/494 (86)	10 (7–15)	1,848/2,171 (85)	5 (3–7)	6,923/9,365 (74)
à la transmission au RKI	6,700/6,700 (100)	20 (14–30)	494/494 (100)	15 (11–20)	2,171/2,171 (100)	9 (6–12)	9,365/9,365 (100)
Du diagnostic							
à la notification au SSL	6,088/6,802 (90)	1 (0–3)	69/70 (99)	2 (0–6)	2,353/2,389 (98)	0 (0–1)	8,510/9,261 (92)
à la transmission au RKI	6,802/6,802 (100)	9 (6–14)	70/70 (100)	9.5 (7–13)	2,389/2,389 (100)	4 (2–6)	9,261/9,261 (100)
De la notification							9,529/13,400§ (71)
à la transmission au RKI	6,712/6,712 (100)	7 (4–11)	50/50 (100)	8 (6–11)	2,767/2,767 (100)	3 (1–5)	9,529/9,529 (100)

*Période A, du 1er janvier 2003 au 30 avril 2011 ; Période B, du 1er mai 2011 au 18 mai 2011 ; Période C, du 19 mai 2011 au 22 juin 2011 ; Med, médiane ; IQR, intervalle interquartile ; SSL, service de santé locale ; RKI, Institut Robert Koch.

†Classement de l'intervalle dans 1 des 3 périodes selon la première date de cet intervalle

‡N°/N, nombre de patients ayant des données disponibles pour les deux dates de l'intervalle/nb. patients ayant des données disponibles pour la première date de l'intervalle

§Nombre de patients ayant des données disponibles pour cette date/nombre total de cas d'*Escherichia coli* producteurs de shigatoxines.

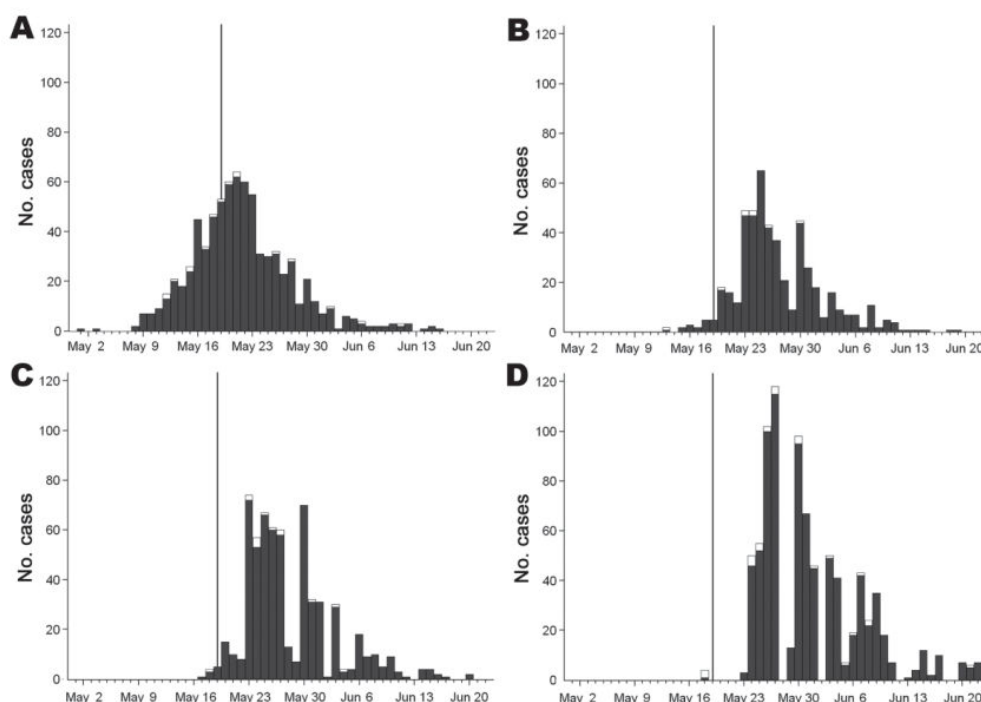


Figure 3 : Cas de syndrome hémolytique et urémique (SHU) par date d'apparition des symptômes (A), date de diagnostic (B), date de notification (C) (c'est-à-dire la date à laquelle le service de santé local a été informé du cas) et date de transmission (D) (c'est-à-dire la date à laquelle l'Institut Robert Koch a reçu le rapport du cas du service de santé local) lors d'une épidémie d'infection à *Escherichia coli* productrice de shigatoxines et de SHU, mai-juin 2011, Allemagne.

Les lignes verticales indiquent le 19 mai, lorsque l'Institut Robert Koch a reçu un rapport sur un groupe de cas de SHU chez les enfants. Les barres grises foncées représentent le nombre de cas de SHU liés à l'épidémie ; les barres blanches représentent les cas non liés à l'épidémie. Seuls les cas avec des informations disponibles sont représentés.

2.3.3 Conclusion

Une médiane de 11 jours s'est écoulée entre la date de début des symptômes et la notification des cas de ECEH pendant la période A. L'étude de Hedberg et al. dans six États américains en 2002 avaient rapporté un retard de sept jours pour le même intervalle pour les infections à *E. coli* O157 (96). Considérant que la période B est biaisée pour l'intervalle « de l'apparition des symptômes à la transmission », parce que la deuxième date de l'intervalle est susceptible d'être dans la période C lorsque le flux de rapports s'est accéléré, nous ne pouvions considérer que la période A pour la mesure de cet intervalle. Nous avons constaté qu'une médiane de 20 jours entre l'apparition des symptômes et la transmission des cas de ECEH et de SHU. Ce résultat est comparable au 18 jours signalés pour les infections d'origine alimentaire aux Pays-Bas (97). Cependant, la durée entre l'apparition des symptômes et la transmission peut être réduite à huit jours, comme cela a été vu dans la période C. Nous avons également constaté que la plupart des cas de SHU de la période B étaient notifiés plus tard que la loi allemande ne l'exige. Bien que le nombre des cas était faible, c'est un résultat remarquable qui pourrait être expliqué par l'expérience limitée des néphrologues à notifier les cas adultes de SHU. Cependant, cela montre aussi le besoin de motiver et d'aider les cliniciens à notifier dans les 24 heures (par exemple, avec une notification électronique automatique, outil qui pourrait alerter les cliniciens de leur obligation de notifier la maladie lors de la saisie du diagnostic de SHU).

En regardant uniquement les événements de la chronologie directement sous contrôle des autorités de santé publique, nous avons constaté que l'intervalle entre la notification au service de santé local et la transmission au RKI pourrait être raccourci d'une semaine à trois jours si les services de santé départementaux et régionaux avaient transmis quotidiennement leurs données.

Cette épidémie est un bon exemple de circonstances où des cas uniques surviennent initialement dans plusieurs services de santé départementaux de différentes régions, ce qui peut retarder voire empêcher l'identification des phénomènes épidémiques. C'est vrai des toxi-infection alimentaires collectives (TIAC) qui, véhiculées par des aliments distribués par de complexes réseaux commerciaux nationaux ou internationaux, peuvent être révélées par l'apparition de clusters non simultanés sur de larges zones géographiques. Dans de telles situations, une transmission précoce et continue des données aux autorités du niveau national deviennent cruciales pour assurer la détection et l'investigation précoces des flambées. Compte tenu des retards qui ont été constatés en matière de diagnostic, de notification et de transmission, cette épidémie aurait été détectée au niveau national bien plus tard que le 19 mai si le service de santé de Hambourg n'avait pas rapidement contacté le RKI. Cela montre que les services de santé régionaux et le RKI doivent recevoir les notifications locales plus tôt pour appliquer avec succès des algorithmes de détection qui indiqueraient des épidémies potentielles dans plusieurs départements ou dans plusieurs régions (98).

Une révision du système de surveillance a été recommandée en Allemagne sur les bases de cette étude, dans le but de détecter des augmentations des maladies infectieuses tout en étant durable et spécifique. Il semblait en effet possible d'atteindre ce résultat si les médecins et chefs de laboratoires pouvaient notifier dans une base de données centralisée partagée par les services de santé aux niveau local, de la région et du RKI avec différents droits d'accès.

Suite à cette épidémie, la loi sur la protection contre les infections a été révisée le 29 Mars 2013. Cet amendement stipulait que les agences de santé publique locales et régionales devaient signaler les cas dans un délai d'un jour ouvrable, au lieu d'une semaine. Depuis lors, les personnes qui déclarent des maladies infectieuses doivent également s'assurer que leurs notifications arrivent dans les 24 heures à l'agence de santé publique locale (99). Cet amendement a réduit le temps de transmission des données, sans perdre en qualité ni en augmentant la charge de travail.

Le temps de signalement va probablement s'accélérer dans le monde entier grâce en partie aux progrès technologiques et la possibilité d'introduire ou d'améliorer les systèmes de surveillance électronique. J'aborderai ce sujet dans la discussion générale sur les mesures de contrôle (*Chap. 4.4.3.*).

Dans la discussion générale sur la détection, j'aborderai les récentes évolutions en terme de mise en réseaux des sources de données sanitaires et de l'élargissement des systèmes de surveillance à des sources de données hors du système de santé.

2.4 Discussion générale sur la détection

Les sources d'information qui peuvent être utilisées pour des fonctions d'alerte précoce vont bien au-delà de la surveillance traditionnelle des maladies (y compris au laboratoire) et de la surveillance syndromique. Elles comprennent la surveillance environnementale et écologique (par ex. la densité des vecteurs, la qualité de l'eau et de l'air, les données climatiques, etc.) et l'information comportementale associée à la santé (par ex. le suivi de l'absentéisme dans les écoles et les entreprises, les ventes de médicaments et de produits de parapharmacie tels que les répulsifs à insectes, les activités sur internet ou sur les réseaux sociaux, etc.).

Selon Texier et al., les sources d'informations pour l'alerte peuvent être réparties sur un axe temporel selon le temps qui les sépare du diagnostic final chez l'humain (100). Le long de ce continuum, chaque source peut correspondre à un certain processus de détection. Plus les données sont collectées en amont sur ce continuum, plus elles sont sensibles et plus le système sera réactif, mais cela augmente inversement le risque de fausses alertes (**Figure 4**).

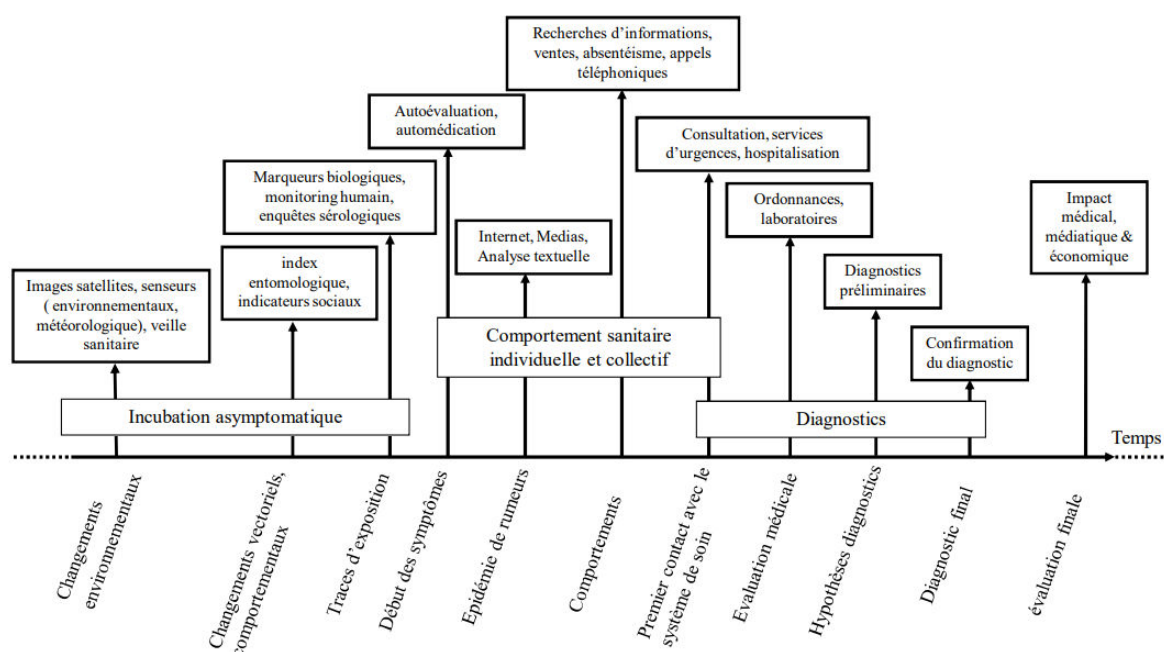


Figure 4 : Continuum de la détection des épidémies

Source : Texier et al. « From outbreak detection to anticipation » (100)

Le niveau de précocité de l'alerte dépend donc du choix des capteurs épidémiologiques et des informations à collecter. Ce choix peut influencer directement sur la capacité d'anticipation du système de surveillance. Les sources sont multiples et évoluent mais peuvent être globalement catégorisées en quatre groupes selon qu'elle proviennent : 1) de sources sanitaires humaines ; 2) de sources communautaires ; 3) des médias, d'internet et autres ; et 4) de sources sanitaires non humaine. Je les détaille ici toutes les quatre.

2.4.1 Sources sanitaires humaines

Les sources humaines de données incluent les structures de soins primaires, les hôpitaux des secteurs public et privé, les pharmacies, les services de santé aux points d'entrée (ports, aéroports, postes frontières), les services de santé de l'armée, les services de santé dans les prisons. Les laboratoires d'analyses médicales, publiques ou privés, sont une source particulièrement importante de données pour la surveillance spécifique. Les agents du système de santé représentent souvent la principale, mais aussi la plus fiable source de données dans les pays, car elle repose sur des professionnels en exercice.

Comme dans l'étude présentée, les menaces potentielles pour la santé publique sont généralement détectées grâce à des systèmes de surveillance spécifiques basés sur des maladies prédéterminées et une confirmation biologique rapide. Cependant, ces systèmes ne sont pas rapides et ne détectent pas tous les risques pour la santé, en particulier les menaces inattendues. Les définitions de cas basées sur les syndromes peuvent améliorer la sensibilité et la rapidité de la surveillance. Au tournant du millénaire, la surveillance des syndromes a été mise en œuvre à grande échelle (81). La détection automatisée des syndromes dans les données cliniques se fait par une analyse statistique automatisée pour détecter des aberrations dans la fréquence des syndromes.

Ainsi, la disponibilité de données médicales de routine collectées électroniquement, telles que les données des services d'urgence, permet d'étendre leur utilisation à l'épidémiologie de terrain et à la surveillance de santé publique. La surveillance syndromique peut être une approche rapide pour signaler et détecter les changements dans l'utilisation des soins de santé, sans créer de charge administrative supplémentaire. En France, le système de surveillance syndromique SurSaUD® fonctionne depuis 2004, à partir de quatre sources de données : les urgences hospitalières, les associations SOS Médecins, les données de mortalité de l'Insee et les données issues de la certification électronique des décès. SurSaUD® constitue un des systèmes de surveillance syndromique les plus aboutis au niveau européen (101). Au Royaume-Uni (102), en Allemagne (103) et dans d'autres pays, des systèmes de surveillance syndromique basés sur les données des services d'urgence ont été mis en place (104).

Le projet EuroMOMO, initié en 2008, vise à détecter et à mesurer les décès excédentaires liés à la grippe saisonnière, aux pandémies et à d'autres menaces pour la santé publique en temps réel à travers l'Europe (105). Des statistiques nationales officielles sur la mortalité sont fournies chaque semaine par les 29 pays européens ou régions infranationales du réseau, soutenu par le ECDC et l'OMS, et hébergé par le *Statens Serum Institut*, Danemark. Ce système n'a pas permis de détecter de nouvelles épidémies, mais a permis de mesurer l'impact de la pandémie de grippe de 2009/2010. A noter que la France et l'Italie sont les deux pays avec des données de mortalité qui ne couvrent pas 100% de leur population (106).

Le système de surveillance mondial de la résistance aux antimicrobiens développé par l'OMS (connu sous le sigle GLASS) comprenait en 2019 des données sur 3.106.602 infections confirmées en

laboratoire signalées par 24 803 sites de surveillance dans 70 pays (107). Le taux de résistance médian signalé dans les infections du sang était de 36,6 % pour *E. coli* résistant aux céphalosporines de 3ème génération et 24,9% pour *S. aureus* résistant à la méthicilline. A noter, la médiane des taux de résistance s'est révélée plus élevée dans les pays à ressources limitées que dans les pays à revenu élevé. Cette constatation est préoccupante mais une évaluation plus approfondie est nécessaire pour enquêter sur les raisons sous-jacentes à cette différence, un biais de sélection et des données limites pour certains pays pouvant être incriminés. Depuis le début de sa mise en œuvre en 2015, GLASS a déjà collecté une quantité inégale d'informations sur la résistance aux antimicrobiens à l'échelle mondiale et régionale et continue de favoriser le développement de systèmes nationaux de surveillance de la résistance aux antimicrobiens. Les prochaines étapes viseront à améliorer la qualité des données, l'exhaustivité et la représentativité, et fournir des estimations de l'impact des résistances sur la santé humaine

En Afrique, le Bureau régional de l'OMS travaille depuis plus de 20 ans à la mise en œuvre d'une stratégie de surveillance appelée surveillance intégrée des maladies et la riposte (SIMR). La troisième édition du guide a été publiée en 2019 (108). Cette approche intégrée vise à recueillir des données sanitaires pour plusieurs maladies, à l'aide d'outils normalisés. La stratégie permet également d'intégrer un certain nombre de systèmes de surveillance et de relier les données de laboratoire et de surveillance pour guider les activités de riposte. Cette stratégie est largement déployée en Afrique (109). Pour assurer une alerte efficace et une riposte rapide, le système de recueil et d'analyse des données de la SIMR s'appuie sur la SBI et la SBE (74). Dans l'ensemble, de nombreux pays africains continuent de renforcer la mise en œuvre la SIMR (110). Avant la pandémie, celle-ci restait très inégale - alors que certains pays avaient de bonnes performances, la SIMR restait insuffisamment mise en œuvre dans d'autres (111).

D'autres sources de données sanitaires humaines ont également fait l'objet d'étude comme indicateurs précoces d'une épidémie. Par exemple, En France, Santé publique France a lancé en 2019 un dispositif de surveillance basé sur l'analyse périodique des données de l'assurance maladie pour les gastro-entérites aiguës médicalisées afin de prioriser les zones géographiques à investiguer (112). Aux Etats-Unis, l'augmentation des ventes de pentamidine (traitement de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*) avait alerté les agences de santé publique sur les premiers cas de sida (113). Néanmoins la formalisation de ces systèmes souffrent encore de manque de spécificité et de valeur prédictive positive, et leur efficacité n'a pas été démontrée pour détecter des épidémies, comme en témoigne cette revue systématique sur la détection des gastro-entérites liées à l'eau (114).

Enfin, les techniques de métagénomique, impliquant l'amplification et le séquençage de tous les acides ribonucléiques et désoxyribonucléiques dans un échantillon, sont de plus en plus utilisées pour identifier de nouveaux pathogènes quand les tests de diagnostic standard ne sont pas disponibles. La métagénomique conduit à l'identification de virus jusqu'alors inconnus, tel que celui de la fièvre hémorragique du Bas Congo (115). Le séquençage des souches permet également de détecter l'apparition des variants, dont les caractéristiques épidémiologiques (transmission et virulence)

différent. Cela permet également de faire aujourd'hui de l'épidémiologie moléculaire, branche de l'épidémiologie qui permet notamment de tenter de relier des foyers d'une maladie infectieuse grâce au traçage des souches de l'agent pathogène et d'identifier des chaînes de transmission (116). La comparaison des souches de *Vibrio Cholera* présentes pendant l'épidémie en Haïti en 2010 de celles présentes au Népal quelques temps auparavant a permis notamment de confirmer l'importation de cette bactérie (117). La capacité de séquençage s'est considérablement développée durant la pandémie de Covid-19 et les données sont partagées en temps réel au niveau mondial via l'initiative GISAID (118). Bien que deux variants du Sars-CoV-2 aient été détectés en Afrique du Sud, les capacités de séquençage restent faibles en Afrique. Environ 71 % des séquenceurs sont concentrés dans cinq pays : Afrique du Sud, Kenya, Nigéria, Maroc et Égypte et se trouvent en dehors des instituts de santé publique (119). Cette répartition souligne la nécessité d'accroître la capacité des instituts de santé publique nationaux et de créer des réseaux fonctionnels avec des établissements universitaires et de recherche et entre les pays. Le projet AFROSCREEN, auquel je participe, vise notamment à renforcer les capacités de 13 pays d'Afrique pour détecter et investiguer l'apparition de nouveaux variants du Sars-CoV-2.

2.4.2 Sources communautaires

Dans les pays à ressources limitées, il a été suggéré que l'accent devrait être mis sur la détection des alertes provenant des établissements de santé ou d'autres sources informelles (par exemple, les informateurs communautaires), plutôt que sur l'analyse des données de surveillance hebdomadaires ou autres, qui présentent souvent un manque d'exhaustivité et de rapidité, ou un bruit de fond élevé en raison de définitions de cas non spécifiques (120), et souvent mal connues (111). D'autre part, le manque d'accès aux centres de santé est une problématique majeure, particulièrement en Afrique. Moins de la moitié des citoyens africains (52 %) – sur quelque 615 millions de personnes – ont accès aux soins de santé dont ils ont besoin (121). La stratégie SIMR recommande donc la mise en œuvre d'une surveillance à base communautaire (SBC) (108). La SBC est « *la détection et le signalement systématiques d'événements d'importance pour la santé publique au sein d'une communauté par les membres de la communauté eux-mêmes* ». Il s'agit d'un système de surveillance qui s'appuie sur des individus définis de la communauté (souvent appelés agents de santé communautaires - ASC) ayant reçu une formation sur la définition des événements ou les définitions de cas et qui notifient les signaux au niveau supérieur de la pyramide sanitaire (centre de santé ou district) (122).

Dans une récente revue de la littérature sur la SBC, les auteurs ont tenté d'examiner son potentiel pour l'alerte précoce des épidémies, le dépistage actif des cas pendant les épidémies ou pour les programmes d'éradication et la surveillance de la mortalité (123). Leurs résultats montrent que la SBC peut fournir une détection sensible et opportune, identifier des signaux valides pour les maladies présentant des symptômes saillants, et assurer une continuité dans les zones reculées pendant les crises.

L'efficacité semble être influencée par les exigences de surveillance continue des grands réseaux communautaires, la vérification d'un grand nombre de signaux, et l'intégration de la surveillance communautaire dans l'infrastructure d'investigation et d'intervention de routine. Comme tous les autres systèmes de surveillance, la SBC nécessite une conception simple, une supervision fiable et un suivi / évaluation de routine pour assurer la validité des données. Les priorités de recherche comprennent l'évaluation des définitions de cas, la mise en place de collecte de données électroniques par les membres de la communauté, la conception de sites sentinelles et le développement de techniques statistiques pour éviter les faux signaux positifs.

Dans une revue de la littérature sur la SBE, Kuehne et al. identifient les meilleures pratiques de mise en œuvre dans les pays à ressources limitées (124). La portée de la SBE est plus large que celle de la SBI dans plusieurs contextes : (1) lors des épidémies, la SBE permet d'identifier les cas d'épidémie et les lacunes de programmation afin d'orienter les mesures de lutte; (2) la SBE permet également d'identifier rapidement les épidémies et autres risques pour la santé qui n'ont pas été détectés par la SBI, ou avant qu'ils ne soient détectés par la SBI ; (3) la SBE a pu accéder à distance et était le plus utilisé là où les établissements de santé étaient rares. Une bonne communication avec les communautés et les autres parties prenantes ont été décrites comme essentielles ; en outre, le lien avec la SBI et la réponse rapide sont décrits comme essentiels pour tous les systèmes car chaque événement vérifié nécessite une évaluation et potentiellement une réponse.

2.4.3 Média, internet et autres

Les médias constituent des sources de données en santé qui ne sont ni officielles ni formelles. Il s'agit notamment de la presse et des autres médias (radio, télévision, etc.), des blogs, de twitter® et des autres réseaux sociaux (Facebook®), etc... La surveillance est alors basée sur une recherche active d'informations, qui peut être automatisée grâce aux procédés *d'intelligence artificielle*, comme le font par exemple ProMed (125), Global Public Health Information Network (GPHIN) (126), Epidemic Intelligence from Open Sources (127), le projet "PULS" de l'université d'Helsinki, ou le système d'information électronique automatisé HealthMap (128,129).

Dans les pays industrialisés, Internet lui-même est également devenu une source de données. En 2008, la société Google a lancé une surveillance de la grippe fondée sur l'analyse des requêtes saisies par les internautes (130). L'exploitation d'indicateurs directs tels que le nombre de visites sur les sites internet médicaux, le nombre d'appels aux services d'urgence ou aux centres antipoison, ou l'utilisation de scanners thermiques dans les aéroports peuvent renseigner directement sur l'état de santé de populations sous surveillance (131). Dans les projets « *Influenzanet* » ou « *covidnet* », les patients sont eux-mêmes les acteurs de leurs propres déclarations d'état de santé en lien direct avec les épidémiologistes (132).

Un autre exemple de données pouvant servir à l'alerte est celui des flux aériens. Dans un premier temps, alors que l'épidémie de Sars-CoV-2 n'avait pas encore diffusée sur le continent africain, des études ont cherché à modéliser les points d'entrée les plus susceptibles de voir apparaître les premiers cas. Les modélisations de Gilbert et al., utilisant les données des flux aériens, révèlent que l'Égypte, l'Algérie et l'Afrique du Sud sont des points d'entrée susceptibles du virus en Afrique (133). L'Afrique a confirmé son premier cas en Égypte le 14 février 2020. Dès le 2 janvier 2020, la Côte d'Ivoire suivi par d'autres pays Africains, ont commencé à mettre en œuvre une surveillance dans les aéroports, un contrôle de tous passagers ayant voyagé récemment en Chine (134).

2.4.4 Sources sanitaires non-humaines : le concept *one health*

La concept « *une seule santé /One Health* » résume une idée connue depuis plus d'un siècle selon laquelle la santé des animaux, la santé des humains et la santé des écosystèmes sont interconnectées et interdépendantes. La santé des uns affecte la santé des autres. L'environnement constitue l'interface entre la source épidémique et la population sous surveillance. Surveiller l'environnement autorise un certain niveau d'anticipation en déplaçant le curseur en amont des constatations médicales et de la population sous surveillance. Pour cela, il faut compléter le système de surveillance en le connectant à des capteurs de données concernant la faune, l'environnement physique (hydrique, aérien et climatique...) et en l'associant à une capacité de veille sanitaire élargie.

Un exemple récent d'une surveillance environnementale est le réseau de surveillance des eaux usées *Obépine* qui permet un suivi de la dynamique épidémique du Sars-CoV-2 (135). Une étude en l'Île-de-France a mis en évidence une corrélation entre la quantité de génomes de Sars-CoV-2 dans les eaux usées – mesurée par RT-PCR quantitative – et le nombre de cas dans la population (136).

Un exemple de surveillance animale concerne la fièvre de West Nile dans la région Sud-Est en France. C'est un système intégré qui associe la détection des cas humains par le Centre National de Référence (CNR) des arbovirus, la détection des cas d'encéphalite équine par les services vétérinaires et la détection précoce d'une circulation virale dans l'avifaune par recherche de séroconversions chez des oiseaux sentinelles et identification des souches entraînant une mortalité parmi les oiseaux sauvages (137). Aux Etats-Unis, la méthode la plus sensible pour détecter précocement une activité de ce même virus a été la surveillance des oiseaux sauvages, avant la surveillance des oiseaux sentinelles, la surveillance des moustiques vecteurs, l'apparition de cas équins et, enfin, l'apparition de cas humains (138). L'utilisation de poulaillers sentinelles, de coût relativement faible dans le domaine de la surveillance vétérinaire, permet d'identifier la circulation de plusieurs virus : West Nile (France), encéphalite équine de l'Ouest et encéphalite de St. Louis (Californie), Murray Valley et Kunjin (Australie). Moshin et al décrivent le potentiel de la métagénomique virale et d'un système de

surveillance basé sur celle-ci pour la détection précoce et donc la prévention des infections virales émergentes à partir du monde animal (139).

Au niveau Européen, le projet Triple-S (*Syndromic Surveillance Survey, Assessment towards guidelines for Europe*), coordonné par Santé publique France, a démarré en 2010 et comprend 24 organisations de 13 pays (140). Ce projet s'adresse à la santé humaine et animale, et offre une opportunité unique d'initier un échange de connaissances entre experts des deux disciplines et une coopération à l'échelon européen dans ce domaine.

2.4.5 Conclusion

En conclusion, nous avons vu que plus la détection d'une épidémie est précoce et plus l'intervention aura un potentiel impact. L'APER doit permettre de monitorer toutes les urgences et événements prioritaires de santé publique en collectant et en analysant des données de plus en plus nombreuses issues de la santé humaine, mais aussi animale et environnementale. Ce système doit être dynamique et s'adapter à l'évolution des MIE et de l'environnement. La diversité des sources d'informations, de même que l'informatisation et l'autonomisation de leur collecte et de leur analyse constituent des enjeux forts de recherche et de développement pour les années à venir. Dans les pays industrialisés, les défis relèvent aujourd'hui de l'existence de ce que l'on appelle communément les données massives (big data) et de l'usage de l'intelligence artificielle, de la captation et de l'utilisation effective des entrepôts de données à des fins d'alerte précoce. Dans les pays à ressources limitées, les défis relèvent de l'accélération de la digitalisation des systèmes de surveillance sanitaires et du renforcement des systèmes à base communautaire pour surmonter le manque d'accès aux soins de santé.

3 Investiguer une épidémie

3.1 Problématique

Une fois l'épidémie détectée, il faut investiguer au sein de la population pour définir les caractéristiques de l'agent infectieux, de l'environnement et des hôtes réceptifs. Pour certains pathogènes connus d'épidémies récurrentes, l'investigation sera relativement courte en se focalisant sur l'épidémiologie descriptive, et l'effort portera sur les mesures de lutte. A l'inverse, si le pathogène est peu connu voire inconnu du moins au début, comme c'est souvent le cas dans les émergences, l'effort d'investigation sera plus conséquent, avec des enquêtes épidémiologiques analytiques approfondies afin de guider la recherche de l'agent dans différents milieux (141). L'urgence de la situation et le besoin d'information rapide rendent la tâche difficile, en particulier quand les systèmes de santé sont fragiles à la base et quand les systèmes de surveillance ne sont pas déjà mis en place. Dans ce chapitre, je reprendrai les principes de l'investigation, en me focalisant sur l'estimation des paramètres épidémiologiques, avant de vous présenter une investigation publiée sur les cas de grippe pandémique en soins intensifs pédiatriques en Allemagne en 2009/2010. Puis, je discuterai de la difficulté d'estimer les paramètres de transmissibilité et de sévérité à la lumière de la pandémie de Covid-19 dans le contexte particulier de l'Afrique où je mène actuellement mes travaux.

3.2 Principes

La chaîne d'infection est la relation entre un agent infectieux, ses modes de transmission et un hôte sensible. La prévention et le contrôle des maladies infectieuses dépendent de l'interaction de ces trois paramètres qui peuvent entraîner chez l'hôte humain l'expression clinique de la maladie. L'investigation vise à identifier et décrire le mieux possible ces trois dimensions afin d'orienter les mesures de contrôle. Celles-ci seront mises en œuvre dès l'affirmation de l'épisode épidémique, et adaptées au fur et à mesure des résultats de l'investigation. Elles ne doivent jamais être différées parce que des investigations sont en cours. L'investigation comprend classiquement plusieurs étapes dont la mobilisation des équipes d'intervention rapide (EIR), la confirmation du diagnostic si pas déjà fait lors de l'étape précédente, la définition et la recherche des cas, la collecte et l'analyse des données. Suivant les situations, l'investigation pourra être poursuivie par des enquêtes supplémentaires (épidémiologiques, environnementales et microbiologiques) en vue de mettre en évidence la source de l'infection et ses modes de transmission.

Dans le cadre de ce travail, j'aborderai dans ce chapitre uniquement la question de l'analyse des données, et en particulier l'estimation de la transmissibilité et de la sévérité du pathogène, et aborderai les autres étapes (mobilisation des EIR, recherche active de cas et tests diagnostiques) dans le chapitre 4 « mesures de contrôle ».

L'objectif général de l'analyse des données est de fournir des indicateurs clés pour orienter les mesures de contrôle. Les objectifs spécifiques sont de mesurer l'ampleur et la sévérité de l'épidémie, d'identifier la source et les modes de transmission, les zones et les personnes à risque. Je synthétiserai ci-dessous les indicateurs les plus utiles et les plus fréquemment rapportés dans l'analyse des données au cours d'une investigation. Bien que la pandémie de Covid-19 ait conduit à leur usage large, voire parfois sans limites y compris dans les médias grand public, il faut reconnaître qu'ils sont rarement tous nécessaires ni pertinents à produire et en tout cas qu'ils doivent en général être diffusés avec parcimonie en dehors du cercle des épidémiologistes et décideurs.

3.2.1 Estimer la transmission

Le nombre de cas par unité de temps, que l'on représente par un histogramme et qu'on appelle courbe épidémique, est un des moyens utilisés par les épidémiologistes pour faire des hypothèses sur la source de l'infection et son mode de transmission. Concernant les sources communes, on peut distinguer trois types de courbe : la courbe en cloche simple orientera vers une source commune ponctuelle, une courbe avec plusieurs pics de même hauteur orientera vers une source commune intermittente, et une courbe avec un plateau orientera vers une source continue. Lorsqu'il s'agit d'une source humaine avec transmission de personne à personne, la courbe épidémique aura une allure de vagues de plus en plus haute. Néanmoins, c'est surtout par une enquête épidémiologique analytique et par une enquête environnementale qu'il est possible de remonter la chaîne de l'infection et de confirmer la source.

L'indicateur principal pour mesurer l'ampleur d'une épidémie est le *taux d'attaque* qui correspond au nombre de nouveaux cas par unité de temps /depuis le début de l'épidémie rapporté à la population à risque. Il s'agit donc de l'incidence cumulée sur la durée de l'épidémie. Ici, à la différence du taux d'infection, on parle plutôt de personnes symptomatiques. Alors qu'il renseigne sur la vitesse de propagation au début d'une épidémie, il permet de comparer des zones géographiques et les populations entre elles en fin d'épidémie. Pour le suivi de l'épidémie, on parle de taux d'incidence qui correspond au nombre de nouveaux cas par unité de temps (par semaine épidémiologique en général).

L'indicateur pour mesurer la *contagiosité* ou la *transmissibilité* d'un agent infectieux est le ratio de reproduction qui est estimé par le nombre d'infections secondaires résultant d'une infection primaire. Si le ratio de reproduction de base (R_0) est le nombre moyen de personne infectées par un individu contagieux dans une population totalement susceptible, le ratio de reproduction effectif (R_t) est le nombre moyen de personne infectées par un individu contagieux dans une population partiellement protégée (immunisée ou avec des mesures de protections limitant son infection). En théorie, le ratio de reproduction peut se décomposer en trois paramètres selon la formule suivante : $R_0 = \text{Taux de transmission} * \text{Durée de la contagiosité} * \text{Nombre d'hôtes potentiels}$. En pratique, il se calcule par modélisation à partir de la courbe d'incidence (*taux de croissance exponentielle*, noté r) au début de

l'épidémie, et de l'intervalle de génération (noté D) qui correspond au nombre de jours entre l'infection chez la personne infectante et l'infection chez la personne infectée, selon la formule : $R_0 \approx r \times D + 1$. A noter ici que D est une composante fixe mais essentielle car plus la durée entre chaque génération est courte, plus la vitesse de croissance sera rapide. Les maladies à tendance épidémique telles que la rougeole et la coqueluche causées par le *Morbillivirus* et la bactérie *Bordetella pertussis*, respectivement, sont des exemples de maladies dues à des agents hautement infectieux avec un R_0 de 10 ou plus. A l'inverse, la grippe a un R_0 généralement entre 1,5 et 3. Si le R_t passe sous le seuil de 1, soit du fait des mesures de contrôle, soit parce qu'une proportion suffisante de la population est immunisée, l'épidémie décroît.

La durée d'incubation est l'intervalle de temps entre l'exposition et l'apparition des premiers symptômes. Sa valeur permet de définir la durée de mise en quarantaine (pour la transmission de personne à personne et la transmission oro-pharyngée). Sa mesure peut se faire par le suivi des cas contacts. Cette période d'incubation, ne doit pas être confondue avec la période de latence, qui est la durée entre l'exposition et le début la contagiosité et qui permettra de définir les stratégies de contrôle (Cf. chap. 4.).

La durée de contagiosité est la durée moyenne où un individu peut transmettre le pathogène. Sa valeur permet de définir la durée d'isolement des individus infectés. Sa mesure peut se faire par le suivi des cas contacts (142).

3.2.2 Estimer le degré de sévérité

La manifestation de l'infection chez l'hôte peut varier d'une infection inapparente (sub-clinique ou asymptomatique) à une maladie grave pouvant même entraîner la mort. La sévérité de la maladie se mesure en général sur les cas sévères (hospitalisé en soins intensifs/réanimation), et sur les décès.

La *virulence* d'un agent infectieux est la mesure de la production d'une maladie grave dans une population présentant une maladie cliniquement manifeste. C'est le rapport entre le nombre de personnes atteintes d'une maladie grave et/ou mortelle et le nombre total de personnes atteintes. On parle de *létalité réelle* (*Infection Fatality Ratio* en anglais) si le dénominateur inclut tous les sujets infectés (dont les asymptomatiques) et de *létalité apparente* (*Case Fatality Ratio* en anglais) s'il n'inclut que les personnes symptomatiques. Dans certains contextes, on parlera même de létalité hospitalière ou en soins intensifs. Dans la pratique, la virulence est mesurée par le nombre de cas hospitalisés. Un exemple d'agent infectieux hautement virulent est le VIH, par lequel presque toutes les personnes atteintes du SIDA non traitées mourront. On dispose au travers de la létalité d'un indicateur de la qualité des soins et de la capacité de réaction et de gestion du système de santé.

Le taux brut de mortalité décrit la mortalité dans la population générale (sans référence particulière à un sous-groupe ni à une cause spécifique) et reflète le degré de sévérité globale d'une crise et permettra d'appuyer les plaidoyers et prises de décision de santé publique. *Le taux de mortalité spécifique* est le rapport du nombre de décès attribuables à une maladie sur la population totale à risque par unité de temps depuis le début de l'épidémie. Cet indicateur permet de mesurer la sévérité spécifique d'une maladie ou l'atteinte d'un groupe particulier.

La mortalité proportionnelle est le % du nombre de décès dus à une cause donnée par rapport au nombre total de décès. Ce rapport permet d'évaluer la part que représente une cause ou un groupe de causes dans la mortalité générale. Cet indicateur a l'avantage qu'il ne nécessite pas de connaître les effectifs de la population étudiée.

3.2.3 Déterminer les foyers épidémiques

L'objectif est d'identifier la source de l'épidémie et les lieux d'exposition dans la communauté (lieux de vie, de travail, repas, trajets, loisirs), et en collectivités fermées (établissement de santé, école, prison...). On utilise le plus souvent des logiciels de cartographie pour représenter les cas/décès (nuages de points), et les taux d'attaque (choroplèthe). Les foyers épidémiques ("*hot spot*") éventuellement identifiés permettront de cibler les mesures de contrôle ou tout au moins à ce stade de préciser l'investigation en l'orientant dans l'espace.

3.2.4 Déterminer les groupes à risque

On cherche à caractériser des groupes à risque (genre, classe d'âge, facteurs de risque...) d'infection afin d'identifier les modes de transmission et de proposer des mesures plus ciblées (vaccination, quarantaine, traitement). Afin d'identifier les groupes à risque, on décrit généralement les données en calculant les indicateurs de transmission et de sévérité pour chaque catégorie étudiée (classe d'âge, sexe, profession, antécédents médicaux...).

3.2.5 Conduire des études analytiques

L'objectif ici est de confirmer les hypothèses soulevées par l'épidémiologie descriptive concernant la source de l'épidémie, son (ou ses) mode(s) de transmission et ses facteurs de risque et pronostiques. Cette nouvelle étape nécessite souvent la mobilisation de ressources supplémentaires afin de mener les études épidémiologiques, environnementales et microbiologiques.

En s'inspirant de l'épidémiologie descriptive (résultats de l'investigation des cas) et de la situation (pathogène déjà bien connu ou non), il peut être nécessaire de mener une ou plusieurs études analytiques (le plus souvent un schéma cas-témoins ou de cohorte rétrospective en milieu fermé).

Les enquêtes environnementales concernent en général la recherche du réservoir qui pourra concerner la traçabilité de la chaîne alimentaire de l'élevage au consommateur, les conditions de conservation et de préparation des aliments, le captage et la protection de la ressource hydrique, le traitement et la distribution de l'eau destinée à la consommation, la densité vectorielle pour les infections transmises par les vecteurs et les conditions environnementales favorisant leur multiplication.

Les enquêtes microbiologiques concernent les études nécessaires au sérotypage, au séquençage ou à toute autre modalité de caractérisation précise de l'agent pathogène.

Pour illustrer cette démarche d'investigation, je vous présente une étude sur les cas de grippe A(H1N1)pdm09 en soins intensifs pédiatriques en Allemagne en 2009-10. Ce travail a été mené dans le département d'épidémiologie des maladies infectieuses de l'Institut Robert Koch à Berlin, où j'ai effectué ma formation en épidémiologie de terrain (EPIET) en 2009-2011. Mon rôle était de coordonner l'étude en lien avec le Centre de Recherche Allemand pour les maladies pédiatriques rares (réseau ESPED).

3.3 Investigation des cas de grippe A(H1N1)pdm09 en soins intensifs pédiatriques en Allemagne en 2009-10

La pandémie de grippe A (H1N1) de 2009, notée A(H1N1)pdm09, est la seconde des deux pandémies historiques causées par le sous-type H1N1 du virus de la grippe A (la première étant la grippe de 1918). C'est un virus différent de ceux de la grippe saisonnière, également de type A/H1N1, car contient des gènes de plusieurs virus connus d'origines porcine, aviaire et humaine. Il a provoqué une épidémie grippale dans les mois qui ont suivi sa détection au Mexique en Mars 2009 (143). Devant l'ampleur de l'épidémie, l'OMS a qualifié la situation de pandémie le 11 juin 2009. La nouvelle grippe s'est répandue dans au moins 125 pays. En août 2010, le monde entrait en période postpandémique.

D'après les données disponibles, le taux de mortalité global de cette grippe A(H1N1)pdm09 s'élevait à 0,2 - 0,3 pour mille, soit un taux inférieur à la grippe habituelle, qui tuerait à peu près un patient sur mille, selon le ECDC (144). Néanmoins chez les populations sans facteurs de risques et en particulier chez les enfants et les jeunes adultes, elle présentait un taux de mortalité de 3 à 13 pour 100 000, soit environ 50 fois plus élevé que ce qui est observé pour les grippes saisonnières (0.2-0.3 pour 100 000) (145).

3.3.1 Contexte

En Allemagne, pendant la pandémie de grippe A(H1N1)pdm09, c'est-à-dire entre le 12 octobre 2009 et le 15 janvier 2010, il y a eu $\approx 1\,070\,000$ consultations médicales liés à la grippe et $\approx 1\,800$ hospitalisations d'enfants de moins de 15 ans, selon les données fournies par le système allemand de surveillance syndromique des infections respiratoires aiguës (146). De plus, 29 décès d'enfants liés à une infection confirmée à A(H1N1)pdm09 ont été notifiés par le système de surveillance allemand des maladies infectieuses à déclaration obligatoire (147). Le nombre le plus élevé d'hospitalisations et de décès notifiés concernait les enfants de 10 à 14 ans (148,149). Dans une étude observationnelle en milieu hospitalier conduite à l'échelle nationale sur des enfants gravement malades qui avaient été admis dans des unités de soins intensifs pédiatriques (USIP) ou qui étaient décédés avec une infection confirmée de grippe A(H1N1)pdm09, nous avons signalé une proportion élevée (75 %) de patients avec des facteurs de risque, dont le plus répandu était les troubles neuro-développementaux (21). De plus, nous avons constaté que dans 10 % des cas, les enfants avaient contracté l'infection pendant leur hospitalisation et que peu avaient été vaccinés, révélant un besoin d'amélioration des mesures préventives pour réduire les maladies graves et les effets indésirables (21).

Le 10 août 2010, le directeur général de l'OMS a déclaré que le monde n'était plus dans la phase 6 d'alerte à la pandémie de grippe mais que nous étions passés à la phase postpandémique (150). Les expériences des pandémies passées suggéraient que le virus pandémique prenait progressivement le comportement d'un virus grippal saisonnier qui allait circuler pendant plusieurs années. Cependant, compte tenu du potentiel de transformation du virus en une forme virulente (151), comme le suggéraient dans la littérature les taux de mortalité plus élevés lors des deuxièmes vagues pandémiques à Copenhague (1918), aux États-Unis (1957) et en Eurasie (1968-1970) (152,153), l'OMS a reconnu l'imprévisibilité des virus pandémiques, recommandant de ce fait une vigilance continue et des conseils précis sur la surveillance, la vaccination et la prise en charge clinique des cas pendant la phase postpandémique (150).

On savait peu de choses sur la gravité du virus A(H1N1)pdm09 chez les enfants pendant la première saison postpandémique (154). Afin d'obtenir des informations sur les enfants gravement malades infectés par le virus A(H1N1)pdm09 et de comparer les facteurs de risque, l'issue et la sévérité de la maladie pendant la pandémie et la première saison postpandémique, nous avons réalisé de manière prospective et continue une étude nationale en Allemagne au cours de la période du 3 août 2009 au 29 juillet 2011 que nous rapportons ici et qui a fait l'objet d'une publication dans *Emerging Infectious Diseases* (22).

3.3.2 Méthodes

Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle prospective à l'échelle nationale en Allemagne en utilisant le Centre de Recherche Allemand pour les maladies pédiatriques rares (ESPED), réseau de 375 hôpitaux pédiatriques, pour identifier les enfants de moins de 15 ans admis en USIP avec une infection A(H1N1)pdm09 confirmée et les décès associés. Cas et décès ont été déclarés à l'aide d'un formulaire conçu pour l'étude. Au cours de la saison pandémique 2009-2010 (du 3 août 2009 au 9 août 2010), la définition de cas n'incluait que le virus A(H1N1) pdm09 ; pendant la saison postpandémique 2010-11 (10 août 2010-29 juillet 2011), la définition de cas incluait toutes les virus de la grippe.

Collecte de données

Sur la base de la notification par les médecins traitants des patients avec une infection à A(H1N1)pdm09, l'ESPED a distribué puis collecté ce questionnaire structuré, adapté par nos soins à partir d'une étude antérieure sur la grippe saisonnière (11). Sur 284 questionnaires distribués après demande par 186 hôpitaux, 95% (271/284) ont été renvoyés au centre d'étude (**figure 5**). Après exclusion de trois questionnaires notifiés deux fois et de 101 questionnaires pour les patients qui ne répondaient pas à la définition de cas - 62 % (167 / 271) des questionnaires de 83 hôpitaux ont été exploités. Les raisons de ne pas répondre à la définition de cas étaient relatives à l'âge du patient (> 15 ans) et sa non admission en USIP. Conformément à la définition de cas, seuls les cas d'infections à A(H1N1)pdm09 ont été signalés pendant la saison pandémique (2009-10) ; neuf cas de grippe A (non sous-typés) et deux cas d'infection grippale B ont été signalés pendant la saison postpandémique (2010-11). Certaines analyses ont été limitées aux cas A(H1N1)pdm09.

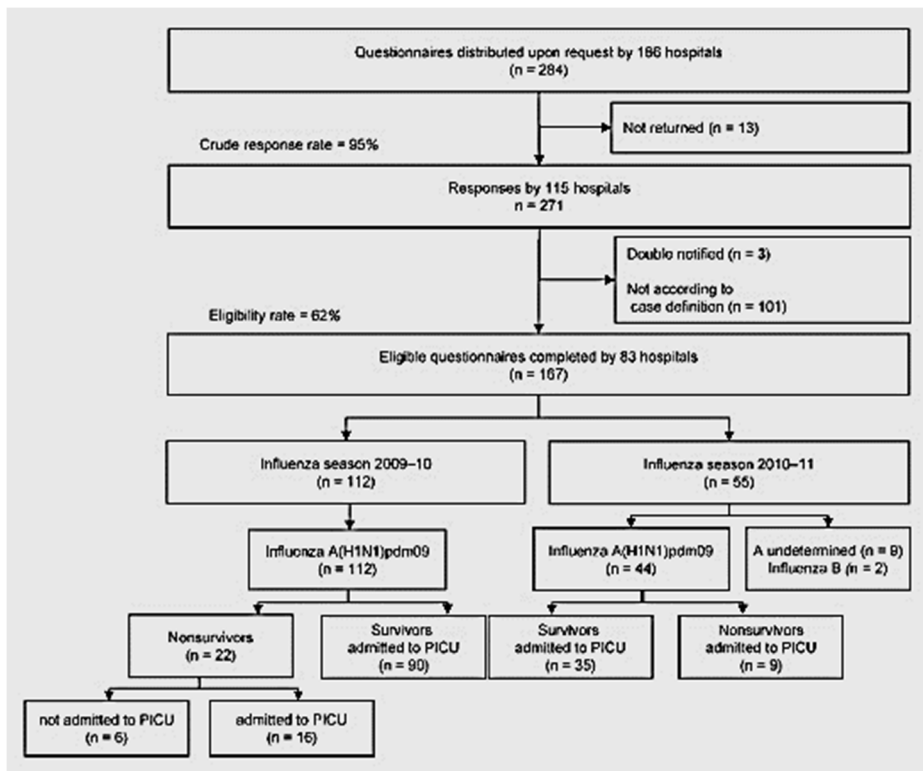


Figure 5 : Aperçu de la participation à l'étude et des groupes de participants parmi les cas pédiatriques sévères de A(H1N1)pdm09, Allemagne, 2009-2011. PCIU, unité de soins intensifs pédiatriques.

Le questionnaire structuré comportait des informations anonymes sur les patients et des informations concernant le séjour à l'hôpital, les signes et symptômes cliniques, les résultats de laboratoire, les traitements spécifiques, le statut de la vaccination antigrippale, les complications de la maladie et les maladies chroniques sous-jacentes (maladies respiratoires chroniques; maladies cardiaques; immunodéficience; et troubles du développement neurologique, y compris le retard de développement, la paralysie cérébrale, l'épilepsie et les autres troubles cognitifs). Les catégories de réponses étaient prédéterminées, mais un espace libre a été réservé aux répondants pour fournir des informations sur d'autres diagnostics et maladies/conditions médicales associées. Les infections nosocomiales ont été définies par une date d'apparition des symptômes >2 jours après la date d'admission à l'hôpital ; cet intervalle de deux jours correspond au temps d'incubation médian pour A(H1N1)pdm09 selon Cao et al. (12). Les données ont été saisies en double à l'aide d'EpiData 3.1 logiciel (www.epidata.dk/) dans une base de données électronique.

Analyse des données

Les valeurs rapportées sont celles pour les dossiers disposant de l'ensemble des informations. Les statistiques descriptives comprenaient le calcul des intervalles médians et interquartiles (IQR) pour les variables continues et les nombres et proportions (avec des intervalles de confiance [IC] à 95% exacts ou binomiaux selon les conditions) pour les variables catégorielles. Les comparaisons ont été effectuées avec le test de la somme des rangs de Wilcoxon pour les variables continues et le test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Les rapports de côtes ou Odds Ratios (OR) et leurs IC à 95 % ont été calculés. L'analyse multi variée a été effectuée en utilisant une régression logistique avec une approche par étapes pour comparer les cas d'infections nosocomiales avec des cas d'infection communautaire et les survivants avec les non-survivants dans les USIP. Ce faisant, les facteurs associés avec une valeur $p < 0,2$ dans les analyses univariées ont été pris en compte pour l'analyse multivariée, à l'exception de l'âge, du sexe et de la saison, qui ont été inclus dans tous les modèles. Les valeurs p rapportées sont celles des tests bilatéraux et un degré de signification $p < 0,05$ a été considéré comme significatif. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant Stata 11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, États-Unis).

Protection des données et autorisation éthique

Le respect des lois allemandes sur la protection des données a été approuvé par le Commissaire fédéral à la protection des données et la liberté d'information. L'approbation éthique a été délivrée par le Comité d'éthique de l'université de médecine de la Charité à Berlin, Allemagne.

3.3.3 Résultats

Comparaison des saisons 2009-10 et 2010-11

Nous avons identifié 156 enfants gravement malades avec une infection A(H1N1)pdm09 confirmée : 112 en 2009-2010 et 44 en 2010-2011 (**Figure 5**). Les dates d'apparition des symptômes variaient du 21 septembre 2009 au 20 mars 2010 pour la première période et du 20 décembre 2010 au 22 février 2011 pour la deuxième (**Figure 6**).

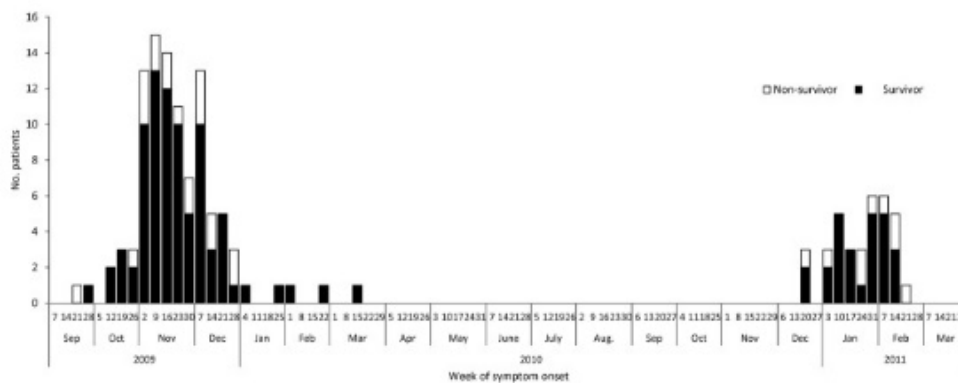


Figure 6 : Répartition des 136 cas graves d'infection confirmée par le virus A(H1N1)pdm09 chez les enfants, par date d'apparition de la maladie, du 21 septembre 2009 au 22 février 2011, Allemagne. Seuls les cas dont la date d'apparition des symptômes était disponible sont représentés.

Des cas ont été signalés dans 15 des 16 États fédéraux pour la saison pandémique et dans 10 États fédéraux pour la saison post-pandémique. La proportion de garçons parmi les cas était plus élevée en 2009-2010 qu'en 2010-2011 (59 % contre 37 %, $p = 0,02$) (**Tableau 6**).

Tableau 6: Comparaison des cas graves d'infection par le virus de la grippe A(H1N1)pdm09 chez les enfants pendant la saison pandémique et la première saison post-pandémique, Allemagne, 2009-2011*

Variable	No. patients/no. total (%)	Saison		p-value
		2009–10	2010–11	
Sexe masculin	81/154 (53)	65/111 (59)	16/43 (37)	0.020
Âge médian, y (IQR)	4.2 (1.2–9.2)	5.3 (1.7–10.1)	3.2 (0.5–6.5)	0.007
Infection nosocomiale	19/136 (14)	11/101 (11)	8/35 (23)	0.093
Diagnostic clinique				
Pneumonie	108/156 (69)	79/112 (71)	29/44 (66)	0.569
Pneumonie secondaire	30/156 (19)	22/112 (20)	8/44 (18)	1.000
Encéphalopathie	11/156 (7)	7/112 (6)	4/44 (9)	0.506
SDRA	43/156 (28)	29/112 (26)	14/44 (32)	0.551
État septique	18/156 (12)	9/112 (8)	9/44 (21)	0.048
Myocardite	8/156 (5)	4/112 (4)	4/44 (9)	0.223
Crise fébrile	7/156 (5)	3/112 (3)	4/44 (9)	0.099
Conditions médicales chroniques sous-jacentes				
Quelconque	114/146 (78)	82/107 (77)	32/39 (82)	0.652
Troubles neurodéveloppementaux	84/151 (56)	61/110 (56)	23/41 (56)	1.000
Maladie respiratoire	44/141 (31)	35/104 (34)	9/37 (24)	0.409
Immunodéficience	17/137 (12)	15/97 (16)	2/40 (5)	0.152
Maladie cardiaque	20/143 (14)	12/102 (12)	8/41 (20)	0.286
Traitement				
Oseltamivir	90/145 (62)	65/105 (62)	25/40 (63)	1.000
Catécholamine	52/138 (38)	35/101 (35)	17/37 (46)	0.240
Ventilation mécanique	98/145 (68)	68/107 (64)	30/38 (79)	0.107
Vaccination†	5/88 (6)	5/67 (8)	0/21 (0)	0.332
Issue				
décès	31/156 (20)	22/112 (20)	9/44 (21)	1.000
Décès à l'USIP	25/150 (17)	16/106 (15)	9/44 (21)	0.473

*Les valeurs sont nombre de positif/nombre avec les informations disponibles (%), sauf indication contraire. Saison pandémique, 2009-2010 ; saison post-pandémique, 2010-2011 ; IQR, intervalle interquartile ; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aiguë ; USIP unité de soins intensifs pédiatriques.

† Vaccination contre la grippe A(H1N1)pdm09 des patients âgés de plus de 6 mois.

L'âge médian des cas était de 5,3 et 3,2 années en 2009-2010 et 2010-2011, respectivement, et la différence était statistiquement significative entre les deux saisons ($p = 0,007$). La répartition par âge dans la deuxième période était caractérisée par une proportion nettement plus élevée d'enfants < 2 ans et une proportion plus faible d'enfants de 10 à 14 ans par rapport à celle de 2009-10 (**figure 7**).

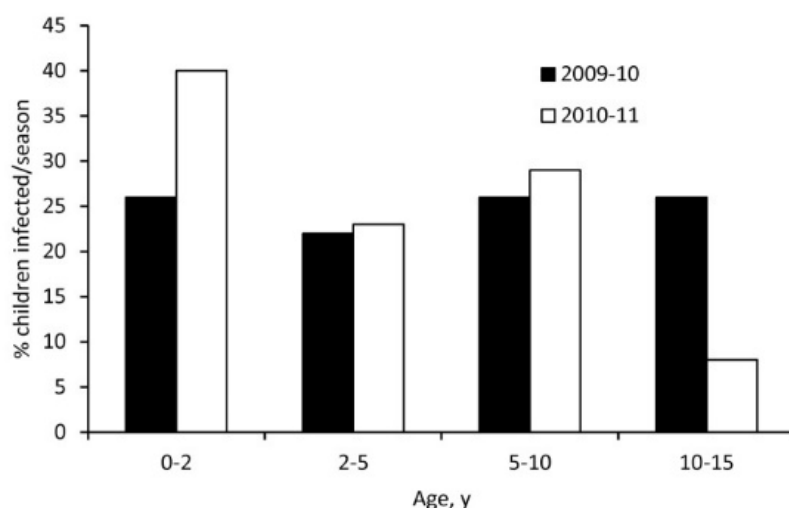


Figure 7 Proportion d'enfants gravement malades atteints du virus A(H1N1)pdm09 par groupe d'âge et saison, Allemagne.

Aux cours des deux saisons, les nourrissons de moins d'un an âge représentaient le groupe d'âge avec le plus grand nombre de cas (**figure 8**). Sur les 146 enfants pour lesquels des informations étaient disponibles, 114 (78 %) avaient > 1 problème de santé chronique sous-jacent, sans différence statistique entre les saisons (tableau 1) ; les troubles du développement neurologique étaient les plus fréquents. Sur les 156 patients gravement malades, 130 avaient plus de six mois et étaient donc éligibles pour la vaccination contre le virus A(H1N1)pdm09; cependant, pour les enfants avec des informations disponibles sur le statut vaccinal, seulement 5 (7 %) des 67 patients éligibles au vaccin avaient été vaccinés au cours de la saison 2009-10, et aucun n'avait été vacciné au cours de la saison 2010-11. Sur les 69 enfants au total dans les deux saisons avec des conditions médicales chroniques sous-jacentes, 64 (93 %) n'avaient pas été vaccinés contre le virus A(H1N1) pdm09.

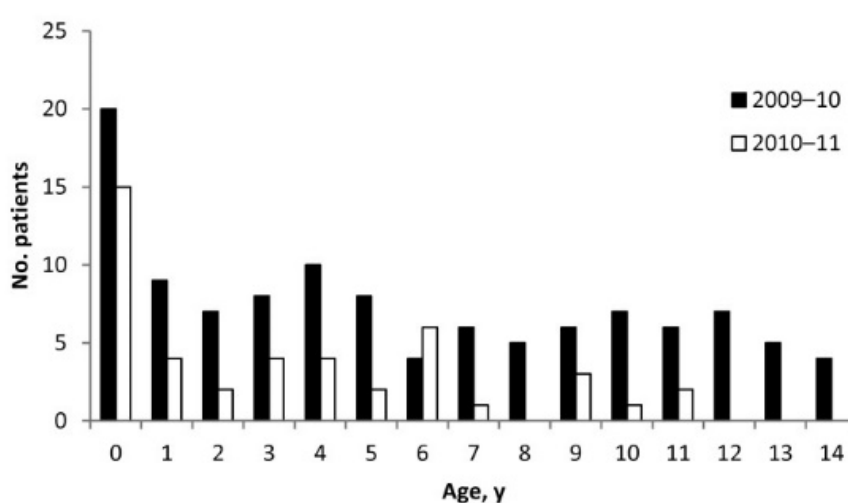


Figure 8 : Répartition par âge des 156 enfants gravement malades atteints de A(H1N1)pdm09 confirmé, par saison, Allemagne.

Plus de cas de septicémie ont été signalés pendant la saison postpandémique que pendant la saison pandémique (21 % contre 8 % ; $p = 0,048$) (tableau 1). Le traitement par l'oseltamivir a été utilisé de la même manière chez ≈ 62 % des enfants pendant les deux saisons. Le délai d'administration de l'oseltamivir après l'apparition des symptômes (médiane de 4 jours) était similaire au cours des deux saisons. L'utilisation de catécholamines et de ventilation mécanique était plus fréquente en 2010-2011 qu'en 2009-2010, mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Les infections nosocomiales

Les infections nosocomiales représentaient 11 % (11 sur 101) des cas en 2009-2010 et 23 % (8/35) en 2010-11, une différence qui n'était pas significative ($p = 0,0931$) (tableau 1). Sur la cohorte totale de l'étude, 14% (19/136) des patients (neuf dans un service non spécialisé et 10 dans une USIP) avaient très probablement une infection nosocomiale. Pour ces cas, le délai médian entre l'admission à l'hôpital et l'apparition des symptômes était de 29 jours (EIQ 12–73 jours). L'âge médian des enfants atteints d'une infection nosocomiale était de 1,1 an, et 56 % (10/18) étaient des garçons (différence non statistiquement significative entre les saisons). La létalité était de 26 % (5/19) parmi les patients atteints d'infections nosocomiales et de 20 % (23/117) parmi les personnes atteintes d'une infection acquise dans la communauté, sans différence statistiquement significative ($p = 0,543$). Par rapport aux patients atteints d'une maladie acquise dans la communauté, ceux avec une infection nosocomiale avaient plus de complications, y compris un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (OR 2,7, $p = 0,054$) et une septicémie (OR 3,1, $p = 0,064$), mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Comparaison des cas d'infection grave de la grippe A(H1N1)pdm09 contractés à l'hôpital et dans la communauté chez les enfants pendant la pandémie et la première saison grippale postpandémique, Allemagne, 2009-2011*

Variable	No. patients/no. total (%)	Cas nosocomiaux	Cas communautaires†	Analyse univariée		Analyse multivariée	
				OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Sexe masculin	72/134 (54)	10/18 (56)	62/116 (54)	1.1 (0.4–3.4)	1.000	1.4 (0.4–4.5)	0.622
Âge médian, années (IQR)	4.3 (1.0–9.2)	1.1 (0.3–10.1)	4.8 (1.6–11.9)	NA	0.168	1.0 (0.8–1.1)	0.583
saison 2010-11	35/136 (26)	8/19 (42)	27/117 (23)	2.4 (0.8–7.4)	0.093	1.5 (0.4–5.7)	0.517
Diagnostic clinique							
Pneumonie	96/136 (71)	15/19 (79)	81/117 (69)	1.7 (0.5–7.4)	0.588	NA	NA
Pneumonie secondaire	27/136 (20)	4/19 (21)	23/117 (20)	1.1 (0.2–3.8)	1.000	NA	NA
Encéphalopathie	9/136 (7)	0/19 (0)	9/117 (8)	0.0 (0.0–2.5)	0.360	NA	NA
SDRA	38/136 (28)	9/19 (47)	29/117 (25)	2.7 (0.9–8.2)	0.054	NA	NA
État septique	17/136 (13)	5/19 (26)	12/117 (10)	3.1 (0.7–11.4)	0.064	NA	NA
Myocardite	8/136 (6)	0/19 (0)	8/117 (7)	0.0 (0.0–2.9)	0.600	NA	NA
Crise fébrile	6/136 (4)	0/19 (0)	6/117 (5)	0.0 (0.0–3.9)	0.595	NA	NA
Conditions médicales chroniques sous-jacentes							
Quelconque	101/129 (78)	19/19 (100)	82/110 (75)	NA (1.7–NA)	0.013	NA	NA
Troubles neurodéveloppementaux	75/133 (56)	13/19 (68)	62/114 (54)	1.8 (0.6–6.2)	0.321	NA	NA
Maladie respiratoire	17/126 (14)	3/18 (17)	14/108 (13)	1.3 (0.2–5.7)	0.710	NA	NA
Immunodéficience	15/121 (12)	5/17 (29)	10/104 (10)	3.9 (0.9–15.2)	0.037	5.9 (1.5–23.9)	0.013
Maladie cardiaque	17/126 (14)	3/18 (17)	14/108 (13)	1.3 (0.2–5.7)	0.710	NA	NA
Traitement							
Osetamivir	80/128 (63)	13/18 (72)	67/110 (61)	1.7 (0.5–6.4)	0.4378	NA	NA
Catécholamine	47/124 (38)	11/16 (69)	36/108 (33)	4.4 (1.3–17.2)	0.011	NA	NA
Ventilation mécanique	85/129 (66)	17/18 (94)	68/111 (61)	11.8 (1.2–150.1)	0.006	8.9 (1.1–74.7)	0.043
Vaccination†	5/80 (6)	0/10 (0)	5/70 (7)	0.0 (0.0–5.5)	1.000	NA	NA
Résultat							
Tous les décès	28/136 (21)	5/19 (26)	23/117 (20)	1.5 (0.4–4.9)	0.543	NA	NA
Décès à l'USIP	22/130 (17)	4/18 (22)	18/112 (16)	1.5 (0.3–5.5)	0.507	NA	NA

*Les valeurs sont non. positif/non. avec les informations disponibles (%), sauf indication contraire. Saison pandémique, 2009-2010 ; saison post-pandémique, 2010-2011 ; OU, rapport de cotes ; IQR, intervalle interquartile ; NA, sans objet ; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aiguë ; PICU, unité de soins intensifs pédiatriques.

† Vaccination contre la grippe A(H1N1)pdm09 des patients âgés de plus de 6 mois.

Dans le modèle multivarié, l'immunodéficience (OR 5,9, IC à 95 % 1,5 - 23,9 ; p = 0,013) et la ventilation mécanique (OR 8,9, IC à 95 % 1,1 - 74,7 ; p = 0,043) étaient significativement associées aux infections nosocomiales après ajustement pour l'âge, le sexe et la saison.

Létalité

La létalité dans les USIP ne différaient pas entre les saisons : 15 % (16/106) et 21 % (9/44) des patients en USIP sont décédés en 2009-10 et 2010-11, respectivement (p = 0,473) (**tableau 1**). Pour les deux saisons, 25 des 150 patients admis en USIP sont décédés, ce qui correspond à une létalité de 17% (IC à 95 % 11 % à 24 %). À la sortie de l'hôpital, 26 % (27/104) des survivants avaient des séquelles possibles ou présentaient une aggravation d'une condition médicale préexistante.

Aucune différence statistique n'a été constatée entre les survivants et les non-survivants en ce qui concerne les conditions médicales chroniques sous-jacentes et le statut vaccinal. Le SDRA (OR 3,2, IC à 95 % 1,1 – 9,2, $p = 0,029$), la myocardite (OR 30,9, IC à 95 % 2,6– 360,7 ; $p = 0,006$) et la ventilation mécanique (OR 18,3 ; IC à 95 % 1,3 - 251,6, $p = 0,030$) étaient indépendamment associés à une issue fatale dans le modèle multivarié après ajustement pour l'âge, le sexe et la saison (**tableau 8**).

Tableau 8 : Comparaison des cas graves d'infection grippale A(H1N1)pdm09 chez les enfants en USIP pendant la pandémie et la première saison grippale postpandémique, Allemagne, 2009-2011*

Variable	No. patients/no. total (%)	Décès	Surviv†	Analyse univariée		Analyse multivariée	
				OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Sexe masculin	81/148 (55)	15/25 (60)	66/123 (54)	1.3 (0.5–3.5)	0.661	2.5 (0.8–7.4)	0.098
Âge médian, années (IQR)	4.2 (1.0–8.6)	5.7 (1.6–9.8)	4.1 (1–7.8)	NA	0.091	1.1 (1.0–1.2)	0.232
Saison 2010-11	44/150 (29)	9/25 (36)	35/125 (28)	1.4 (0.5–3.9)	0.4728	1.6 (0.5–5.1)	0.435
Infection nosocomiale	18/130 (14)	4/22 (18)	14/108 (13)	1.5 (0.3–5.5)	0.507	NA	NA
Diagnostic clinique							
Pneumonie	103/150 (69)	13/25 (52)	90/125 (72)	0.4 (0.2–1.1)	0.060	NA	NA
Pneumonie secondaire	30/150 (20)	8/25 (32)	22/125 (18)	2.2 (0.7–6.2)	0.108	NA	NA
Encéphalopathie	11/150 (7)	1/25 (4)	10/125 (8)	0.5 (0.01–3.7)	0.692	NA	NA
SDRA	43/150 (29)	15/25 (60)	28/125 (22)	5.2 (1.9–14.3)	<0.001	3.2 (1.1–9.2)	0.029
État septique	17/150 (11)	6/25 (24)	11/125 (9)	3.3 (0.9–11.0)	0.040	NA	NA
Myocardite	8/150 (5)	4/25 (16)	4/125 (3)	5.8 (1.0–32.9)	0.027	30.9 (2.6–360.7)	0.006
Crise fébrile	7/150 (5)	0/25 (0)	7/125 (6)	0.0 (0.01–2.7)	0.601	NA	NA
Condition médicale chronique sous-jacente							
Quelconque	108/140 (77)	19/23 (83)	89/117 (76)	1.5 (0.4–6.5)	0.596	NA	NA
Trouble neurodéveloppemental	78/145 (54)	16/24 (67)	62/121 (51)	1.9 (0.7–5.5)	0.186	NA	NA
Maladie respiratoire	42/135 (31)	8/22 (36)	34/113 (30)	1.3 (0.4–3.8)	0.617	NA	NA
Immunodéficience	16/131 (12)	1/21 (5)	15/110 (14)	0.3 (0.0–2.3)	0.467	NA	NA
Maladie cardiaque	20/137 (15)	4/23 (17)	16/114 (14)	1.3 (0.3–4.6)	0.746	NA	NA
Traitement							
Oseltamivir	87/139 (63)	15/23 (65)	72/116 (62)	1.1 (0.4–3.4)	0.8185	NA	NA
Catécholamine	52/133 (39)	16/23 (70)	36/110 (33)	4.7 (1.6–14.6)	0.002	NA	NA
Ventilation mécanique	98/140 (70)	23/24 (96)	75/116 (65)	12.6 (1.9–530.3)	0.001	18.3 (1.3–251.6)	0.030
Vaccination†	5/82 (6)	0/14 (0)	5/68 (7)	0.0 (0.0–3.7)	0.582	NA	NA

*Les valeurs sont non. positif/non. avec les informations disponibles (%), sauf indication contraire. USIP, unités de soins intensifs pédiatriques ; saison pandémique, 2009-2010 ; saison post-pandémique, 2010-2011 ; OR, rapport de cotes ; IQR, intervalle interquartile ; NA, sans objet ; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aiguë.

† Vaccination contre la grippe A(H1N1)pdm09 des patients âgés de plus de 6 mois.

Comparativement aux survivants, les non-survivants ont eu plus souvent besoin d'une ventilation mécanique ($p = 0,001$) et d'un traitement aux catécholamines ($p = 0,002$) ; aucune différence n'a été constatée dans l'administration d'oseltamivir (65 % contre 62 %, $p = 0,8185$). Le délai entre l'apparition des symptômes et la prise d'oseltamivir ne différait pas entre les survivants (médiane 4 jours, EIQ 1 – 6 jours) et les décédés (médiane 4 jours, EIQ 2 – 8 jours).

3.3.4 Discussion

Au cours de la première saison postpandémique, moins de cas d'infections à A(H1N1) pdm09 ont été signalés, mais la gravité et l'issue des cas ne différaient pas entre la saison pandémique et la saison postpandémique. Nous avons ensuite analysé les données des deux saisons comme deux vagues épidémiques d'un même virus et identifié un nombre élevé d'infections nosocomiales ainsi que le SDRA et la myocardite comme deux prédicteurs d'une issue fatale.

Par rapport à la saison pandémique 2009-10, la saison postpandémique 2010-11 a commencé plus tard en hiver et avait moins de la moitié du nombre de cas. Une forte sensibilisation pendant la saison pandémique peut avoir amélioré les tests de dépistage et la notification en 2009-10 ; ainsi la réduction du nombre de cas en 2010-11 doit être interprétée avec prudence. Cependant, aux États-Unis, où la déclaration de décès liés à la grippe chez les enfants est obligatoire, une baisse du nombre de décès associés au virus A(H1N1)pdm09 a été notée entre les saisons grippales de 2009-10 et 2010-11 (282 et 71 décès chez les enfants, respectivement) (155). Avant la pandémie de 2009-10 et de manière similaire à la saison postpandémique, 82 enfants en moyenne (extrêmes 46-153) sont morts chaque année de maladies liées à la grippe aux États-Unis (156). Cependant, au cours de la saison postpandémique 2010-11, des proportions différentes de tous les sous-types de grippe en circulation pourraient avoir conduit à cette réduction de personnes exposées au A(H1N1)pdm09, ce qui rend les comparaisons entre les saisons et entre les pays difficiles.

Pour la saison 2010-11, nous avons supposé qu'il y avait un nombre plus limité de personnes sensibles parce que l'exposition au virus durant la 1^{ère} vague pourrait avoir fourni une protection immunitaire (157–159). Cette hypothèse est soutenue par nos résultats qui montrent une évolution de l'infection chez les plus jeunes groupes en 2010-11. Un résultat similaire a été rapporté dans une étude prospective d'enfants infectés par le virus A(H1N1)pdm09 dans un hôpital espagnol, avec des âges médians de 7,0 et 0,8 ans en 2009-10 et 2010-11, respectivement (154). Au cours des deux saisons, les enfants de moins d'un an ont été plus touchés que ceux des autres groupes d'âge, et le nombre d'infectés au cours des deux saisons était similaire ; par conséquent, l'infection grippale dans ce groupe d'âge immunologiquement naïf pourrait toujours refléter une situation de type pandémique. La raison pour laquelle la proportion de garçons en 2009-10 (59 %, 65/111) était plus élevée qu'en 2010-11 (37 %, 16/43) reste incertaine, bien que la différence de distribution par âge entre les deux saisons aurait pu influencer la répartition par sexe (160).

Nos résultats montrent que la létalité étaient similaires entre les deux saisons. En Grèce (161) et en Nouvelle-Zélande (162), selon les systèmes nationaux de surveillance en unités de soins intensifs, la létalité était également similaires entre les deux saisons parmi tous les groupes d'âge. Ce résultat est rassurant, compte tenu des craintes d'une éventuelle transformation de la souche en une forme plus sévère (151), et il est en accord avec l'homogénéité antigénique et génétique du virus depuis son

apparition (163). Au cours des deux saisons, nous avons identifié un grand nombre d'infections nosocomiales probables à A(H1N1)pdm09. L'immunodéficience, le plus souvent signalée comme la leucémie lymphoblastique aiguë, était associée à un risque d'infection nosocomiale, et cette condition médicale chronique sous-jacente a également été identifiée comme un facteur de risque d'infection à A(H1N1)pdm09 (164,165). Les résultats d'une étude hospitalière rétrospective à Madrid portant sur la prévalence des infections à virus respiratoires chez les enfants atteints d'un cancer ou d'une infection par le VIH a indiqué que 40 % des infections respiratoires ont été contractées pendant le séjour à l'hôpital, et le virus de la grippe A était la deuxième infection respiratoire la plus répandue (166). Dans notre étude, les patients atteints d'une infection nosocomiale ont eu plus de complications, dont le SDRA et la septicémie, que les patients atteints d'infections communautaires. Cependant, une association significative entre les infections nosocomiales et le décès n'a pas été trouvée, peut-être en raison de la petite taille du nombre de cas, comme rapporté par *Spaeder et al.* dans une étude de cohorte rétrospective en USIP (167). Dans cette étude, il a été démontré que l'acquisition à l'hôpital d'une infection respiratoire virale était associée à un risque accru de décès, même après ajustement pour les conditions médicales chroniques qui prédisposent à un risque accru de complications liées à une maladie virale.

Nos résultats soulignent aussi la nécessité d'isoler et de prendre des mesures préventives pour les enfants présentant une immunodéficience, comme cela a déjà été rapporté (168). Les mesures préventives devraient inclure la vaccination des agents de santé. En effet, une enquête en Allemagne a montré que seulement 35 % (n = 3 900) des travailleurs de la santé en milieu hospitalier universitaire ont été vaccinés pendant la saison grippale 2010-11 (169). D'autres études ont montré des taux de vaccination antigrippale encore plus faibles parmi les travailleurs de la santé au cours des saisons précédentes (170).

Nous avons identifié 25 décès associés au A(H1N1)pdm09 parmi les enfants admis en USIP durant les deux saisons. Le SDRA était la complication la plus répandue chez les patients décédés (60% des cas), et était fortement associé au décès, tout comme la myocardite ; ce constat corrobore ceux effectués chez des adultes (171,172) et d'autres enfants infectés par A(H1N1)pdm09 (173).

Au cours des deux saisons, 62 % des enfants ont reçu un traitement à l'oseltamivir. Cette proportion est inférieure à celle décrite dans d'autres études en USIP : 81% dans une étude de cohorte en Australie et en Nouvelle-Zélande (174), 88 % dans une cohorte américaine (173), 96 % dans une étude rétrospective d'observation multicentrique en Turquie (175) et 100 % des enfants dans une cohorte rétrospective néerlandaise (176). Des essais cliniques et études observationnelles ont montré le potentiel de l'oseltamivir pour réduire la durée d'hospitalisation lorsqu'il est administré moins de 24 heures après le début de la maladie (177,178). La société américaine des maladies infectieuses recommandait en 2009 que toute personne atteinte de grippe confirmée ou suspectée qui nécessite une hospitalisation reçoive un traitement antiviral contre la grippe, même si le patient entre en soins plus de 48 heures après le début de la maladie (179). Dans sa dernière mise à jour en 2018, cette recommandation est toujours

la même (180). La Société allemande des maladies infectieuses pédiatriques recommandait quant à elle de ne pas administrer un traitement antiviral chez les enfants immunocompétents sans conditions médicales chroniques sous-jacentes plus de 48 heures après le début des symptômes (181). Sachant que la plupart des isolats du virus A(H1N1)pdm09 testés dans le monde restent sensibles à l'oseltamivir, des stratégies visant à optimiser son utilisation devraient être considérées, et des preuves supplémentaires devraient être recueillies sur son efficacité à réduire la propagation nosocomiale du virus A(H1N1)pdm09 et les bénéfices potentiels d'une prise tardive chez les enfants gravement malades. Une méta-analyse conduite en 2014 a rapporté que l'initiation précoce ou tardive du traitement des antiviraux, n'avaient pas d'avantage significatif en termes de survie pour les enfants âgés de moins de 16 ans hospitalisés pour grippe, bien que le faible nombre de décès entraîne une puissance statistique limitée (182). D'autres études observationnelles chez les enfants hospitalisés pour grippe ont rapporté que le traitement par antiviral raccourcissait la durée d'hospitalisation et réduisait le risque de ventilation mécanique (183,184).

Nous avons montré que 93 % des enfants, éligibles à la vaccination car ayant des maladies chroniques, n'avaient pas été vaccinés. Ce constat met en évidence un besoin d'améliorer la couverture vaccinale de cette population pour laquelle la vaccination antigrippale est recommandée en Allemagne (185). Les enfants décédés ont reçu un traitement plus intensif (ventilation mécanique et catécholamines) que ceux qui ont survécu, et presque tous les virus de la grippe A testés continuaient d'être antigéniquement similaires à ceux trouvés dans le vaccin trivalent de l'époque (186) ; ainsi, une prévention renforcée chez les enfants par la vaccination, en particulier chez ceux qui souffrent de maladies chroniques sous-jacentes, reste une priorité sérieuse. Une étude conduite durant la saison 2017-18 révèlent des taux de couverture vaccinale plus élevés chez les personnes atteintes de maladies chroniques sous-jacentes que chez les personnes non atteintes de maladies chroniques, quelle que soit la classe d'âge (187). Cependant, cette couverture variait de 7 % à 47 %, soit toujours inférieure à l'objectif de 75 % recommandé par l'OMS.

Notre étude est sujette à plusieurs limites. Des facteurs tels que la sensibilisation des médecins, l'usage des tests de diagnostic et les comportements en matière de notification, peuvent avoir eu des influences différentes durant les deux saisons, et ces questions n'ont pas été pleinement investiguées. Seuls les enfants hospitalisés dans les hôpitaux pédiatriques ont été inclus dans l'étude ; mais on peut supposer que les enfants gravement malades et hospitalisés dans les hôpitaux généraux ont été transférés dans les hôpitaux pédiatriques couvert par le réseau ESPED. Enfin, nos informations sur les caractéristiques cliniques des patients ne reposaient que sur informations fournies dans les questionnaires structurés. Nous n'avons pas standardisé le diagnostic des conditions médicales chroniques sous-jacentes et, par conséquent, celui-ci peut différer entre les médecins traitants.

3.3.5 Conclusion

Au cours de la première saison postpandémique A(H1N1)pdm09, la situation des enfants atteints d'une maladie grave A(H1N1)pdm09 n'était pas différente de celle des enfants atteints d'une maladie grave durant la saison pandémique. Des signes d'insuffisance pulmonaire ou une suspicion de myocardite chez ces enfants devraient alerter les professionnels de soin pour initier immédiatement des soins maximaux, et la prévention de la transmission nosocomiale du virus de la grippe doit être renforcée, en particulier chez les enfants immunodéprimés. La gravité inchangée de la grippe A(H1N1)pdm09 au cours de la première saison postpandémique (2010-11) et la proportion élevée et constante d'infections possiblement acquises à l'hôpital ont souligné le défi de prévenir les cas chez les enfants au-delà de la situation pandémique.

L'OMS a tenu depuis la détection du virus un décompte des décès imputables, de manière confirmée, au moins en partie à la grippe A/H1N1. Celui-ci s'élevait le 4 juin 2010, à 18 138 morts dans le monde (188). Cependant, les tests qui ont permis ces confirmations n'ont pas été menés de façon systématique, variant d'un pays à l'autre et d'une période à l'autre, pouvant conduire à une sous-estimation significative du nombre de cas réels. Une estimation publiée dans le Lancet faisait état de 280 000 morts : 201 200 morts de causes respiratoires et 83 300 de causes cardiovasculaires pendant la première année (189). 80% des décès respiratoires et cardiovasculaires concernaient des personnes de moins de 65 ans et 51% se sont produits en Asie du Sud-Est et en Afrique. Ces estimations étaient 15 fois plus élevée que les décès confirmés en laboratoire. Bien qu'aucune estimation de la létalité apparente n'ait été disponible pour l'Afrique et l'Asie du Sud-Est, un nombre disproportionné de décès pandémiques pourrait s'être produit dans ces régions.

Les estimations de la transmissibilité et de la sévérité sont également au cœur des défis de l'actuelle pandémie de Covid-19, qui a généré une abondante littérature et donc fait progresser nos connaissances et nos approches méthodologiques. Je tenterai dans ma discussion d'en aborder les contours à travers les récentes publications sur le sujet, dans le contexte particulier de l'Afrique où je mène actuellement mes recherches.

3.4 Discussion générale sur l'investigation

Le 30 janvier 2020, l'OMS a déclaré la pandémie de maladie à Covid-19 Urgence Sanitaire de Portée Internationale (190). À partir du 11 février 2020, la pandémie enregistrerait 42 708 cas en Chine et s'était propagée à 25 pays (191, p.22). À l'échelle mondiale, le 14 mars 2022, 456 797 217 cas confirmés de Covid-19 (**Figure 9**), dont 6 043 094 décès (**Figure 10**), ont été notifiés à l'OMS. Tant en nombre de cas qu'en nombre de décès, tous les pays ont été touchés, mais le continent africain semble en majeure partie épargné.

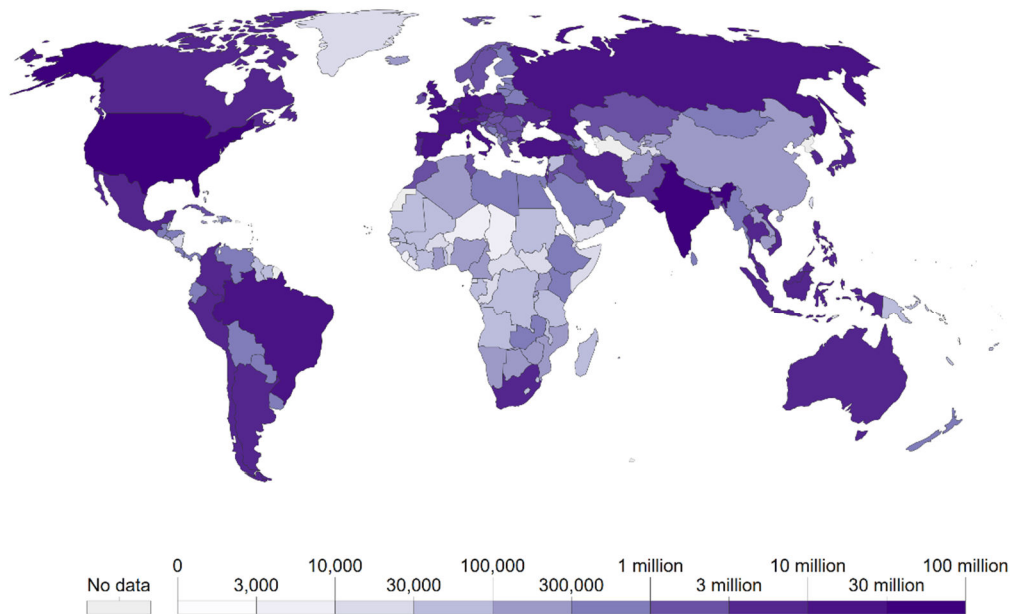


Figure 9 : Nombre cumulé de cas de Covid-19 confirmés et notifiés dans le monde, 14 mars 2022

Source: "Coronavirus Pandemic (Covid-19)". Published online at [OurWorldInData.org](https://ourworldindata.org).
Retrieved from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>

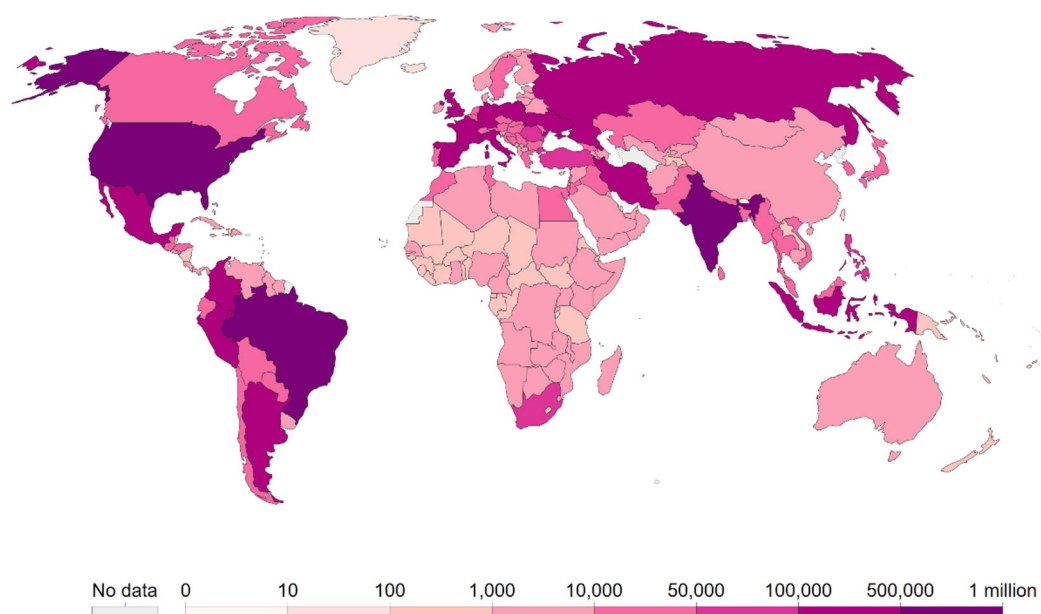


Figure 10 : Nombre de décès cumulés de Covid-19 confirmés et notifiés dans le monde, 15 mars 2022

Source: "Coronavirus Pandemic (Covid-19)". Published online at *OurWorldInData.org*. Retrieved from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>

La faiblesse des systèmes de santé, la densité de population des grandes villes, et la difficulté d'y imposer des mesures barrières ont d'abord fait craindre des scénarios catastrophes (192,193). Au cours du premier trimestre 2020, le Bureau de l'OMS pour l'Afrique prédisait jusqu'à 150 078 décès liés à la Covid-19 en 2020 (meilleur scénario 82 735 ; pire scénario 189579 (194). En date du 14 mars 2022, soit deux ans plus tard, la région OMS Afrique enregistrerait 8 141 247 cas cumulés mais 169 743 décès 'seulement' avec quatre vagues épidémiques, marquée par une saisonnalité en janvier et juillet (**Figure 11**). L'Afrique du Sud représentait plus de la moitié des cas.

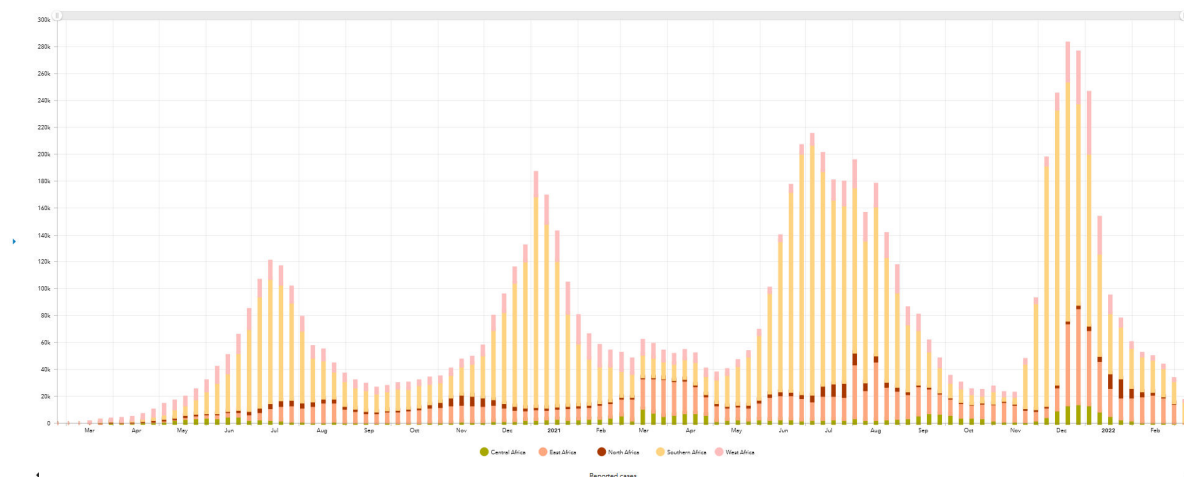


Figure 11 : Cas notifiés de Covid-19 dans la région Afrique de l’OMS, en date du 14 mars 2022.

Source: WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard (195)

Dans ce contexte, on peut se demander pourquoi l'Afrique, qui représente 17% de la population mondiale, n’a notifié que 1,8% des cas et 2,8% des décès mondiaux de Covid-19.

Le faible nombre de cas et de décès notifiés de Covid-19 en Afrique a été attribué tout d’abord à un engagement politique précoce et fort et à une mise en œuvre robuste de mesures de santé publique, telles que les confinements à l’échelle nationale, les restrictions de voyage, le port de masques faciaux, les tests, la recherche des contacts et l’isolement, ainsi que l’éducation et l’engagement communautaires (192).

La facteur climat a également été proposé comme une raison d’une plus faible transmission en Afrique. Dans une étude menée sur le ratio de reproduction dans plusieurs villes de Chine, Wang et al. concluent qu’une température et une humidité élevée réduisent la transmission du Sars-CoV-2 (196). Néanmoins, une simulation a montré que les variations climatiques entre les différents pays d’Afrique sub-saharienne ont peu d’effet sur la trajectoire précoce de l’épidémie (197).

On a également émis l’hypothèse que l’exposition de la population en Afrique à d’autres coronavirus avant la pandémie de Covid-19 aurait entraîné un certain degré de protection croisée contre l’infection et la pathogenèse du Sars-CoV-2. Une étude a comparé des échantillons de plasma pré-pandémique d’Afrique (Tanzanie et Zambie) et des États-Unis, testant par dosage d’immunofluorescence les anticorps contre les protéines de spicule et de la nucléocapside de tous les coronavirus humains connus (HCoV) (198). La prévalence de la réactivité croisée sérologique du Sars-CoV-2 était six et huit fois plus élevée dans les échantillons provenant de Tanzanie et de Zambie par rapport à ceux en provenance des États-Unis.

Il a été rapporté que les personnes plus jeunes sont moins susceptibles d’avoir des symptômes et de développer une maladie grave à Covid-19 que les personnes plus âgées (199,200). Avec un âge médian estimé à 19,7 ans et seulement 5,3% de la population africaine ayant plus de 60 ans, la plus

faible gravité apparente observée en Afrique pourrait être le résultat de sa population plus jeune par rapport à d'autres pays, comme la France, où l'âge médian est de 41,2 ans, et environ 28% de la population a plus de 60 ans.

Des questions se posent donc sur l'ampleur réelle de la transmission et le degré de sévérité du Sars-CoV-2 en Afrique durant ces deux premières années de pandémie.

3.4.1 Estimer la transmission : l'exemple du Sars-CoV-2

Enquêtes de séroprévalence

Les enquêtes de séroprévalence offrent une bonne appréciation de l'ampleur de la diffusion populationnelle du Sars-CoV-2.

Une méta-analyse conduite par l'OMS a synthétisé les données de plus de 700 enquêtes de séroprévalence dans le monde (41 % provenant de LMIC) publiées jusqu'à octobre 2021, fournissant des estimations mondiales et régionales de la séroprévalence du Sars-CoV-2 au fil du temps (201). Il a ainsi été estimé que la séroprévalence mondiale a considérablement augmenté au fil du temps, passant de 8,3% en octobre 2020, à 26,1 % en avril 2021 (21,0 % hors vaccination)

En Afrique spécifiquement, la séroprévalence est passée globalement de 3% avant la pandémie, à en moyenne 20% après la 1^{ère} vague (octobre 2020), et à 40% après la 2^{nde} vague (mai 2021) (**Figure 12**).

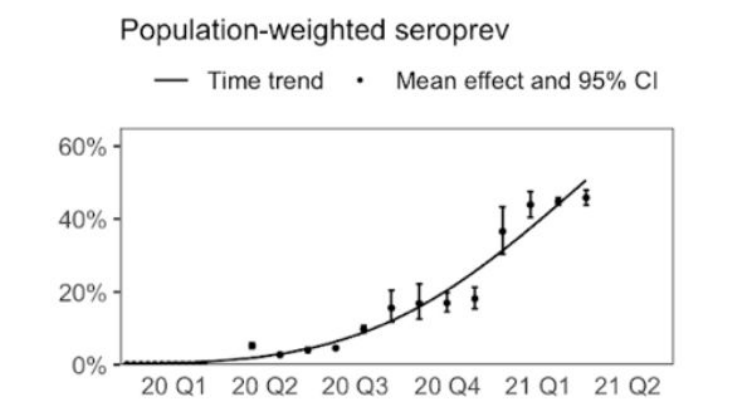


Figure 12 : Séroprévalences au Sars-CoV-2 de janvier 2020 à juin 2021, et moyenne pondérée en fonction de la population dans la région OMS Afrique de janvier 2020 à avril 2021.

Source : Global epidemiology of Sars-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis of standardized population-based seroprevalence studies, Jan 2020-Oct 2021 (201)

En novembre 2021, après la troisième vague de Sars-CoV-2 en Afrique du Sud, la séroprévalence était de 60 % en milieu rural et de 70 % en milieu urbain, et culminait chez les individus âgés de 13 à 18 ans (202). Une récente méta-analyse publiée dans medRxiv confirme ces estimations pour l'ensemble de l'Afrique sub-saharienne (203).

Parmi le personnel de santé, la séroprévalence estimée était à 45,1% dans une étude parmi le personnel soignant asymptomatique au Nigéria en mai 2020 (193), et à 42% par TDR et 85% par test ELISA dans la région de Maradi de mars à avril 2021 (204). Ces études confirment la forte exposition du personnel de santé au Sars-CoV-2 sur le continent africain.

Les enquêtes de séroprévalence en population générale rapportent des ratios de séroprévalence/cas notifiés de 43 en Sierra Leone (205), 67 au Kenya (206), 92 en Zambie (207), 300 à Kinshasa (208) et même 387 au Nigéria (209). Selon la méta-analyse de l'OMS, au premier trimestre 2021, les ratios médians de séroprévalence/cas notifiés étaient de 2 dans les pays à ressources élevées, alors qu'il était de 62 en moyenne dans les pays à ressources limitées.

Ces ratios correspondent à des taux de détection allant de 0,3% à 2% et révèlent la faible capacité des systèmes de surveillance à détecter les cas. Les modélisations de l'OMS Afro indiquent pour la même période des taux de détection globale de 13,5 % (fourchette : 4,2 % au Tchad, 43,9 % en Guinée) (210), ce qui me semble très surestimé en comparaison des enquêtes vues précédemment. Pour comparaison, une étude en France estime que 14 % des infections ont été détectées par le système de santé publique entre mai et juin 2020 (211).

En conclusion, la séroprévalence en Afrique a augmenté environ de 20% à chaque vague successive, et le taux de détection était en moyenne de l'ordre de 1%.

Estimation du R_0

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées pour comprendre la dynamique de transmission du Sars-CoV-2, qui est quantifiée par deux paramètres clés, le ratio de reproduction de base (le nombre attendu de cas secondaires qui peuvent être causés par un cas primaire typique pendant sa période infectieuse dans une population entièrement sensible, R_0) et l'intervalle sériel (délai entre l'apparition des symptômes d'un cas primaire et son cas secondaire). Un ratio de reproduction élevé et un intervalle sériel court impliquent une croissance rapide.

Les études menées au cours de la premières phases de l'épidémie en Chine, rapportent que le R_0 variait de 2 à 4 (212) et l'intervalle sériel de 4 à 5 jours (213–215).

Musa et al. ont estimé le taux de croissance exponentiel et le nombre de reproduction de base de Covid-19 en Afrique à partir des données d'incidence rapportées par l'OMS Afro entre le 1er mars et le 13 avril 2020 (216). En utilisant l'intervalle sériel estimé à partir des cas de Covid-19 à Hong Kong

(moyenne de 4,7 jours et écart type de 2,9), et la méthode de Poisson, ils ont estimé le taux de croissance exponentiel de la Covid-19 en Afrique à 0,22 par jour et le nombre de reproduction de base à 2,37, soit comparable aux estimations en Chine. Néanmoins, les estimations de l'intervalle sériel et du temps de génération dépendent beaucoup du niveau de contact social. Par conséquent, les estimations de l'intervalle sériel à Hong-Kong peuvent ne pas être entièrement pertinentes pour le contexte africain, et il a été recommandé d'obtenir des estimations locales (217). D'autre part, ces résultats sont basés sur les cas confirmés et notifiés à l'OMS que l'on a vu être largement sous-estimés.

Peu d'études rapportent des estimations locales de l'intervalle sériel et du ratio de reproduction en Afrique. Une étude de cas prospective de tous les contacts étroits identifiés d'infections au Sars-CoV-2 confirmées en laboratoire a été menée à Antananarivo entre mars et juin 2020 (218) : 96 cas index et 179 contacts familiaux ont été suivis pendant 21 jours. La période d'incubation était de 4,1 jours et l'intervalle sériel était de 6,0 jours. En moyenne, chaque cas index a infecté 1,6 membre de la famille. Le problème inhérent à ce type d'étude est qu'elle ne capture que certaines familles, entraînant un biais de sélection. En effet, il a été montré que la transmission du Sars-CoV-2 a une forte hétérogénéité ; 60 à 75 % des cas n'infectent personne et, inversement, 10 à 20 % des cas (nommés super propageurs) provoquent 80 % des infections secondaires (219,220).

Si le R_0 du Sars-CoV-2 a été évalué à 2 pour la souche sauvage, il est passé à 4-5 pour le variant Alpha, à 6 pour le variant Delta (221), puis à 9 pour le variant Omicron (222). Cette augmentation du R_0 peut s'expliquer par la théorie du compromis évolutif, selon laquelle les trois paramètres du R_0 peuvent évoluer afin de maintenir la transmission dans la population. Un pathogène ayant moins d'hôtes sensible (suite à une infection ou une vaccination) cherchera à maximiser sa durée de contagiosité et/ou son taux de transmission par un mécanisme de pression de sélection. Dans le cas du Sars-CoV-2, cette augmentation de la transmission est indépendante de la sévérité, car la transmission a lieu au début de la maladie, et est donc indépendante du niveau de sévérité.

Rôle des asymptomatiques

Contrairement au Sars-CoV-1, dont la transmission par des patients asymptomatiques était peu connue, des études ont montré que les patients asymptomatiques étaient une source potentielle de transmission du Sars-CoV-2 (223,224). Il a été montré d'une part que les charges virales dans les voies respiratoires supérieures chez les patients asymptomatiques étaient comparables à celles des patients symptomatiques (225). Il a également été montré que l'infectiosité culminait au moment de l'apparition des symptômes ou avant (226).

L'écart entre les chiffres officiels et les infections mesurées par les enquêtes de séroprévalence en Afrique pourraient donc en partie s'expliquer par la proportion des formes asymptomatiques pour

lesquelles peu ou pas de dépistage n'a été pratiqué. La question de la transmission des personnes asymptomatiques est donc un facteur clé pour comprendre la dynamique de la pandémie.

Dans une étude de cohorte prospective de ménages dans trois provinces en Afrique du Sud de juillet 2020 à août 2021, 222 ménages et 1 200 membres de ménages ont été inclus dans l'analyse (227). Dans cette étude, 85,3 % des infections par le Sars-CoV-2 étaient asymptomatiques et l'état des symptômes du cas index n'a pas affecté la transmission secondaire, ce qui suggère un rôle limité des mesures de contrôle ciblant les individus symptomatiques.

A noter qu'avec une période d'incubation de 4 jours (IQR 2,3–4,3) et un intervalle sériel de 4 jours (3–5), une transmission pré-symptomatique a été rapportée (142). La période de latence est donc plus courte que la période d'incubation, et les mesures de contrôle, en particulier celles qui visent à casser les chaînes de contamination, sont plus difficiles à mettre en œuvre.

3.4.2 Estimer la sévérité : l'exemple du Sars-CoV-2

D'après les chiffres officiels, 5,94 millions de décès dus à la Covid-19 avaient été signalés dans le monde fin 2021. Néanmoins, le nombre total de décès causés par la pandémie pourrait être plus élevé que les chiffres officiels, pour plusieurs raisons. Premièrement, les statistiques officielles de nombreux pays excluent les victimes qui n'ont pas été testées positives pour le coronavirus avant de mourir, ce qui peut constituer une majorité substantielle dans les endroits où la capacité de test est limitée. Deuxièmement, dans la plupart des pays africains, les décès surviennent dans des communautés où les structures pour certifier et signaler les décès et leurs causes n'existent pas. Même pour les décès qui surviennent dans les établissements de santé, leurs causes sont soit mal attestées, soit pas attestées du tout. Et troisièmement, les pays ne sont pas en mesure de fournir des informations en temps opportun sur la mortalité dans les régions d'un pays, ainsi que sur le moment, le lieu et la raison pour laquelle les gens meurent. Seuls quatre pays de la région africaine enregistrent plus de 90% des décès. On doit donc au bout du compte se poser quatre questions autour de la sévérité, toutes très importantes au cours de cette pandémie :

1. *Quelle est la proportion de cas asymptomatiques en Afrique ?*
2. *Quelle est la létalité chez les enfants et les adultes ?*
3. *Quelle est mortalité proportionnelle de la Covid-19 ?*
4. *Quelle est la surmortalité due à la pandémie en Afrique ?*

Proportion d'asymptomatiques

Quel est le % de formes asymptomatiques en Afrique ? Est-il différent de ce qui est observé dans d'autres continents ?

Dans une étude de cohorte prospective de ménages dans trois provinces en Afrique du Sud de juillet 2020 à août 2021, 222 ménages et 1 200 membres de ménages ont été inclus dans l'analyse (227). Sur 662 infections confirmées par RT-PCR (>14 jours après le début du suivi) avec des données disponibles, 97 cas (14,7%) étaient symptomatiques avec au moins un symptôme. Chez les individus âgés de moins de 19 ans, 28 (7,5%) des 373 infections étaient symptomatiques tandis que chez les personnes âgées de ≥ 19 ans, 69 (23,9%) des 289 infections étaient symptomatiques.

Plusieurs méta-analyses ont été conduites dans les pays industrialisés pour estimer le pourcentage des asymptomatiques parmi les personnes infectées par le Sars-CoV-2. Elles révèlent des pourcentages diminuant avec l'âge (228) et autour de 17% à 50% (228–230). Le pourcentage d'infections asymptomatiques était plus élevé parmi les groupes de moins de 39 ans que dans les autres groupes d'âge. Globalement, le pourcentage combiné d'asymptomatique était plus élevé lorsque l'âge moyen de la population étudiée était inférieur à 20 ans (60,2 %) ou entre 20 et 39 ans (49,5 %).

Ces résultats confirment que la proportion d'asymptomatique diminue avec l'âge, et qu'une proportion globale plus faible des cas symptomatiques en Afrique par rapport aux pays industrialisés s'explique par la distribution de l'âge des populations.

Létalité

La létalité est un indicateur important pour juger de la qualité de la prise en charge et de l'accès aux soins. Néanmoins, la comparaison entre les pays est difficile car le dénominateur peut inclure différents degrés de sévérité, suivant que les patients sont infectés asymptomatiques ou nécessitent une prise en charge ambulatoire ou hospitalière.

Je rapporte ici et commente les études de cohorte sur le sol africain qui concernent d'une part les enfants, et d'autre part les adultes.

Chez les enfants, une étude de cohorte rétrospective a été menée du 1er mars au 31 décembre 2020 dans 25 hôpitaux de six pays d'Afrique : République démocratique du Congo, Ghana, Kenya, Nigéria, Afrique du Sud et Ouganda (231) qui ont inclus 469 patients hospitalisés âgés de 0 à 19 ans avec une infection par le Sars-CoV-2. L'âge médian était de 5,9 ans (IQR, 1,6-11,1 ans) ; 245 patients (52,4 %) étaient des garçons et 115 (24,5 %) présentaient des comorbidités. Dix-huit enfants ont eu un diagnostic de syndrome inflammatoire multi systémique et 39 (8,3 %) sont décédés. La létalité était de 31,9 % en unité de soins intensifs et de 22,2 % parmi les enfants avec un syndrome inflammatoire multi systémique. Parmi 468 patients, 418 (89,3 %) sont sortis et 16 (3,4 %) sont restés hospitalisés. L'âge inférieur à 1 an, la présence d'une comorbidité étaient associées à des taux réduits de sortie de l'hôpital. En conclusion, la létalité des enfants hospitalisés pour Covid-19 en Afrique était élevée (environ 10%). Les auteurs proposent que les enfants < 1 an soient ciblés pour la vaccination.

Chez les adultes, une étude de cohorte rétrospective observationnelle a été réalisée au Centre Médical de Kinshasa entre le 10 mars et le 10 juillet 2020, incluant tous les patients adultes hospitalisés (≥ 18 ans) avec un résultat PCR Sars-CoV-2 positif (232). 106 patients atteints d'une maladie modérée, sévère ou critique (âge moyen $55,6 \pm 13,2$ ans, 80,2% étaient des hommes) ont été inclus dans cette étude, dont 34 (32%) sont décédés pendant leur hospitalisation.

Mortalité proportionnelle

La mortalité proportionnelle est un indicateur particulièrement intéressant dans les contextes où le dénominateur (ici, nombre de personnes infectées par le Sars-CoV-2) n'est pas connu ou mal estimé.

Une étude de surveillance des décès d'enfants en Afrique du Sud a identifié une infection par le Sars CoV-2 lors d'un échantillonnage ante-mortem et/ou post-mortem parmi 11,7 % des 171 enfants décédés, et 90 % des décès associés au Sars-CoV-2 concernaient des enfants < 1 an (233).

Dans une étude prospective systématique de surveillance post-mortem, parmi les personnes décédées de tous âges à la morgue de l'hôpital universitaire de Lusaka, en Zambie, 372 participants ont été inclus entre juin et septembre 2020 (234). Dans l'ensemble, le virus a été détecté chez 70 (19%) des personnes. L'âge moyen était de 48 ans et 70 % étaient des hommes. 73% des décès des personnes atteintes de Covid-19 sont survenus dans la communauté et aucun n'avait été testé pour le virus avant le décès. Parmi les 19 personnes décédées à l'hôpital, six (32%) ont été testées avant leur décès. Parmi les 52 personnes disposant de données sur les symptômes, 44 présentaient des symptômes typiques de la Covid-19 (toux, fièvre, essoufflement), dont seulement cinq ont été testées avant le décès. Le Sars-CoV-2 a été identifié chez sept enfants, dont un seul avait été testé avant son décès. La proportion de décès attribuables à la Covid-19 augmentait avec l'âge, mais 76 % des personnes décédées avaient moins de 60 ans. Les cinq affections sous-jacentes (comorbidités) les plus courantes chez les personnes décédées de la Covid-19 étaient la tuberculose (31 %), l'hypertension artérielle (27 %), le VIH/sida (23 %), l'abus d'alcool (17 %) et le diabète (13 %).

En conclusion, cette étude montre que la plupart des décès se sont produits dans la communauté, où la capacité des tests fait défaut. D'autre part, peu de personnes décédées dans les établissements ont été testées, bien qu'elles présentaient des symptômes typiques de la Covid-19. Cette étude montre également un taux de détection du Sars-CoV-2 parmi les décès de 8.6% (6/70), soit environ 90% des décès non détectés. Par conséquent, les cas de Covid-19 ont été sous-déclarés parce que les tests étaient rarement effectués et non parce que la Covid-19 était rare.

Surmortalité

Les décès dus à la Covid-19 sont un indicateur clé pour suivre l'évolution de la pandémie. Cependant, de nombreux pays ne disposent toujours pas de systèmes d'enregistrement et de statistiques de l'état civil capables de fournir des données exactes, complètes et actualisées sur les décès et les causes de décès. Une évaluation récente de la capacité des systèmes d'information sanitaire dans 133 pays a révélé que le pourcentage de décès enregistrés variait de 98 % dans la région européenne à seulement 10 % dans la région africaine (235).

Les pays utilisent également différents processus pour tester et signaler les décès dus à la Covid-19, ce qui rend les comparaisons difficiles. Pour surmonter ces défis, de nombreux pays se sont tournés vers la surmortalité comme mesure plus précise de l'impact réel de la pandémie. La surmortalité est une mesure plus complète de l'impact total de la pandémie sur les décès que le seul nombre de décès confirmés de Covid-19. Il capture non seulement les décès confirmés, mais également les décès dus à la Covid-19 qui n'ont pas été correctement diagnostiqués et notifiés ainsi que les décès d'autres causes qui sont attribuables aux conditions globales de la crise (236).

Deux méthodes sont classiquement utilisées pour mesurer cette surmortalité : 1) les enquêtes rétrospectives de mortalité et 2) la modélisation des données de mortalité avant et pendant la pandémie.

La méthode la plus directe, en l'absence de données de mortalité, est l'enquête de mortalité rétrospective. Cette méthode a l'avantage d'être menée en rétrospectif, et est donc très utile pour les pays d'Afrique qui ne collectent pas de données de mortalité de manière continue. En revanche, cette méthode ne peut préciser la cause du décès en dehors du caractère naturelle ou traumatique de la survenue du décès, et est sujette à de nombreux biais car il s'agit d'une enquête transversale. Voici les résultats des deux enquêtes publiées au 15 mars 2022.

Une enquête rétrospective, transversale, sur la mortalité et la séroprévalence a été menée à Omdurman, au Soudan, du 1er mars au 10 avril 2021 (237). Une méthode d'échantillonnage en grappes à deux étapes a été utilisée pour étudier le taux de mortalité pour la période pré-pandémique (1er janvier 2019 - 29 février 2020) et la période pandémique (1er mars 2020 – jour de l'enquête). Les données de 27 315 personnes (3 716 ménages) pour toute la période de rappel ont montré une augmentation de 67% du taux de mortalité entre la période pré-pandémique (0,12 décès/10 000 personnes/jour) et pandémique (0,20/10 000 personnes/jour). Notamment, une augmentation de 74% des décès a été observée chez les personnes âgées de ≥ 50 ans.

Les camps de populations déplacées de force sont considérés comme étant à risque de grandes épidémies de Covid-19. Une étude a été menée dans le camp de Dagahaley, situé dans le camp de réfugiés de Dadaab au Kenya, pour estimer la mortalité du Sars-COV-2 (206). Tous les ménages ($n = 12\,860$) ont été interrogés de manière exhaustive dans le camp sur les décès survenus de janvier 2019 à

mars 2021. Le taux de mortalité pour 10.000 personnes par jour était de 0,05 avant la pandémie et de 0,07 pendant la pandémie, ce qui représente une augmentation significative de 42 % ($p < 0,001$).

Modélisations

La modélisation la plus complète est celle de Wang et al. parue dans *The Lancet* en mars 2022 (238). Leurs estimations rapportent une surmortalité de 18,2 millions (IC à 95 % 17,1–19,6) de décès Covid-19 dans le monde fin 2021, soit trois fois supérieur au nombre officiellement déclaré.

La mortalité était de 120,3 décès pour 100 000 habitants, et le taux de surmortalité a dépassé 300 décès pour 100 000 habitants dans 21 pays. Le nombre de décès excédentaires dus à la Covid-19 était le plus élevé dans les régions d'Asie du Sud, d'Afrique du Nord, du Moyen-Orient et d'Europe de l'Est.

Au niveau des pays, le plus haut nombre de décès excédentaires cumulés dus à la Covid-19 a été estimé en Inde (4,07 millions), aux États-Unis (1,13 millions), en Russie (1,07 millions), au Mexique (798 000), au Brésil (792 000), en Indonésie (736 000) et au Pakistan (664 000). Parmi ceux-ci, le taux de surmortalité était le plus élevé en Russie (375 pour 100 000), suivi par le Mexique (325 pour 100 000), et similaire au Brésil (187 pour 100 000) et aux États-Unis (179 pour 100 000).

De faibles taux de surmortalité ont été estimés à travers l'Afrique sub-Saharienne, à l'exception notable de quatre nations du sud de l'Afrique sub-Saharienne : Eswatini (635 pour 100 000), Lesotho (563 pour 100 000), Botswana (400 pour 100 000), et Namibie (396 pour 100 000). Néanmoins, dans l'ensemble de l'Afrique sub-Saharienne, les auteurs estiment une surmortalité de 2 130 000 décès et un taux de mortalité à 101,6. L'Afrique sub-Saharienne n'est donc pas la région la plus endeuillée par la Covid-19, mais compte les plus hauts ratios de mortalité estimées sur la mortalité rapportée, soit 15 en moyenne, mais environ 50 en Afrique centrale et environ 36 en Afrique de l'Ouest et Australe.

Pour les pays d'Afrique, les données de mortalité avant 2020 étaient disponibles d'après les rapports du « *Global Burden of Diseases* » 2019 (239). Néanmoins, les données de mortalité pour la période 2020-21 n'étant pas disponibles pour la plupart des pays d'Afrique, les auteurs ont eu recours à la modélisation à partir des données en Afrique du Sud et des covariables liées au Sars-CoV-2 disponibles dans chaque pays. Ces chiffres sont plus sujet à caution que pour les pays disposant de données de mortalité pour ces deux années.

Seul l'Afrique du Sud possède une surveillance de la mortalité (240). Le système de surveillance rapide hebdomadaire de la mortalité enregistre les décès par âge et par sexe, si les décès sont dus à des causes naturelles ou non, et les bureaux dans lesquels les décès ont été enregistrés, tant au niveau national qu'infranational. Ce système a pu fournir des estimations en temps quasi réel du nombre de décès qui a été mis en contraste avec le nombre qui pourrait être prédit à partir de données historiques. En plus de suggérer une approche pour estimer l'exhaustivité de la déclaration au niveau infranational, l'application

produit des estimations du nombre de décès supérieurs à ceux attendus en l'absence de l'épidémie de Sars-CoV-2 qui sont fortement corrélés avec le nombre confirmé des décès dus à la Covid-19 au fil du temps, mais à un niveau 2,5 à trois fois supérieur au nombre officiel de décès dus à la Covid-19 (241). Cette estimation est comparable au 3,31 de Wang et al. (238). Pour répartir plus précisément les décès excédentaires observés entre les décès de Covid-19, liés à la Covid-19 et collatéraux, et les décès non Covid-19 évités par des interventions, des informations en temps réel sur les causes de décès sont nécessaires. Les auteurs suggèrent que la transition de la CIM-10 à la CIM-11 soit l'occasion de passer d'un système papier à une saisie électronique des informations médicales sur la cause du décès.

En Ethiopie, les données de mortalité de tous les cimetières d'Addis-Abeba depuis 2015 ont été analysées pour déterminer si la mortalité des adultes pendant la pandémie (de janvier 2020 à septembre 2020) était différente de la mortalité attendue pour cette période (242). L'analyse a été stratifiée par sexe et par âge. De plus, des données sur les symptômes de la Covid-19 ont été recueillies à l'aide de l'outil de surveillance rapide de la mortalité Covid-19 pour estimer la probabilité de décès lié à la Covid-19 au cours du troisième trimestre de 2020. Le nombre de décès (3.747) au cours du troisième trimestre de 2020 était supérieur à la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % pour les décès attendus pour cette période, qui était de 2 893 — soit environ 30 % de surmortalité. La surmortalité statistiquement significative ($p < 0,1$) était plus élevée chez les hommes et les groupes d'âge plus âgés. Parmi toutes les personnes décédées au troisième trimestre de 2020, le nombre probable de décès liés à la Covid-19 était de 699, soit 21,5% des décès totaux. Cette estimation est comparable au 10% de surmortalité rapporté par Wang et al. sur l'Ethiopie en 2020-21 (238).

En Somalie, des auteurs ont utilisé la télédétection et l'analyse géo-spatiale pour quantifier le nombre d'enterrements de janvier 2017 à septembre 2020 à Mogadiscio (243). Ils ont estimé le nombre de tombes à l'aide des données de superficie. Une interpolation simple et un modèle de croissance mixte additif généralisé ont été utilisés pour prédire les taux d'inhumation réels et contrefactuels par cimetière et à travers Mogadiscio pendant la période la plus probable de surmortalité due à la Covid-19 et pour calculer les inhumations excédentaires. Les taux d'inhumation ont augmenté pendant la pandémie, atteignant en moyenne 1,5 fois et culminant à une augmentation de 2,2 fois par rapport aux niveaux pré-pandémiques. Lorsqu'ils sont mis à l'échelle selon une fourchette plausible de taux de mortalité bruts de base, le nombre de décès supplémentaires entre janvier et septembre 2020 était de 3 200 à 11 800.

3.4.3 Conclusion

Le Sars-CoV-2 s'est largement répandu en Afrique, avec une augmentation des taux de séroprévalence estimés à environ 20% à chaque vague successive. Compte tenu des faiblesses des systèmes de surveillance, de la faible capacité des tests et du manque d'accès aux soins, seulement 1% des cas ont pu être détectés par les systèmes de surveillance. Les enquêtes de séroprévalence sont un outil précieux pour évaluer *a posteriori* la transmission et la capacité des systèmes de surveillance à détecter des cas. Elles offrent également des informations importantes pour orienter les mesures de lutte, en particulier sur l'effort à fournir en matière de vaccination. L'évaluation du ratio de reproduction est une mesure importante pour suivre la transmission en temps réel d'une épidémie. Sa mesure s'est largement imposée durant les deux premières années de la pandémie à Covid-19. Néanmoins, sa mesure nécessite encore des progrès pour être la plus locale possible.

Malgré sa population plus jeune, la surmortalité en Afrique a été conséquente, et largement sous-estimée, avec un ratio moyen de 15 fois supérieur à la mortalité déclarée, et 20-30% supérieure aux années précédentes. Il est urgent de renforcer les systèmes d'enregistrement des décès dans le monde, et particulièrement en Afrique. Ils sont cruciaux pour développer les stratégies de santé mondiale, et nécessaires pour améliorer la surveillance des maladies émergentes. De plus, des recherches supplémentaires sont justifiées pour aider à distinguer la proportion de surmortalité qui a été directement causée par l'infection par le Sars-CoV-2 et les changements dans les causes de décès comme conséquence indirecte de la pandémie. Des systèmes peu coûteux pour obtenir et déclarer la cause du décès sont possibles (244). S'ils sont largement mis en œuvre, ces systèmes pourraient identifier les priorités en matière de contrôle des maladies, aider à détecter les épidémies émergentes et permettre l'évaluation des programmes de contrôle des maladies.

4 Mesures de contrôle d'une épidémie

4.1 Problématique

Il existe globalement deux stratégies face à une nouvelle menace biologique : l'endiguement (*containment* en anglais) et la stratégie d'atténuation (*mitigation* en anglais). Choisir entre ces deux options pour la gestion d'une épidémie est extrêmement difficile, chacune ayant des intérêts mais aussi des inconvénients majeurs.

La stratégie d'endiguement consiste à stopper la transmission d'un agent infectieux. Elle peut fonctionner si l'on met en place des mesures de contrôle dès que le virus est détecté et si l'on a un bon système de surveillance pour détecter les personnes infectées. Elle est moins efficace quand les symptômes ne sont pas liés à la capacité de contaminer, comme c'est le cas pour le SARS-CoV-2. Par ailleurs, elle mobilise des ressources importantes - financières et humaines -, ce qui empêche son application à grande échelle ; cette stratégie est gérable avec quelques centaines, voire quelques milliers de cas, mais au-delà, les autorités sanitaires ne peuvent plus suivre. Cette stratégie a notamment été suivie par la Chine, la Nouvelle-Zélande et Singapour durant la pandémie à Covid-19.

La stratégie d'atténuation vise à ralentir l'épidémie et réduire son impact négatif au maximum. S'il n'y a pas de vaccin ou d'outils pharmaceutiques – ce qui était le cas pour le Sars-CoV-2 au début - il faut alors diminuer les contacts humains au maximum, avec des mesures d'hygiène, ou encore en imposant le télétravail et en fermant des écoles. Si la stratégie d'atténuation permet d'espérer obtenir une immunité collective de la population, prévenant ainsi une seconde vague de contamination en cas de retour du pathogène, elle ne permet pas de protéger complètement les populations à risque de formes graves. Le risque que les systèmes de santé se retrouvent engorgés et que le nombre de morts causés par l'épidémie soit extrêmement élevé est donc important.

Une fois l'épidémie détectée, les mesures de contrôle doivent démarrer rapidement. Générales en début d'épidémie, elles deviendront plus spécifiques au fur et à mesure des résultats de l'investigation. Mais il faut toujours garder à l'esprit qu'il ne faut jamais différer les mesures de lutte évidentes parce que des investigations sont en cours. Les stratégies de lutte contre les maladies infectieuses en santé publique, que ce soit dans les pays à ressources limitées ou dans les pays moins contraints, incluent des mesures de contrôle vers l'agent, les modes de transmission ou l'hôte.

Après avoir rappelé les principes du contrôle d'un épisode épidémique, j'exposerai mon expérience personnelle sur l'efficacité du contact tracing au cours de l'épidémie de fièvre Ebola au Libéria avant d'analyser l'utilisation récente de ce type de mesure dans le cadre de la lutte contre la pandémie de Covid-19.

4.2 Principes

Décider de contrôler une épidémie, c'est vouloir agir de plusieurs façons complémentaires mais toutes indispensables : (1) coordonner la réponse ; (2) rechercher des cas et des contacts (3) organiser la prise en charge clinique des cas en ambulatoire et pour d'éventuelles hospitalisations ; (4) prendre des mesures prophylactiques (prévention primaire et secondaire) pour les populations les plus à risque ; (5) prendre des mesures visant à rompre les chaînes de transmission ; (6) prendre des mesures visant la réduction ou l'élimination des agents infectieux à leurs sources et réservoirs ; (7) communiquer avec les autorités et la population. Je développe ici toutes ces dimensions pratiques avant de rappeler les principes de leur évaluation.

4.2.1 Coordonner la réponse

La coordination de la réponse comprend généralement 1) l'activation d'un mécanisme institutionnel de coordination pour l'ensemble des activités de lutte et 2) la mobilisation des équipes d'intervention rapide.

Mécanisme institutionnel de coordination

Depuis la révision du RSI en 2005, l'OMS a recommandé à tous les pays la mise en place de Centre(s) d'Opération d'Urgence (COU). Une fois l'épidémie confirmée, il est alors nécessaire d'activer le COU qui sera en charge de la coordination globale de la réponse (au niveau national, régional ou de district en fonction de l'ampleur et de la sévérité de l'épidémie). Les COU sont censés utiliser un cadre organisationnel commun à tous les niveaux de responsabilité de la gestion des urgences ; c'est le système de gestion des incidents (Incident Management System, IMS). L'IMS définit les responsabilités dans les domaines du commandement, des opérations, de la planification, de la logistique, des finances, de l'administration, de la politique et de la communication.

Mobiliser l'Équipe d'Intervention Rapide

L'EIR est une équipe technique multidisciplinaire (clinicien, biologiste, épidémiologiste, logisticien...) prête à être mobilisée et déployée rapidement en cas d'urgence afin d'investiguer et de contrôler l'épidémie. Idéalement, ces équipes devraient être créées à tous les niveaux (national, régional et du district). Chaque membre de l'équipe a un rôle défini en fonction de sa spécialité. Il ne faut pas retarder une investigation parce qu'une équipe n'est pas complète. L'équipe disposera de formulaires de collecte de données, du matériel pour le prélèvement d'échantillons, d'une logistique pour ses déplacements et d'un plan de communication.

4.2.2 Rechercher des cas et des contacts

La recherche des cas est classiquement présentée dans les premières étapes de l'investigation, avant le calcul des paramètres épidémiologiques. Mais c'est aussi une mesure de lutte en elle-même car la recherche de cas et de contacts permet de proposer un traitement plus précoce aux malades et d'éviter la propagation de la maladie dans la communauté. Aussi, elle contribue fortement à l'évaluation des mesures de contrôle. Pour l'articuler avec l'ensemble de mon travail, j'ai donc choisi d'en parler ici.

Il convient d'abord de définir les cas à partir d'éléments cliniques et biologiques. Les trois définitions de cas généralement proposées, du plus sensible au plus spécifique, sont présentées dans l'**encadré 9**.

Encadré 9 : Définitions de cas

- **Cas possible** : Caractérisation syndromique d'une personne suspectée d'avoir la maladie mais sans évidences fortes ou confirmation de laboratoire. Cette définition est la plus sensible, donc susceptible de générer le moins de faux négatifs. Cette définition a également l'avantage de couvrir potentiellement des événements inconnus, comme l'émergence de nouvelles maladies. C'est donc celle qui est utilisée dans les systèmes de surveillance syndromique dans les centres de santé et à base communautaire, et donc la plus adaptée pour détecter des signaux d'alerte.
- **Cas probable** : Cas possible pour qui il y a des circonstances fortes d'infection. On parle de lien épidémiologique comme par exemple un contact avec un cas confirmé. Elle est particulièrement utilisée dans le contrôle d'une épidémie
- **Cas confirmé** : Personne pour qui il existe des évidences cliniques et/ou biologiques de l'infection. Cette définition est la plus spécifique, et donc susceptible de générer le moins de faux positifs. Elle est en fait utilisée dans la surveillance basée sur les laboratoires d'analyses biologiques et pour confirmer tout événement.

Les notifications initiales de cas viennent en général de centre(s) de santé ; il est donc ensuite nécessaire de conduire une **recherche active** des cas supplémentaires dans les centres de santé, la communauté, via les laboratoires ou les certificats de décès par exemple. Il s'agira de rendre visite et de parler aux personnes malades (au centre de santé et/ou dans la communauté) et de s'assurer que les symptômes correspondent à ceux du pathogène suspecté, de recueillir des échantillons (uniquement chez les patients dont les symptômes correspondent à ceux de la définition de cas) et d'examiner les résultats de laboratoire pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Les données sont collectées pour chaque cas et incluent les informations minimales pour une investigation rapide (âge, sexe, date de début de la maladie, type d'établissement de santé, localité, signes et symptômes, statut vaccinal (si approprié), et

évolution de la maladie). Cette base de données constitue une liste linéaire des cas désormais établie sur un support informatisé.

Pour les pathogènes contagieux (avec une transmission de personne à personne), il peut être envisagé de faire un suivi rapproché des personnes à risque, c'est-à-dire les contacts directs des cas possibles/confirmés, pour détecter les premiers symptômes (ex. fièvre), et proposer ainsi une prise en charge et un isolement précoce tout en limitant la diffusion de la maladie dans l'entourage. On appelle ce type de recherche de cas, le *contact tracing*. J'aborderai ce point en particulier dans mon travail sur « *les performances du contact tracing au Libéria durant l'épidémie d'Ebola en 2014-2015* » ci-dessous.

4.2.3 Traiter les malades

Les professionnels de santé sont chargés de la prise en charge des patients. Pour certains pathogènes (ex. choléra, méningite, peste, Ebola), il sera nécessaire d'aménager un lieu dédié avec possibilité d'isoler les patients, et de former du personnel supplémentaire à travailler dans ce type d'environnement contraignant. Pour d'autres (ex. maladie du sommeil), il sera nécessaire de recourir à des médicaments non disponibles en temps normal. L'EIR doit estimer les besoins et obtenir les fournitures rapidement. Tout en veillant au respect des mesures d'hygiène et de contrôle de l'infection en milieu de soin (hygiène des mains, stérilisation de l'équipement, EPI, gestion des déchets...), l'organisation rapide des services cliniques est essentielle si l'on veut espérer un impact global de l'épidémie dans des délais appropriés. C'est exactement la décision qu'avaient prise les autorités chinoises au tout début de la pandémie à Covid-19 à Wuhan en construisant et en équipant en quelques jours plusieurs hôpitaux de campagne. Même si cela a pu sembler disproportionné, l'expérience a montré l'utilité de la prise précoce de ces mesures relatives aux soins. Les mêmes causes produisant les mêmes effets, la France a bien été obligée de recourir aux hôpitaux de campagne et autres dispositifs exceptionnels de soins dans les semaines et mois qui ont suivi.

L'expérimentation d'approches thérapeutiques est souvent envisagée au cours d'épidémies où aucun traitement efficace n'existe. Il peut s'agir d'essayer dans un premier temps de repositionner des médicaments existants mais sur de nouvelles indications ou d'essayer de nouvelles armes thérapeutiques. L'OMS a développé un cadre éthique intitulé « *Monitored Emergency Use of Unregistered Interventions* ». Les plans d'essais pendant les phases d'intervention d'urgence sont souvent critiqués et de nouvelles stratégies de randomisation ont par exemple été développées pour ces contextes (245).

D'excellents soins cliniques de base sont difficiles à fournir dans les épidémies sévères comme les épidémies de fièvre hémorragique virale en Afrique mais restent indispensables pour réduire la mortalité en plus de toute intervention spécifique. La conception et la mise en place de centres d'isolement adaptés, avec par exemple des systèmes de monitoring clinique et des analyseurs de

biochimie portables ont changé le pronostic dans pas mal de ces situations, y compris dans les hôpitaux de campagne au cours de l'épidémie à Sars-CoV-2 en France.

4.2.4 Protéger la population susceptible

Les mesures de contrôle des maladies infectieuses dirigées contre l'hôte sont conçues en fonction de l'état immunitaire de l'hôte et de sa probabilité d'exposition à certains agents infectieux. Les interventions comprennent généralement :

La **vaccination** : campagnes de vaccination de masse (ex. fièvre jaune, méningite) ou ciblées (ex. : rougeole). On parle aussi ici de prévention primaire visant à réduire l'incidence de l'infection ou de certaines de ses formes. Des épidémies de maladies évitables par la vaccination se produisent encore en raison d'un manque de couverture des vaccins infantiles courants. Pour la plupart des épidémies (peste, Zika, MERS-CoV, monkeypox, fièvre de la vallée du Rift) les vaccins à usage humain ne sont disponibles que dans le cadre d'essais ou de manière encore limitée. La mise au point du vaccin Ebola a fait bouger les lignes scientifiques et méthodologiques : on a ainsi vu se développer une nouvelle conception d'essai impliquant la vaccination avec un vaccin recombinant contre le virus de la stomatite vésiculeuse administré aux contacts des cas, approche qui a démontré une efficacité élevée en Guinée en 2015, permettant le déploiement de ce vaccin en RDC en 2018 (246). La nécessité de développer rapidement des vaccins susceptibles de répondre aux nouveaux problèmes épidémiques a conduit à la formation en 2017 de la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)*, un partenariat public-privé qui a financé le développement de vaccins contre les virus du MERS, de Lassa et Nipah, et se retrouve renforcé dans le contexte actuel de la pandémie.

La **chimio prophylaxie** : la prophylaxie des contacts des cas avec un antibiotique (ex. : peste pulmonaire, coqueluche, diphtérie, méningite à méningocoques), ou par immunoglobulines (ex. : rage, Ebola) pour renforcer l'immunité spécifique contre les micro-organismes. On parle ici de mesures de post-exposition et donc de prévention secondaire.

Les **barrières mécaniques** : Les interventions constituant des barrières autour de l'hôte incluent la fourniture d'équipements de protection individuelle (EPI), le traitement et la couverture des lésions cutanées.

4.2.5 Interrompre la chaîne de transmission

Les mesures de contrôle des maladies infectieuses visant à interrompre la transmission sont conçues en fonction du mode de transmission de l'agent. Cela inclut :

La transmission **de personne à personne** (directe ou indirecte) d'un agent comme le virus *Ebola* peut être réduite par la distanciation physique : quarantaine des contacts et isolement immédiat des personnes infectées ; par des mesures plus collective de distanciation sociale allant du plus large (confinement, suspension temporaire des voyages aériens, fermeture des frontières, fermeture des lieux de rassemblement, des écoles) au plus ciblé sur une zone à risque (cordon sanitaire).

La transmission **sexuelle** d'un agent comme *Neisseria gonorrhoeae*, par exemple, peut être réduite en utilisant des préservatifs comme méthode barrière de contrôle.

La transmission **vectorielle** d'un agent comme *Plasmodium falciparum* peut être réduite en utilisant un insecticide à effet rémanent contre les moustiques anophèles comme méthode de lutte chimique contre les vecteurs du paludisme. Des mesures de lutte innovantes contre les virus ont également été développées. Zika, fièvre jaune et la dengue sont transmises par des moustiques piqueurs diurnes, ce qui signifie que les stratégies de lutte contre le paludisme telles que les moustiquaires sont moins efficaces. La libération de moustiques infectés par la bactérie Gram-négative *Wolbachia* ou modifié génétiquement a par contre considérablement réduit la taille de la population de vecteurs et donc la transmission, pour l'instant dans des contextes expérimentaux (247,248).

La transmission par **voie aérienne** (gouttelettes, aérosols) d'un agent comme *Mycobacterium tuberculosis* à partir de patients atteints de tuberculose pulmonaire à expectorations positives et hospitalisés peut être réduite par l'utilisation d'une ventilation spéciale dans la chambre du patient comme méthode environnementale de contrôle de la tuberculose. L'utilisation de masques est également recommandée pour des agents tels que le Sars-CoV-2 ou les virus *Influenzae*.

La transmission **oro-fécale** d'un agent comme *Escherichia Coli* ou le *Rotavirus* peut être réduite en faisant la promotion de l'hygiène des mains.

Si la transmission est **hydrique**, comme pour le choléra, on procédera à la chloration de l'eau par des pastilles ou à la distribution d'eau potable, voire des aspects d'aménagement, comme par exemple d'adduction d'eau et l'évacuation des eaux usées, en fonction des contextes.

Il faut reconnaître que certains agents infectieux peuvent avoir plus d'un mode de transmission. Le poliovirus, par exemple, peut se propager par transmission directe par voie féco-orale et par propagation pharyngée (personne à personne), ou par transmission indirecte par des aliments ou d'autres matières contaminés. Les mesures de contrôle chercheront dans ce cas à cibler tous les modes de transmission et seront forcément combinées.

4.2.6 Contrôler le réservoir de germes et tarir la source d'infection

Il est important de connaître le réservoir de l'agents pathogènes et ainsi d'identifier la source de l'infection, car cela peut offrir de sérieuses opportunités de contrôle.

Si le réservoir est strictement **humain**, comme par exemple la variole, il a été possible de l'éradiquer, en partie parce que les humains en étaient le principal réservoir. En immunisant la majorité de la population réservoir, en maintenant rigoureusement isolés les patients infectieux et en immunisant les contacts, le virus de la variole ne pouvait plus survivre dans la nature. C'est l'une des grandes réussites de la santé publique du XX^{ème} siècle. Des tentatives similaires sont en cours pour faire de même avec la poliomyélite et la dracunculose (vers de Guinée), mais l'éradication est sans cesse repoussée, avant tout pour des raisons logistiques d'intervention dans des pays et des zones politiquement instables et parfois hostiles aux interventions de santé publique. Rechercher un patient atteint de tuberculose infectieuse afin de traiter l'infection est une approche ciblée permettant de contrôler localement une bouffée épidémique.

Si le réservoir est **animal**, les mesures peuvent inclure par exemple le contrôle/l'extermination des rongeurs en cas de leptospirose ou de peste, ou l'abattage des troupeaux de volailles en cas de grippe aviaire.

Si le réservoir est **alimentaire**, les mesures de contrôle doivent être ciblées sur la source spécifique. Par exemple des olives contaminées par le botulisme (249) ou des graines germées contaminées par *Escherichia Coli* sérotype O104:H4 dont l'origine a été tracée jusqu'en Egypte (80), ont dû être retirées du marché une fois la source confirmée. Ce type de décision n'est pas sans poser de difficultés pratiques quand les circuits de distribution sont de plus en plus internationaux et que la traçabilité est difficile.

4.2.7 Communiquer

Avec les autorités sanitaires

L'EIR doit rédiger un rapport sur l'épidémie qui résumera toutes les étapes de l'investigation jusqu'aux principaux résultats ainsi que les recommandations adoptées pour la prise de mesures de contrôle. Cela permet également de documenter l'événement à des fins juridiques et pédagogiques, toute investigation étant en soi un nouveau « cas ».

Le COU maintient un contact régulier entre les niveaux de la pyramide sanitaire par des comptes rendus (cas, décès, nombre de malades hospitalisés, nombre de malades guéris, zones touchées, etc.) jusqu'à la fin de l'épidémie, et rédige des bulletins épidémiques (appelés « *SitReps* » pour *Situation Report*) quotidiens ou hebdomadaires, comprenant les indicateurs épidémiologiques de suivi de l'épidémie, les mesures de contrôle en cours, et une évaluation de la situation en terme de risque pour la population.

Avec la population affectée

Quelle que soit l'urgence de prendre des mesures de contrôle, il est nécessaire de les expliquer à la population affectée. La participation et l'acceptabilité de la population aux mesures, telle que la venue systématique au centre de santé, la vaccination, ou l'amélioration des conditions d'hygiène, sont essentielles pour parvenir à contrôler une épidémie.

Les interventions de mobilisation sociale ciblent les communautés affectées et privilégient des approches participatives. Les campagnes d'information accroissent la prise de conscience et informent la population quant aux mesures à prendre pour protéger les individus, familles et communautés.

4.2.8 Évaluer la réponse

L'objectif de l'évaluation des mesures de contrôle est de disposer d'informations pertinentes sur le degré d'atteinte des objectifs pendant et après la fin de l'épidémie. Il se fait en partie grâce au renforcement de la surveillance.

Critères de suivi

Les indicateurs de suivi sont souvent les mêmes que ceux de l'investigation, et incluent le nombre de cas non compliqués et de cas graves, la morbidité proportionnelle (en %), le taux de positivité des tests, la létalité dans la structure hospitalière, la mortalité spécifique, ainsi que le taux d'attaque.

Critères de l'évaluation

Divers aspects de l'intervention peuvent faire l'objet d'une évaluation, à l'aide d'indicateurs spécifiques permettant d'évaluer la qualité de la riposte à une épidémie. A titre d'exemple, quelques indicateurs de l'offre, de l'accès et de la performance généralement utilisés sont présentés dans l'**encadré 10**.

Encadré 10 : Indicateurs de l'offre, d'accès et de performance pour évaluer les mesures de contrôle

• Indicateurs de l'offre

- Nombre de ruptures de stocks : il ne devrait pas y avoir de ruptures de stocks pendant la période de délivrance de l'intervention
- Le diagnostic, la prise en charge et le traitement de tous les cas sont gratuits.

• Indicateurs d'accès

- % de patients ayant accès aux soins de santé dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes (cliniques fixes ou mobiles)
- % de transferts recommandés (par exemple : paludisme sévère, autres pathologies)

• Indicateurs de performance

- Létalité globale dans la zone (ex. rougeole ou choléra <3%)
- Durée entre alerte et lancement de la prise en charge (ex. < 14 j.)
- Létalité intra-hospitalière spécifique (ex. rougeole <5%)
- Enquête de couverture post-vaccinale (ex. rougeole >95%)
- Respect du protocole de prise en charge (95-100%) : % de patients atteints (cas simples et graves), diagnostiqués et traités conformément au protocole. Pour les besoins de l'évaluation, l'accent pourra être mis sur un aspect particulier des soins, par exemple les critères d'admission pour les cas graves, le respect du traitement, la liste de vérification des TDR, etc.
- Les huit attributs d'un système de surveillance (Cf. chapitre 2.2.5) peuvent être utilisés pour évaluer les performances du système de surveillance actif mis en place

Critères de sortie

Déclarer la fin d'une épidémie est une étape programmatique essentielle de la riposte. Le moment choisi pour déclarer la fin d'une épidémie peut avoir des conséquences importantes sur la santé publique mais aussi sur l'économie. Les déclarations précoces ou prématurées peuvent annuler les avantages des mesures de contrôle antérieures (par exemple, les quarantaines ou le confinement), laissant une population exposée à un risque élevé de résurgence de la maladie infectieuse.

Comme pour l'affirmation de l'épisode épidémique, le « *retour à la situation normale* » sera dépendant d'un seuil défini en fonction de la zone et du pathogène. Si le pathogène n'était pas initialement présent, le retour à la normale implique de ne plus avoir du tout de cas. Selon les directives de l'OMS, le temps d'attente le plus courant est le double de la période d'incubation maximale de la maladie (ex. 42 jours pour le virus Ebola (250) et 30 jours pour le MERS-CoV).

S'il s'agit d'un pathogène endémique, la pratique est plutôt d'utiliser le seuil d'alerte (251) ou de l'incidence connue avant l'épidémie (252). En l'absence de données fiables de référence sur la situation avant l'épidémie, ou pour un pathogène émergent devenant endémique, la pratique est plutôt de suivre l'avis d'experts qui proposeront l'observation d'une diminution des indicateurs de suivi sur une certaine période (253).

Pour illustrer ce chapitre sur les mesures de contrôle d'une épidémie, je présenterai ici un travail sur le contact tracing mené au Libéria lors de l'épidémie d'Ebola en 2014-2015. J'étais alors référent des projets de recherche au sein d'Action Contre la Faim, qui avait pris la responsabilité de cette activité à Monrovia, épiscentre de l'épidémie dans ce pays d'Afrique de l'Ouest.

4.3 Performances du contact tracing au Libéria durant l'épidémie d'Ebola en 2014-2015

4.3.1 Contexte

En mars 2014, le Libéria a détecté ses premiers cas de maladie à virus Ebola (MVE) à Lofa, un district limitrophe de la Guinée et de la Sierra Leone (254). Le ministère libérien de la Santé (MOH) a créé un groupe de travail national et a rapidement initié les mesures de lutte, dont le contact tracing (254). Au fur et à mesure que l'épidémie s'étendait, le groupe de travail s'est transformé pour avoir un système opérationnel de gestion des incidents (IMS), qui supervisait le contact tracing dans les 15 districts avec le soutien de partenaires internationaux, notamment l'OMS, les CDC et Action Contre la Faim (255–257). La transmission continue et généralisée s'est poursuivie jusqu'en février 2015 (258), et 42 jours après le dernier cas confirmé avec deux échantillons négatifs en mars 2015 (259), le Libéria était déclaré indemne d'Ebola le 9 mai 2015, marquant la fin de l'épidémie (260).

Le contact tracing se décompose en trois étapes principales : identifier, rechercher et suivre les personnes qui ont été exposées à des personnes infectées, dans le but de diagnostiquer et de traiter les nouveaux cas et de prévenir la propagation de l'infection. Cette approche a été utilisée depuis longtemps pour contrôler la transmission des maladies infectieuses, notamment la variole, la tuberculose, le VIH et la syphilis (261–264). Bien que le contact tracing ait été utilisé lors d'épidémies antérieures de maladie à fièvre hémorragique, ces épidémies étaient de faible ampleur (265,266). Le contact tracing est plus efficace pour les maladies avec une faible incidence, une transmissibilité limitée (267,268), des réseaux serrés et une période d'incubation assez longue pour permettre l'intervention. À l'inverse, l'efficacité et les niveaux optimaux d'investissement pour le contact tracing, en particulier pour les maladies émergentes et pour les épidémies aiguës, font toujours l'objet de recherches et de débats (267–270).

L'épidémie de MVE de 2014 a été la plus grande épidémie de MVE de l'histoire et la première épidémie connue de MVE en Afrique de l'Ouest (271). L'ampleur des efforts de contrôle, dont le contact tracing, a été sans précédent, en particulier dans les zones rurales et urbaines surpeuplées, ce qui a pesé sur les capacités de surveillance existantes et a exigé un engagement et une coopération très conséquents de la part du gouvernement, des communautés affectées elles-mêmes et des partenaires internationaux. De plus, les stratégies et la mise en œuvre du contact tracing au Libéria ont évolué, entre la période de mise en place des premières opérations et celle de la mise à l'échelle pour répondre aux phases changeantes de l'épidémie. Ces particularités justifient la nécessité d'examiner plus en avant les conditions d'application du contact tracing. Ici, nous décrivons la portée et les caractéristiques du contact tracing au Libéria au cours de l'épidémie de MVE de 2014-2015 et explorons ses performances afin d'éclairer les futures stratégies de contact tracing à grande échelle.

4.3.2 Méthode

Conception et mise en place de l'étude

Nous avons effectué une analyse descriptive rétrospective des formulaires de collecte de données pour le contact tracing qui a été mené dans six des 15 districts du Libéria entre juin 2014 et juillet 2015. Les six districts se composaient à la fois de zones rurales et urbaines et représentaient 72 % de la population du Libéria (272). Trois des districts (Lofa, Bong et Nimba) sont à la frontière avec la Côte d'Ivoire, la Guinée ou la Sierra Leone, tandis que les trois autres (Montserrado, Margibi et Sinoe) s'étendent des zones centrales jusqu'à la côte. De plus, les sources formelles et informelles d'informations concernant les structures organisationnelles et la mise en œuvre du contact tracing au sein de ces districts ont été examinés pour fournir un contexte à l'analyse des données.

Définition des contacts

Un contact était défini comme une personne qui avait été exposée directement ou indirectement à tout cas confirmé, probable ou suspect de MVE, ou aux fluides corporels d'un cas, au cours des 21 derniers jours (273). Cette définition incluait également toute personne, non cas, sortie d'un Centre de Traitement Ebola (ETC en anglais), en raison de leur exposition potentielle au virus pendant leur séjour dans l'ETC.

Procédures de contact tracing

Les directives et formulaires nationaux de contact tracing, ont été initialement adaptés à partir des documents de l'OMS et des CDC ; ils ont été révisés durant les derniers mois de l'épidémie. L'ensemble a été utilisé comme base pour la mise en œuvre des trois étapes du contact tracing : l'identification, la

recherche et le suivi des contacts. Une fois qu'un cas a été détecté, l'identification et la liste des contacts ont été effectuées en interrogeant le cas et/ou les membres de sa famille pour dresser une liste initiale de personnes potentiellement exposées. Ce processus a été mené le plus souvent par des équipes d'investigation des cas, qui faisaient ensuite appel aux équipes de contact tracing pour la recherche et le suivi des contacts. L'un des six types d'exposition suivants étaient renseignés : (1) dormir ou manger dans le même foyer ; (2) contact physique direct avec le corps ; (3) toucher les fluides corporels ; (4) manipuler des vêtements ou d'autres objets ; (5) l'allaitement maternel ; et (6) assister aux funérailles d'un cas.

Des traceurs de contacts, choisis au sein de la communauté, ont localisé les contacts répertoriés et identifié tous les contacts supplémentaires manqués lors de l'enquête initiale. Les traceurs de contact ont transféré les informations recueillies par les équipes d'investigation des cas sur des formulaires papier. Cela comprenait le nom, l'âge, l'emplacement et l'identifiant unique du cas pour lequel les contacts ont été répertoriés, c'est-à-dire le « cas source ».

Pendant la surveillance des contacts, les traceurs de contacts devaient visiter les contacts deux fois par jour (matin et après-midi) durant les 21 jours post-exposition afin d'identifier et d'enregistrer si le contact présentait des symptômes de la MVE. Cela a été déterminé initialement par des auto-évaluations et des observations physiques ; des lectures de température par thermomètre frontal ont été ajoutées pour une surveillance plus objective dans un deuxième temps. Neuf symptômes ont été spécifiquement surveillés : douleurs articulaires, fièvre ($> 38^{\circ}\text{C}$), fatigue, nausées, diarrhée, maux de tête, maux de gorge, yeux rouges et saignement des muqueuses.

Analyse des données

Les formulaires papier du contact tracing ont été demandés à tous les services de santé du district et six districts sur 15 ont répondu. Les données ont été saisies dans une base de données et analysées à l'aide de Microsoft Access® et Epi Info®. Chaque formulaire était considéré comme un enregistrement de contact et une unité d'analyse unique, même s'il était possible que les contacts individuels soient surveillés plus d'une fois s'ils étaient réexposés. Les cas sources ont été identifiés à l'aide d'identifiants de cas uniques, du nom, de l'âge et du district. Pour évaluer la couverture du contact tracing, c'est-à-dire le pourcentage de cas pour lesquels les contacts ont été suivis, nous avons calculé le rapport entre les cas sources dans la base de données et le nombre total de cas suspects, probables et confirmés de MVE dans les bulletins épidémiologiques du ministère de la Santé pour les mêmes districts en utilisant les dates les plus proches (108-111). Le nombre moyen de contacts par cas source a été présenté sous forme de ratio contact/cas.

Nous avons analysé les dossiers par région et par district. Le caractère urbain/rural a été assigné à chaque district ; les districts qui comportaient le siège administratif de la région ou dont la population

excédait 5 000 personnes ont été classés comme urbains (272). Deux districts, un dans la région de Nimba et l'autre dans celle de Montserrado ont été divisés en sous-districts urbains et ruraux. Les médianes et les écarts interquartile (EI) ont été calculées pour le nombre de type d'exposition par contact et le nombre de symptôme par contact.

Nous avons divisé la période en quatre phases en fonction des tendances épidémiques observées au Libéria (257), par semaine épidémiologique (SE). La phase 1 était celle de l'augmentation initiale des cas, de juin à mi-août 2014 (SE 22-33) ; la phase 2 était celle du pic, de mi-août à mi-novembre 2014 (SE 34-46) ; la phase 3 correspondait au recul de l'épidémie, de mi-novembre 2014 à février 2015 (SE 47-9) ; et la phase 4 était celle des clusters sporadiques, de mars à juillet 2015 (SE 10-31). La première date de suivi des contacts ou la dernière date d'exposition a été utilisée pour classer les enregistrements par phase. Les médianes et EI de la rapidité du système, déterminée par la différence entre la dernière date d'exposition et la première date de suivi, ont été calculées et stratifiées par phases urbaines et rurales.

Chaque enregistrement s'est vu attribuer l'une des sept issues du suivi, qu'elle soit désignée sur le formulaire ou bien imputée à l'aide d'informations supplémentaires : (1) « terminé » pour une période de surveillance de 21 jours après l'exposition ; (2) « abandonné » s'il a été déterminé que le cas source n'était pas un cas confirmé ; (3) « perdu de vue » si le contact n'a pu être localisé après trois jours consécutifs ; (4) « cas potentiels » si le contact était référé pour une évaluation médicale dans un CTE et/ou était décédé et que le suivi avait été arrêté (le terme « potentiel » est utilisé ici car les symptômes utilisés ne reflétaient pas toujours ceux des définitions de cas) ; (5) « redémarré » si le suivi avait été réinitialisé en raison d'une nouvelle exposition ; (6) « transféré » si le contact avait déménagé dans une autre juridiction ; ou (7) « inconnu » pour tous les contacts restants sans information plus précises.

Nous avons calculé la valeur prédictive positive (VPP) du contact tracing ici mis en place comme la proportion de cas potentiels parmi les contacts (à l'exclusion de ceux dont les résultats ont été abandonnés et inconnus). La sensibilité a été définie comme le rapport entre le nombre de cas potentiels identifiés lors du suivi des contacts et le nombre de nouveaux cas rapportés dans les bulletins épidémiologiques dans les mêmes districts (112-114). Cette analyse suppose que tous les cas potentiels ont été infectés par la MVE et que tous les cas sources et cas potentiels de la base de données ont été inclus dans les décomptes totaux des bulletins épidémiques. Par conséquent, dans la mesure où ces hypothèses sont optimistes, les calculs servent de limite supérieure aux estimations. Les VPP ont été stratifiées par zones urbaine-rurale et par phases épidémiques, tandis que la sensibilité et la couverture ont été stratifiées par phases uniquement.

Nous avons utilisé des rapports de cote et des intervalles de confiance à 95 % pour examiner les associations pour les types d'exposition, les types de symptômes, les phases et zones urbaines-rurales

parmi les cas potentiels par rapport aux contacts qui ont terminé la surveillance ; pour les variables ordinales, la catégorie la plus basse a été utilisée comme groupe de référence.

Le test du Chi carré a été utilisé avec la valeur de $p=0,05$ comme seuil de signification statistique. Deux modèles de régression logistique multivariée ont été utilisés, le premier avec les covariables urbaines-rurales, phases épidémiques et types d'exposition (limitées aux enregistrements avec exposition), et l'autre avec les covariables urbaine-rurale, phase épidémiques et types de symptômes (limités aux enregistrements avec un symptôme). Seules les variables statistiquement significatives en analyse bivariée ont été incluses dans ces modèles. Des tests non paramétriques ont été utilisés pour les variables continues.

Considérations éthiques

Cette évaluation a été examinée par le comité d'éthique de la Johns Hopkins School of Public Health sous le n° 6296. Une lettre d'autorisation a été signée par le Ministère de la Santé du Libéria concernant la publication de ces analyses. Cette évaluation ayant utilisé des données rétrospectives recueillies à des fins de surveillance de la santé publique, le consentement éclairé a été jugé inutile. Nous avons respecté la Déclaration d'Helsinki, visant à garantir que les droits, l'intégrité et la confidentialité des participants étaient protégés.

4.3.3 Résultats

Cas sources

Nous avons analysé 25 830 enregistrements de contacts qui ont fait l'objet d'un suivi ou qui ont été exposés entre le 4 juin 2014 et le 13 juillet 2015 dans les six régions. Parmi eux, 25 651 contacts ont été répertoriés pour 2 465 cas sources ; aucun cas source n'a été fourni pour 179 contacts. Le ratio contact/cas était de 10/1 (médiane = 7, min. de 1 et max de 424). Ce ratio a augmenté à chaque phase successive et était plus élevé dans les districts urbains que ruraux. Il y avait 9,241 cas de MVE dans les bulletins épidémiologiques des six régions. L'estimation de la limite supérieure de la couverture, ou le pourcentage maximal de cas pour lesquels les contacts ont été suivis était de 26,7 % et était le plus faible pendant la phase 1. (**Tableau 9**)

Tableau 9 : Indicateurs de performance du contact tracing par zones urbaines-rurales et phases, dans six régions du Libéria, juin 2014-juillet 2015

	Total	Zone urbaine	Zone rurale	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4
Contacts répertoriés avec un cas source	N = 25,651	N = 21,369	N = 4,282	N = 821	N = 15,784	N = 8,348	N = 561
Cas sources	2,465	1,874	647	144	1,703	587	30
Rapport cas-contact	10:01	11:01	07:01	06:01	09:01	14:01	19:01
Total des cas de MVE	N = 9,241	N/A	N/A	N = 796	N = 6,397	N = 8,291	N = 9,241
Couverture (%)	26.7	N/A	N/A	18.1	28.9	29.4	26.7
Rapidité	N = 25,300	N = 21,178	N = 4,119	N = 791	N = 15,402	N = 8,405	N = 562
Jours médians (IQR)	1 (0–4)	1 (1–4)	0 (0–2)	1 (0–7)	1 (0–3)	1 (1–4)	1 (1–3)
Contacts perdus*	N = 25,569	N = 21,271	N = 4,295	N = 794	N = 15,701	N = 8,387	N = 562
No. (%)	136 (0.5)	112 (0.5)	24 (0.6)	9 (1.1)	102 (0.7)	25 (0.3)	0 (0.0)
VPP†	N = 23,801	N = 19,679	N = 4,119	N = 767	N = 15,638	N = 7,012	N = 261
No. (%)	334 (1.4)	212 (1.1)	119 (3.0)	36 (4.7)	252 (1.6)	37 (0.5)	0 (0.0)
Nouveaux cas de MVE	N = 9,241	N/A	N/A	N = 796	N = 5,601	N = 1,892	N = 943
Sensibilité (%)	3.6	N/A	N/A	4.5	4.5	2.0	0.0

IQR : Intervalle Interquartile ; MVE : Maladie à Virus Ebola ; VPP : Valeur Prédictive Positive ; No. : Nombre ;

**Exclut les contacts dont l'issue est inconnue.*

†Exclut les contacts abandonnés ou dont l'issue est inconnue.

Cf. Section « méthode » pour la définition des indicateurs

Spatio-temporalité

Dans les six régions ayant fourni des données, 89,0 % des enregistrements ont été identifiés à Montserrado, 8,6% à Margibi, 1,6% à Bong, 0,4% à Lofa, 0,4% à Sinoe et 0,1% à Nimba (**Figure 13**).

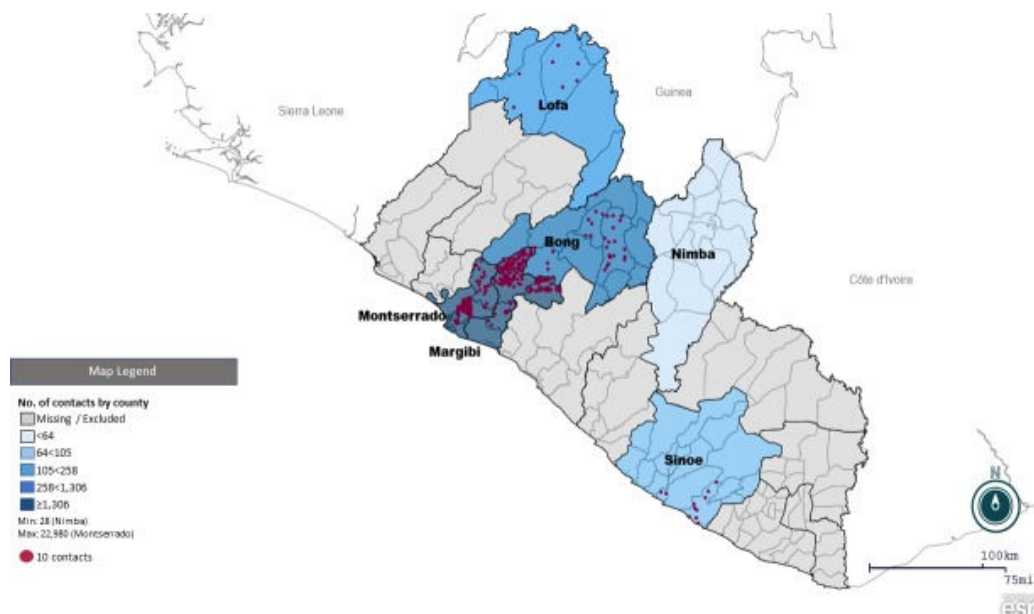


Figure 13 : Répartition géographique des contacts suivis par région (choroplèthe) et par district (densité de points*) — Libéria, juin 2014-juillet 2015. Carte créée à l'aide d'Epi Info. * 1 point = 10 contacts

Les enregistrements de contact concernaient 22 des 136 districts du Libéria (**Tableau 10**) ; les données des districts restants n'étaient pas disponibles en raison de l'absence d'enregistrements des données des contacts ou de cas de MVE signalés.

Tableau 10. Nombre d'enregistrements de contact par région - Libéria, juin 2014-juillet 2015.

Région	Population de la région	Enregistrements de contact n/N (%)	Districts répertoriés n/N (%)
Montserrado	1,118,241	22,980/25,830 (89.0)	5/5 (100.0)
Margibi	209,923	2,208/25,830 (8.6)	4/4 (100.0)
Bong	333,481	404/25,830 (1.6)	7/12 (58.3)
Lofa	276,863	111/25,830 (0.4)	3/7 (42.9)
Sinoe	102,391	99/25,830 (0.4)	2/17 (11.8)
Nimba	462,026	28/25,830 (0.1)	1/17 (5.9)

Au total, 21 500 contacts (83,2 %) se trouvaient dans sept districts/sous-districts urbains, principalement dans le district de Monrovia, la capitale à Montserrado, tandis que 4 327 contacts (16,8 %) se trouvaient dans 17 districts/sous-districts ruraux. Les cas potentiels étaient moins susceptibles de provenir de districts urbains (**Tableau 11**).

Les tendances temporelles pour le contact tracing étaient alignées sur les tendances de transmission de la maladie (**Figure 14**).

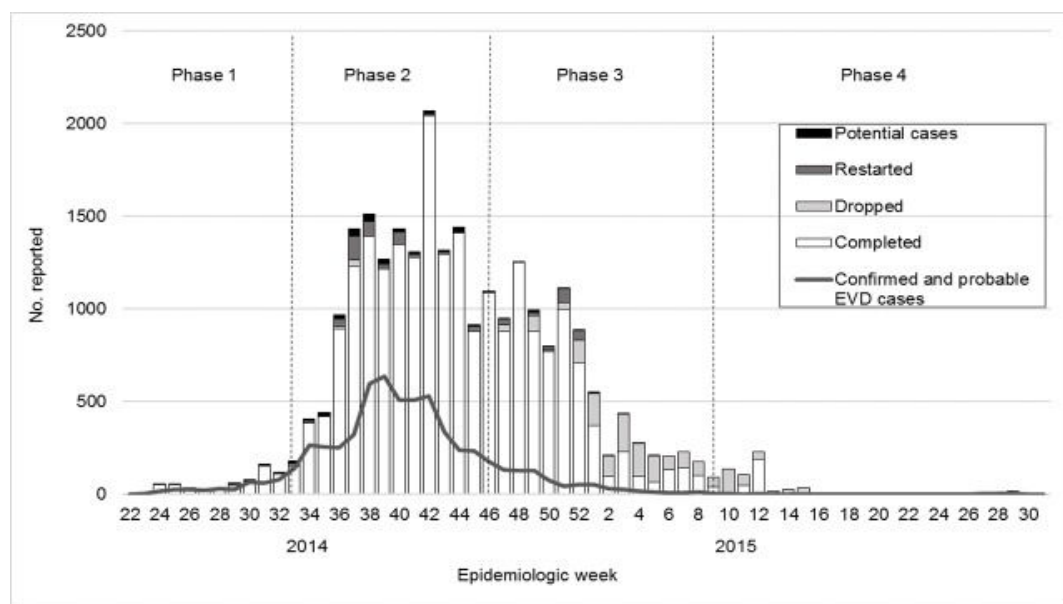


Figure 14 : Contacts* dans six régions et cas de MVE†, par semaine épidémiologique - Libéria, juin 2014–juillet 2015

* par issue du suivi ($N = 25\,296$) ; les contacts transférés, perdus de vue ou avec une issue inconnue ont été exclus. †Cas nationaux confirmés et probables de MVE signalés dans les bulletins épidémiologiques ($N = 6\,035$) (277)

Pour 25 690 enregistrements regroupés par phase, 61,7% ont été suivis au cours de la phase 2 et 32,9% au cours de la phase 3. Seuls les contacts à Montserrado ont été suivis pendant la phase 4. Aucun contact n'a été suivi de mai à juin 2015, correspondant à la période sans Ebola. Dans l'ensemble, la médiane entre l'exposition et le démarrage du suivi était de 1 jour (EI 0–4), et était plus rapide dans les districts ruraux (**Tableau 11**).

Expositions

Sur un total de 25 830 contacts, 17 876 (69,2 %) contacts ont signalé 34 284 types d'exposition et 7 954 (30,8 %) aucune exposition. Parmi les 17 876 contacts signalant un type d'exposition, le contact physique direct avec le corps était le plus courant (73,1 %), tandis que l'assistance aux funérailles (2,1 %) et l'allaitement (0,2 %) étaient les moins courants (**Tableau 11**). Deux types d'exposition ou plus ont été signalées pour 54,9 % des contacts ; la médiane était de 2 types d'exposition (EIQ : 1-3).

L'analyse multivariée a montré que les chances de dormir ou de manger dans le même ménage, le contact physique direct, ou le toucher des fluides corporels étaient plus élevés parmi les cas potentiels que parmi les contacts ayant terminé le suivi (**Tableau 8**).

Tableau 11. Caractéristiques et comparaison des contacts achevant le suivi par rapport aux cas potentiels, dans six districts du Libéria, juin 2014-juillet 2015.

	Tous	Contacts avec suivi terminé	Cas potentiels	Cas potentiels vs. contacts avec suivi terminé	Cas potentiels vs. contacts avec suivi terminé
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	OR (IC 95%)	aOR (IC 95%) [‡]
Urbain-rural					
Urbain	21,500/25,827 (83.2)	18,777/22,680 (82.8)	212/331 (64.1)	0.37 (0.30–0.47) [†]	0.52 (0.38–0.70) [†]
Phase épidémique					
Phase 1	823/25,690 (3.2)	706/22,568 (3.1)	36/325 (11.1)	Ref	Ref
Phase 2	15,859/25,690 (61.7)	14,861/15,567 (95.5)	252/288 (87.5)	0.33 (0.23–0.48) [†]	0.19 (0.12–0.28) [†]
Phase 3	8,446/25,690 (32.9)	6,740/7,446 (90.5)	37/73 (50.7)	0.11 (0.07–0.17) [†]	0.07 (0.04–0.12) [†]
Phase 4	562/25,690 (2.2)	261/967 (27.0)	0/36 (0.0)	0.00 (0.00–∞)	
Types d'exposition par contact*					
Dormi/mangé dans le même ménage	8,654/17,876 (48.4)	7,827/16,277 (48.1)	146/211 (69.2)	2.42 (1.81–3.25) [†]	2.16 (1.59–2.94) [†]
Contact physique direct avec le corps	13,064/17,876 (73.1)	11,884/16,277 (73.0)	173/211 (82.0)	1.68 (1.18–2.40) [†]	1.76 (1.21–2.54) [†]
Contact avec fluides corporels	5,454/17,876 (30.5)	4,975/16,277 (30.6)	95/211 (45.0)	1.86 (1.42–2.45) [†]	1.52 (1.13–2.05) [†]
Vêtements ou objets manipulés	6,701/17,876 (37.5)	6,052/16,277 (37.2)	103/211 (48.8)	1.61 (1.23–2.12) [†]	1.33 (0.99–1.80)
Allaitement d'un enfant	30/17,876 (0.2)	28/16,277 (0.2)	0/211 (0.0)	0.00 (0.00–∞)	
Assisté à des funérailles	381/17,876 (2.1)	379/16,277 (2.3)	1/211 (0.5)	0.00 (0.00–∞)	
Nombre de types d'exposition par contact*					
Exposition unique	8,065/17,876 (45.1)	7,387/16,277 (45.4)	52/211 (24.6)	Ref	
Deux expositions	5,340/17,876 (29.9)	4,850/12,237 (39.6)	56/108 (51.9)	1.64 (1.12–2.40) [†]	
Trois expositions	2,365/17,876 (13.2)	2,119/9,506 (22.3)	58/110 (52.7)	3.89 (2.67–5.67) [†]	
Quatre expositions	2,088/17,876 (11.7)	1,906/9,293 (20.5)	45/97 (46.4)	3.35 (2.24–5.02) [†]	
Cinq expositions	16/17,876 (0.1)	13/7,400 (0.2)	0/52 (0.0)	0.00 (0.00–∞)	
Six expositions	2/17,876 (0.0)	2/7,389 (0.0)	0/52 (0.0)	0.00 (0.00–∞)	

*Le dénominateur est limité aux contacts déclarant ≥ 1 type d'exposition.

[†]Signification statistique ($p < 0,05$).

[‡]Analyse multivariée ajustée pour les covariables urbain-rural, phases épidémiques et types d'exposition ; et seules les variables statistiquement significatives dans l'analyse bivariée

OR : Rapport de Cotes ; aOR : Rapport de Cotes ajustés

Issues

Sur 25 569 contacts avec une issue assignée, 22 680 (87,8 %) ont terminé le suivi, 1 768 (6,8 %) ont été abandonnés, 637 (2,5 %) ont redémarré, 334 (1,3 %) étaient des cas potentiels, 136 (0,5 %) ont été perdus de vue et 14 (0,1 %) ont été transférés. La plupart des contacts ont terminé le suivi pendant chaque phase sauf pendant la phase 4, où 53,6% des contacts ont été abandonnés. Plus de contacts ont redémarré leur suivi pendant les phases 2 et 3 que pendant les autres phases. (**Figure 14**). Les cas potentiels étaient moins susceptibles d'être détectés pendant les phases 2 ou 3 que durant la phase 1 (**Tableau 11**). Vingt-deux contacts n'ont pas été retrouvés pour initier leur suivi. Sur les 46 décès parmi les contacts suivis, 56,5% étaient dans les districts urbains et 33 ont eu lieu pendant leur suivi (15 après avoir été emmenés dans un CTE).

La VPP était de 1,4 % dans l'ensemble, et était plus élevée dans les districts ruraux (3,0 %) que dans les districts urbains (1,1 %). Elle était plus élevée au cours de la phase 1 (4,7 %), et a diminué pour les phases suivantes. La sensibilité du système, ou la proportion maximale de nouveaux cas détectés, était de 3,6 % au globale et était plus élevée pendant les phases 1 et 2 (**Tableau 9**).

Symptômes

Le **tableau 12** montre la répartition des symptômes signalés. Au total, 326 contacts ont signalé 1 299 symptômes et 3 732 jours-symptômes ; la médiane du nombre de symptômes par contact était de 4 (EIQ : 2–5). A l'exception des contacts transférés, tous les contacts ont signalé des symptômes ; 66,9% étaient des cas potentiels, 28,2 % avaient terminé le suivi, 1,8 % avaient redémarré, 1,8 % étaient inconnus, 0,9 % avaient été abandonnés et un contact avait été perdu de vue. Dans l'analyse multivariée, les cas potentiels étaient plus susceptibles de signaler de la fièvre, des nausées ou une fatigue par rapport aux contacts qui ont terminé le suivi.

Tableau 12. Comparaison des symptômes présentés par les contacts terminant le suivi par rapport à ceux classés cas potentiels de maladie à virus Ebola, six régions du Libéria, juin 2014-juillet 2015.

	Tous	Contacts avec suivi terminé	Cas potentiels	Cas potentiels vs. contacts avec suivi terminé	Cas potentiels vs. contacts avec suivi terminé
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	OR (IC 95%)	aOR (IC 95%)
Types de symptômes par contact*					
Douleur articulaire	185/326 (56.8)	37/92 (40.2)	140/218 (64.2)	2.67 (1.62–4.40) [†]	1.26 (0.67–2.36)
Fièvre	254/326 (77.9)	56/92 (60.9)	187/218 (85.8)	3.88 (2.20–6.83) [†]	2.24 (1.12–4.49) [†]
Fatigue	237/326 (72.7)	45/92 (48.9)	182/218 (83.5)	5.28 (3.07–9.09) [†]	2.65 (1.38–5.11) [†]
Nausée	139/326 (42.6)	14/92 (15.2)	119/218 (54.6)	6.70 (3.57–12.55) [†]	4.34 (1.99–9.48) [†]
Diarrhée	112/326 (34.4)	15/92 (16.3)	93/218 (42.7)	3.82 (2.07–7.06) [†]	1.05 (0.47–2.32)
Mal de crâne	214/326 (65.6)	57/92 (62.0)	147/218 (67.4)	1.27 (0.77–2.11)	
Mal de gorge	68/326 (20.9)	14/92 (15.2)	50/218 (22.9)	1.66 (0.87–3.18)	
Yeux rouges	68/326 (20.9)	12/92 (13.0)	53/218 (24.3)	2.14 (1.08–4.23) [†]	0.94 (0.41–2.11)
Saignement	22/326 (6.8)	7/92 (7.6)	15/218 (6.9)	0.90 (0.35–2.28)	
Nombre de symptômes par contact*					
Symptôme unique	57/326 (17.5)	36/92 (39.1)	16/218 (7.3)	Ref	
Deux symptômes	41/326 (12.6)	15/51 (29.4)	24/40 (60.0)	3.60 (1.50–8.62) [†]	
Trois symptômes	46/326 (14.1)	12/48 (25.0)	32/48 (66.7)	6.00 (2.47–14.57) [†]	
Quatre à neuf symptômes	182/326 (55.8)	29/65 (44.6)	146/162 (90.1)	11.33 (5.56–23.06) [†]	

*Le dénominateur est limité aux contacts signalant ≥ 1 type de symptôme.

[†]Signification statistique ($p < 0,05$).

[‡]Analyse multivariée ajustée pour les covariables urbain-rural, de phase et de type de symptôme ; seules les variables qui étaient statistiquement significatives dans l'analyse bivariée ont été incluses, et le dénominateur est limité aux contacts signalant ≥ 1 type de symptômes ($N = 308$).

OR : Rapport de Cotes ; aOR: Rapport de Cotes ajustés

4.3.4 Discussion

Au cours de la période 2014-2015, plus de 25 000 personnes dans six des 15 régions du Libéria ont été identifiées, répertoriées et suivies pour la MVE, ce qui représente l'un des plus grands efforts de contact tracing au cours d'une épidémie pour lequel on dispose d'un bilan publié. A l'échelle nationale, ces efforts ont été encore plus importants et ont nécessité l'implication d'un très grand nombre d'intervenants, coordonnés par le gouvernement du Libéria. Au total, 334 contacts ont été identifiés comme cas potentiels de MVE afin de leur fournir un traitement plus précoce et de prévenir des centaines de nouvelles infections.

Au regard de l'ampleur de ces efforts, ces données suggèrent que la performance du contact tracing au Libéria a eu des limites. Dans l'ensemble, il y avait une faible proportion de contacts suivis qui ont été identifiés comme des cas potentiels, et plus de 97 % des cas signalés de MVE dans les six régions n'ont pas été détectés par le contact tracing. C'est une contre-performance par rapport à d'autres contextes en Afrique de l'Ouest où seulement 69 à 78 % des cas n'étaient pas détectés par le contact tracing (278,279). Cette mesure est dépendante du niveau de couverture des cas sources, qui ne représentait dans notre étude qu'un quart environ de l'ensemble des cas de MVE signalés dans les six

régions. Néanmoins, ce ratio est assez similaires à ceux rapportés dans deux préfectures de Guinée (32 % et 39 %) et en Sierra Leone (19 %) (278,279). Au final, le contact tracing n'a pas été initié pour trois quarts des cas de MVE au Libéria, potentiellement en raison d'une combinaison de facteurs discutés ci-dessous.

Les cas potentiels étaient plus susceptibles d'être identifiés dans les districts ruraux et au début de l'épidémie, malgré l'intensification des efforts au fur et à mesure que l'épidémie progressait. Les explications possibles pour lesquelles le traçage était moins efficace dans les zones urbaines pourrait inclure les éléments suivants : une densité de population plus élevée et des réseaux sociaux complexes rendant plus difficile l'identification de tous les contacts ; moins de coopération en milieu urbain ; une charge plus élevée et des ressources limitées ; ou une combinaison de ces facteurs. Ces résultats appuient le concept selon lequel le contact tracing est plus efficace lorsque la transmission est faible (267), et les modèles ont montré que l'extension de la mise en œuvre du contact tracing entraîne des réductions décroissantes de la prévalence de la maladie (268). Par conséquent, il est essentiel d'effectuer un contact tracing rigoureux et complet dès qu'une épidémie est identifiée, et d'atteindre un niveau plus élevé de sensibilité et de couverture pendant cette phase.

Il y a eu cependant des améliorations notables dans la mise en œuvre au fil du temps, avec une plus grande couverture, moins de contacts perdus de vue et des ratios contact/cas plus élevés. Pendant la phase 4, le Libéria a pu concentrer davantage de ressources sur l'élimination des dernières chaînes de transmission, notamment en élargissant les critères d'inclusion pour s'assurer qu'aucun nouveau cas ne passe inaperçu (258). Cet élargissement a entraîné une augmentation du rapport contacts/cas au cours de la phase 4 par rapport aux phases précédentes.

La dynamique du contact tracing est complexe et son succès est lié aux caractéristiques de la maladie et de l'agent étiologique, aux ressources et facteurs sociopolitiques qui influencent son acceptabilité et sa mise en œuvre. De plus, les approches de contact tracing peuvent différer selon qu'il existe un vaccin ou un traitement. Étant donné que le contact tracing reste l'un des outils essentiels de santé publique lors d'épidémies impliquant une transmission de personne à personne, l'optimisation de ses performances est primordiale. Sans être exhaustif, nous nous concentrons à discuter quatre défis qui peuvent avoir limité la performance du contact tracing pour la MVE au Libéria, et proposons des recommandations pour les futures épidémies.

Premièrement, un système intégré de surveillance et de gestion des données faisait défaut et aurait dû être établi pour une meilleure communication entre le laboratoire national, les établissements de santé et les CTE, et les équipes d'investigation des cas et de contact tracing (257). Par conséquent, le contact tracing était moins fonctionnel au début de l'épidémie, au moment où il aurait pu être le plus efficace. Initialement, cette défaillance a entraîné des cas sources et des contacts manqués, et des retards dans le suivi ; cela se reflète dans le fait que 25 % des contacts ont commencé à être suivis seulement quatre

jours après leur dernière exposition. De plus, des contacts ont été répertoriés et inutilement tracés en raison des retards dans la réception des résultats négatifs du laboratoire, abaissant ainsi la VPP du dispositif. Bien que les applications mobiles aient le potentiel d'améliorer la vitesse de notification et la gestion des données, celles-ci n'ont été utilisées qu'après le pic de l'épidémie. En revanche, le contact tracing dans les zones urbaines du Nigeria a réussi à contenir rapidement la transmission de la MVE, en grande partie grâce à des systèmes de surveillance robustes et à l'utilisation d'applications mobiles pour une surveillance en temps réel (280,281). Le renforcement des systèmes intégrés de surveillance et de données électroniques, et l'adoption précoce de la technologie mobile, pourraient donc améliorer les rapports en temps opportun pour lister et suivre les contacts.

Deuxièmement, la structure organisationnelle du contact tracing a probablement conduit à des inefficacités dans sa mise en œuvre et sa gestion, en particulier dans les quartiers urbains. Par exemple, les équipes d'investigation des cas, qui ont effectué la liste des contacts, étaient souvent distinctes des équipes de contact tracing qui ont suivi les contacts. Dans certaines zones rurales, les équipes ont fonctionné en tandem, réduisant ainsi les pertes d'information, à l'inverse des zones urbaines plus denses, comme dans le district de Montserrado. De plus, la coordination était assurée par la direction régionale pour tous les aspects de la réponse, pas seulement le contact tracing. En janvier 2015, Montserrado a créé des secteurs décentralisés de sous-district pour superviser et synchroniser toutes les opérations, un changement reconnu comme une étape critique pour arrêter la transmission (258). En particulier dans les zones urbaines et en l'absence d'un système de surveillance robuste, l'utilisation d'une approche de gestion décentralisée et des équipes multidisciplinaires peuvent améliorer les performances du contact tracing.

Troisièmement, il y a eu des difficultés avec l'adaptation et la mise en œuvre des protocoles de contact tracing, qui devaient être utilisés par des équipes novices en la matière. Par exemple, le nombre de contacts par cas source variait considérablement dans notre analyse, de 1 à 424, et près d'un tiers des contacts n'avaient aucune exposition documentée, ce qui indique que certains contacts peuvent ne pas avoir satisfait aux critères d'inclusion, épuisant inutilement les ressources. En outre, le guide du contact tracing ne précisait pas les critères de référencement d'un contact pour une évaluation médicale (282). Dix-huit contacts, qui auraient vraisemblablement montré des symptômes avant leur décès, sont décédés pendant le suivi sans avoir été référés pour une évaluation médicale. Parmi les contacts qui ont signalé des symptômes, y compris des symptômes multiples et sur plusieurs jours, 33,1 % ont continué leur suivi sans être référés pour une évaluation plus approfondie, ce qui indique que les critères pour identifier les cas potentiels étaient subjectifs. Lors d'épidémies futures, des protocoles clairs et complets doivent être initiés au début de l'épidémie et renforcés tout au long de la mise en œuvre. De plus, si les ressources sont limitées, les critères d'inclusion pourraient donner la priorité aux contacts avec des expositions multiples et/ou à ceux avec un contact domestique ou un contact direct avec le corps ou les fluides

corporels. Les critères pour identifier les cas potentiels pourraient inclure des contacts signalant plusieurs types de symptômes, dont la fièvre, des nausées et une fatigue.

Enfin, les perceptions, la stigmatisation et la méfiance de la communauté auraient conduit à des défis dans l'obtention d'informations complètes et fiables, aux retards ou à l'impossibilité de retrouver les contacts en raison de l'évasion, et même à la violence (257). La sous-déclaration des symptômes due à la peur ou à la prise d'antipyrétiques peut expliquer pourquoi relativement peu de symptômes ont été saisis dans notre base de données. Aussi, les contacts ont reçu l'ordre de s'isoler chez eux, ce qui a perturbé leur routine et la capacité de conserver des emplois ; sans un soutien adéquat de la communauté ou des organisations, les contacts sont moins susceptibles de coopérer. Ces aspects soulignent l'importance de la coopération, de la confiance et de l'engagement de la communauté. Dans l'ensemble, moins de 1% des contacts ont été perdus de vue, et cela s'est amélioré au cours de chaque phase avec plus de contacts répertoriés par cas source, suggérant que cette coopération s'est probablement améliorée à mesure que l'épidémie progressait. Pour les futures épidémies, les stratégies communautaires pour le contact tracing devraient être une priorité précoce pour favoriser la coopération, la confiance et l'appropriation des efforts de contrôle.

Cette analyse représentait à la fois les milieux urbains et ruraux, et Montserrado en particulier, où la réponse a été la plus intense. Cependant, nous n'avons pas été en mesure de collecter les formulaires des 15 districts de la région, ni tous les formulaires des six districts inclus ; par exemple, aucun formulaire n'était disponible pour le cluster qui s'est produit à Margibi en juillet 2015. Malgré des efforts louables, les districts ont signalé que des formulaires papiers ont été perdus ou détruits en raison de risques de contamination perçus. L'utilisation de formulaires papiers a également entraîné une variabilité dans la qualité des données, avec une écriture illisible, des fautes d'orthographe, une inversion des coordonnées des cas source et des contacts, et la difficulté à interpréter les notes pour les visites et la présence de symptômes. La falsification des informations sur les formulaires était une préoccupation (283), comme de documenter les visites lorsque le contact n'avait pas été vu, en particulier au début de l'épidémie.

Ces quatre types de facteurs, combinés au manque d'informations pour déterminer le statut final de l'infection parmi les cas sources et les cas potentiels, a limité notre analyse. De même, nous n'avons pas pu conclure si les symptômes signalés parmi les cas potentiels mettaient en évidence l'infection à MVE. Nos données représentaient principalement le suivi des contacts, car nous n'avions pas la liste complète des contacts. Enfin, le nombre de cas de MVE provenant des bulletins épidémiologiques n'était pas disponible pour stratifier la couverture et la sensibilité par districts urbains-ruraux et/ou par phase, et n'ont pas pu être liés à notre base de données individuelle.

Malgré l'ampleur sans précédent du contact tracing pour la MVE au Libéria, nos résultats suggèrent que sa capacité à détecter de nouveaux cas était limitée, en particulier dans les zones urbaines

et pendant le pic épidémique. Convaincus que le contact tracing reste une intervention essentielle pour contrôler les épidémies avec une transmission de personne à personne, nous suggérons une mise en œuvre rigoureuse au début de l'épidémie en se concentrant sur quatre domaines pour optimiser ses performances dans des contextes similaires : (1) renforcement des systèmes intégrés de surveillance et de données électroniques, (2) décentralisation de la gestion des équipes multidisciplinaires pour améliorer la coordination et la surveillance, (3) instituer et renforcer des protocoles clairs et complets, et (4) adapter les stratégies communautaires pour favoriser la coopération, la confiance et l'appropriation.

4.4 Discussion générale sur la réponse

Depuis cette expérience datant de 2014-15 au Libéria, on peut s'interroger sur le développement des applications du contact tracing dans les épidémies. Le concept de contact tracing étant lié à celui de surveillance, j'élargirai cette discussion à celui de la **surveillance active** mais je n'aborderai pas les autres mesures de contrôle.

La surveillance active comprend la recherche des cas et celles des contacts. Aussi, je propose d'aborder les applications et leurs enjeux en matière d'identification des cas d'une part et des contacts de l'autre, dans le cadre de la pandémie de Covid-19 en Afrique. Je discuterai enfin des perspectives de la surveillance électronique qui à mon sens répond en partie aux enjeux de ces deux activités, et rejoint les enjeux évoqués au chapitre sur la détection.

4.4.1 Identifier les cas

L'identification des cas de Covid-19 comporte plusieurs enjeux. Le premier enjeu relève du choix et de l'application de la définition de cas possible pour une maladie dont les symptômes ne sont pas spécifiques. Le second enjeu relève de la forte proportion de cas asymptomatiques, qui représente, selon les classes d'âge, entre 50 et 80% des cas en Afrique. Les cas seront difficilement identifiables, à moins de mettre en place un dépistage biologique à large échelle, ce qui implique un enjeu en terme de capacité de test de diagnostic et de dépistage. Enfin, même si cela n'est pas spécifique de la Covid-19, j'aborderai l'enjeu de l'accès aux soins en Afrique et la nécessaire recherche de cas en communautaire. Je discute ici de ces trois enjeux et de leurs perspectives.

L'enjeux de la définition des cas possibles

Un premier enjeu concerne les définitions de cas possible, en particulier lorsque les symptômes ne sont pas spécifiques du pathogène en cause et imitent d'autres maladies. Des définitions de cas syndromique assez larges sont utilisées pour s'assurer que les cas ne sont pas manqués, mais comme l'épidémie de peste de 2017 à Madagascar l'a démontré, le nombre de cas possibles peut submerger les efforts de contrôle si la définition a une trop faible spécificité (284). Pour la Covid-19, il a été observé une grande hétérogénéité dans ces définitions. Dans une étude comparative parmi 25 pays, seul 56 % ont suivi les recommandations de l'OMS pour l'utilisation d'une combinaison de critères cliniques et épidémiologiques dans le cadre de la définition de cas possible (285).

L'analyse des performances des définitions de cas (sensibilité, spécificité, VPP, VPN) est essentielle en contexte épidémique pour adapter celle-ci au contexte local. En Afrique de l'Ouest en 2015, la spécificité de la définition de cas pour Ebola a pu être améliorée de 69 % à 75% en incluant des facteurs de risque (286). Dans une revue systématique sur le sujet, les auteurs concluent que les définitions de cas de maladie à virus Ebola de l'OMS fonctionnent de manière sous-optimale pour identifier les cas au niveau communautaire et pendant le triage dans les établissements de santé (287). L'inclusion de la fatigue intense comme symptôme clé et des antécédents de contact peuvent améliorer la performance des définitions de cas, mais la mise en œuvre de ces changements nécessite une collaboration efficace avec les communautés touchées et la confiance de celles-ci. L'amélioration sur ce sujet viendra de la capacité de modifier et d'améliorer les définitions de cas en temps réel avec une diffusion rapide (électronique) au niveau des équipes de terrain.

L'enjeux des tests

Des tests Covid-19 adéquats sont un élément crucial de la réponse à la pandémie, fournissant des données essentielles pour le nombre de cas. Cependant, Salyer et ses collègues ont constaté au 31 décembre 2020, que 17 des 55 États Africains ont des ratios de tests par cas inférieurs aux ratios recommandés (10 à 30 tests / cas) ; seuls 36 % (quatre des 11 pays pour lesquelles des données étaient disponibles) avaient des capacités de tests adéquates (rapports tests par cas > 10) au plus fort de la deuxième vague (288). A la mi-avril 2020, la République Démocratique du Congo (RDC) n'était capable de faire qu'environ 200 tests par jour, le Sénégal environ 300 tests par jour, et l'Ethiopie environ 400 tests par jour. Pour comparaison, la France était capable à cette période faire 50.000 tests par jour. La **figure 15** montre le nombre de tests cumulés pour 1 000 personnes en date du 15 mars 2022.

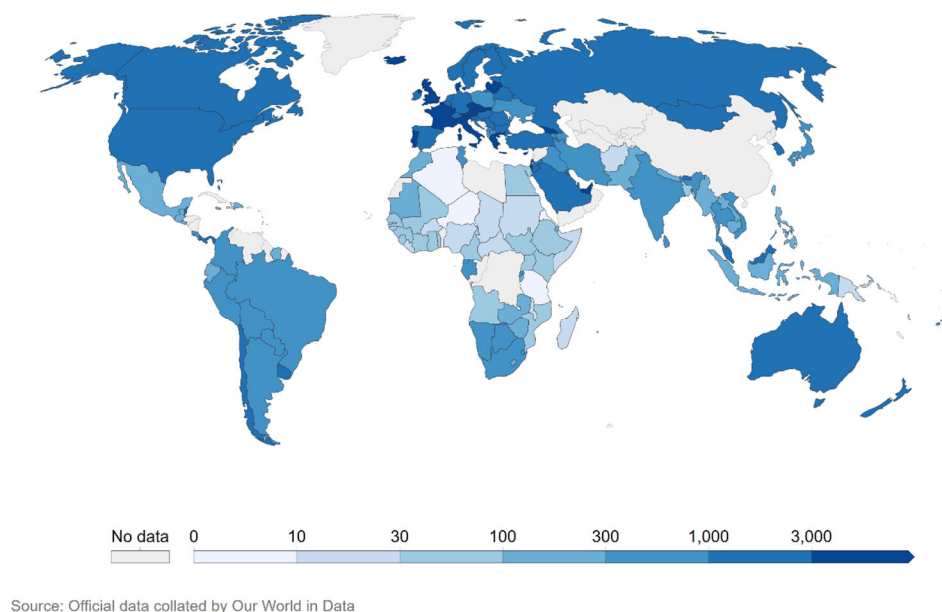


Figure 15 : Incidence cumulée des tests Covid-19 pour 1000 personnes, 15 mars 2022

Source : Our World Data (289).

Le Botswana, avec 921 tests pour 1 000 personnes détient le record en Afrique, suivi par l’Afrique du Sud, avec 390 tests pour 1 000 personnes, et la Tunisie et le Rwanda, avec 374 tests pour 1 000 personnes. La plupart des autres pays du continent Africain ont eu une capacité cumulée inférieure à 100 tests pour 1 000 personnes. En comparaison, la France a eu une capacité de 3 721 tests pour 1 000 personnes, celle des USA a été estimée à 2 492 et celle de l’Allemagne à 1 349 tests/1 000 personnes. Il est intéressant de noter que la capacité de test peut se superposer avec l’incidence des cas notifiés et indique clairement que les deux sont liées.

L’identification des agents pathogènes repose généralement sur le transport de échantillons aux laboratoires de référence, qui peut être plus ou moins éloigné du site de prise en charge. Le développement de laboratoires mobiles pouvant être déployé sur le terrain ont permis de réduire les délais de confirmation dans de bonnes conditions de sécurité dans des contextes épidémiques (290). L’amélioration sur ce terrain viendra de la capacité pour chaque pays de pouvoir déployer des laboratoires mobiles capables de diagnostiquer des agents pathogènes nouveaux sur place et en temps réel.

De même, l’utilisation de tests de diagnostic rapide (TDR) permet d’assurer une précocité du diagnostic et peut considérablement améliorer la capacité de dépistage. Des TDR basé sur la détection des antigènes (TDR-Ag) ont rapidement été développés durant la pandémie de Covid-19. L’OMS a collaboré avec la Fondation pour de nouveaux diagnostics innovants (FIND) pour examiner les performances des TDR-Ag afin d’approuver ceux avec une sensibilité $\geq 80\%$ et une spécificité $\geq 97-100\%$.

Les TDR ont aujourd'hui de nombreuses applications (paludisme, amygdalite streptococcique, méningite bactérienne, peste, choléra, shigelloses, diphtérie, grippe, VIH, infections par le VHB et le VHC, leishmanioses, diarrhée causée par *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Clostridium difficile*, adénovirus, rotavirus, etc.). Trois TDR ont été validés lors de l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest ; certains ne nécessitent pas d'électricité ou un niveau élevé de formation (291,292). L'appareil GeneXpert, bien que nécessitant une alimentation électrique, a une sensibilité et une spécificité > 95 %, et a été utilisé en RDC pour le diagnostic et la sortie des malades (293). En revanche, lors de l'épidémie de peste de 2017 à Madagascar, un TDR basé sur un antigène avait une spécificité limitée et son utilité dans la réponse a été mise en question (294). Quelles que soient leurs qualités, ils ne peuvent se substituer à un examen clinique ou des méthodes de diagnostic conventionnelles, qui restent indispensables pour poser un diagnostic définitif et isoler le pathogène en cas d'épidémie de maladie infectieuse (295).

L'enjeux de l'accès aux soins

Moins de la moitié des citoyens africains (52 %) – sur quelque 615 millions de personnes – ont accès aux soins de santé dont ils ont besoin (121). L'enjeu est donc d'aller dans la communauté afin d'améliorer l'accès au dépistage et aux soins.

Les réseaux communautaires ont été largement utilisés dans le cadre de la réponse à la Covid-19. Au Niger, la SBC a été conçue pour utiliser le réseau polio existant des agents de santé communautaire (ASC) couvrant 37 districts sanitaires dans six régions (296). En Afrique du Sud, environ 28 000 ASC ont été déployés (297). Fin avril 2020, plus de six millions de personnes avaient été dépistées et 42.000 référées pour des tests. Néanmoins, seulement 16% des personnes dépistées étaient référées pour des tests dans les établissements de santé. La Tanzanie a introduit des « commandos de la santé », des ASC spécifiques Covid-19, pour chaque rue du pays, en commençant par la ville la plus touchée, Dar-es-Salaam (297). Formés et équipés, ils ont parcouru les rues pour éduquer la communauté sur la distanciation sociale, les mesures d'hygiène, le dépistage et l'orientation pour le test Covid-19. Au Rwanda, les étudiants en dernière année de médecine ont été formés à la collecte, au transport et à l'analyse d'échantillons par le Laboratoire National de Référence (297). Ils ont permis de tester 30 000 personnes au 30 avril 2020, dont 243 étaient positifs au Sars-CoV-2. Au Mozambique, fin mai, il y avait eu plus de 700 000 personnes dépistées, 15 090 mises en quarantaine, et plus de 8 796 testés, dont 209 étaient positifs pour Covid-19. Malheureusement, les populations déplacées et migrantes (par exemple, au nord et au centre du Mozambique) n'ont pas pu être dépistées en raison de l'instabilité politique et du terrorisme.

L'engagement communautaire est de plus en plus reconnu comme un élément clé de la riposte aux épidémies en Afrique, permettant aux intervenants d'engager la population affectée et de modifier les comportements qui peuvent propager une épidémie. Yap Boum, directeur d'Epicentre Afrique,

recommande d'impliquer les guérisseurs traditionnels en les formant et en les équipant de smartphones afin de contribuer à la surveillance des épidémies et des pandémies (298). Certains suggèrent d'aller plus loin et de donner des autotests aux patients (299), comme cela se fait progressivement pour le VIH (300). Dans l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, la modification des pratiques funéraires traditionnelles et l'isolement des personnes malades des membres de la famille était plus difficile. Des anthropologues, des experts en communication et des spécialistes des sciences sociales sont maintenant systématiquement inclus dans les équipes d'intervention en cas d'épidémie.

Une récente revue de la littérature sur la surveillance à base communautaire en contexte de crise révèle que ce type de surveillance peut fournir des données valides sur la morbidité et la mortalité pour l'alerte précoce, le suivi de l'état de santé, et permet ainsi de cibler rapidement les interventions destinées aux populations à risque (123). Les principaux défis sont la supervision continue de grands réseaux communautaires, la disponibilité des ressources pour enquêter et vérifier un grand volume de signaux, et la capacité de réponse avec l'infrastructure existante. Les pistes de développement incluent l'amélioration de la qualité des données, la conception de sites sentinelles et l'adoption de méthodes de collecte digitale de données pour permettre une mise en œuvre et une analyse rapide.

4.4.2 Identifier les contacts

L'identification de contacts pour la Covid-19 comporte des défis spécifiques de nature épidémiologique. Il a été montré que les transmissions sont possibles pendant la période d'incubation, soit avant l'apparition des premiers symptômes (183). Les chaînes de transmission sont donc difficiles à établir et le suivi des contacts retardé. Aussi, il existe une grande hétérogénéité dans la propagation : 60 à 75 % des cas n'infectent personne et, inversement, 10 à 20 % des cas (nommés super propageurs) provoquent 80 % des infections secondaires (219). Le contact tracing sera donc partiellement inefficace pour de nombreux cas tout en utilisant d'importantes ressources humaines. Enfin, l'intervalle de génération a été estimé entre 4-5 jours pour la Covid-19 (213–215), plus long que la grippe d'environ 3-4 jours (301), mais plus court que la MVE d'environ 10-15 jours (302). Plus celui-ci est court, plus il est difficile d'intervenir en aval de la chaîne.

Malgré toutes ces contraintes, le contact tracing a été mis en avant lors de la pandémie de Covid-19. D'après les données du Coronavirus Government Response Tracker (OxCGRT) produites par des chercheurs de la Blavatnik School of Government de l'Université d'Oxford, les politiques de contact tracing au fil du temps ont pu être cartographiées. Au pic de la 1^{ère} vague (juillet 2020), la quasi-totalité des pays d'Afrique (à part l'Angola et la Somalie) appliquaient cette stratégie (**figure 16.1**). Au pic de la 2^{ème} vague (janvier 2021), six pays l'avaient arrêté (**figure 16.2**). Durant la 3^{ème} vague (juillet 2021/**figure 16.3**) puis au pic de la 4^{ème} vague, en janvier 2022 (**figure 16.4**), les pays ont peu à peu abandonné cette stratégie, trop lourde, trop coûteuse face à un nombre toujours plus important de cas.

Ces cartes montrent bien que la capacité de mener un suivi des contacts a diminué avec la taille des vagues épidémiques successives. Il est intéressant de remarquer que les pays d’Afrique australe (Afrique du Sud, Namibie et Botswana), qui ont une plus grande capacité de tests, sont aussi les pays qui ont maintenu leur activité de suivi des contacts.

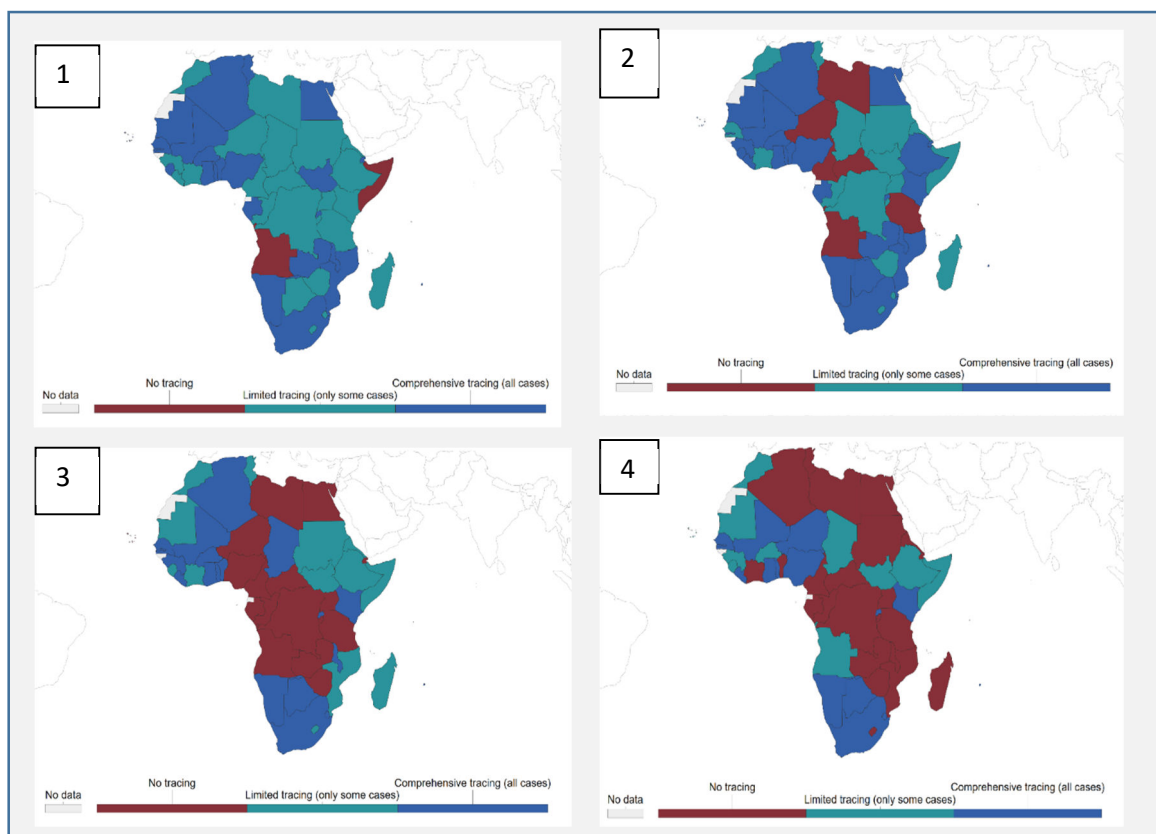


Figure 16 : Pays africains effectuant un suivi des contacts selon la période : (1) juillet 2020, (2) janvier 2021, (3) juillet 2021 et (4) janvier 2022

Note: La recherche « limitée » des contacts signifie que certains cas, mais pas tous, sont tracés. Le traçage « complet » signifie que tous les contacts sont tracés. *Source :* *Our World Data* (289)

Afin de mieux comprendre ce qui s’est passé, il est nécessaire de regarder de manière plus spécifique les expériences rapportées.

Au Nigéria, le contact tracing a été mis en œuvre à partir des réseaux communautaires établis précédemment en réponse à la fièvre de Lassa, à Ebola et à d’autres épidémies (303). En date du 5 octobre 2020, environ 80 % des 36 États du Nigéria avaient signalé 90 % des contacts retrouvés, et 35 % des États ont signalé un rapport contact-cas de plus de 5 (304). Cette bonne expérience du Nigéria est à rapprocher de leur expérience réussie dans ce domaine lors de l’épidémie de MVE en 2014, et de l’utilisation d’outil numérique dédié, que j’évoquerai ci-dessous. Au Rwanda, le contact tracing a

impliqué des équipes d'ASC et les autorités gouvernementales locales. Au 5 octobre 2020, 19 175 contacts ont été identifiés à partir de 4 666 cas (soit un rapport contact/cas de 4); parmi ces contacts, 17243 (89,9 %) contacts ont terminé le suivi et le taux de positivité parmi les contacts était d'environ 2% (304). L'Afrique du Sud a déployé fin mars 2020 plus de 30 000 agents de santé communautaires pour effectuer des tests proactifs en porte-à-porte et la recherche de contacts dans 993 zones prioritaires et hautement sensibles, cartographiées par l'indice de vulnérabilité sociale (305). Dans la province du Cap occidental durement touchée, la recherche des cas et des contacts par téléphone a également constitué la base de la réponse. En Ouganda, le contact tracing a été pilotée par des équipes centrales ; celles-ci ont été déployées dans les 14 régions pour former les équipes de district, qui ont travaillé en étroite collaboration avec les équipes régionales de laboratoire, de surveillance, d'investigation des cas et de gestion des cas. En moyenne, un rapport contact / cas de 6 a été documenté (306). Au 3 novembre 2020, l'Ouganda avait répertorié 48 245 contacts ; 46 768 (97 %) avaient terminé leur suivi de 14 jours et 6 100 étaient positifs, soit un taux d'attaque secondaire de 13 % (306). En RDC, au 27 mai 2020, il y avait 6 389 contacts sur les 2 659 cas confirmés, ce qui donne une proportion quotidienne de recherche des contacts de 92 % (307).

Au total, les recommandations rapportées lors de ces premières expériences rappellent celles de l'épidémie de fièvre Ebola en Afrique de l'Ouest. Le suivi des contacts nécessite entre autres : i) le besoin d'une *décentralisation* de la recherche des contacts vers les niveaux géographiques de surveillance les plus bas ; ii) *l'implication et l'engagement des communautés*, avec si possible l'utilisation des plateformes de programme de santé communautaire existantes (par exemple, celles utilisées pour le VIH et la tuberculose) afin d'améliorer le respect des mesures de distanciation (auto-isollement et quarantaine) ; et iii) l'utilisation des *nouvelles technologies* et des applications dédiées, afin d'améliorer la prise de décision à tous les niveaux (concept de surveillance électronique développé ci-dessous).

L'analyse des chaînes de contamination fait apparaître que la diffusion du Sars-CoV-2 se fait essentiellement par un très petit nombre de « super-contamineurs », responsables de la majorité des contaminations (308). Identifier rapidement ces super-contamineurs, parfois asymptomatiques, est donc essentiel pour freiner la propagation. Pour répondre à ce défi, un nouveau dispositif de traçage, appelé "retro-tracing" ou "retro-tracing à la japonaise" a été mis en avant durant la pandémie de Covid-19. Le rétro-tracing étudie les circonstances de contamination afin de repérer un moment ou des lieux à l'origine de la chaîne de contamination. Cela peut être un événement (rassemblement, fêtes...) ou un lieu (restauration collective, établissements publics...) avec plus de 10 personnes présentes. Il permet d'identifier les personnes appelées "co-exposées" : des personnes ont pu ne pas être identifiées lors de la recherche initiale des cas contact avec la personne testée positive. En France, c'est l'Assurance maladie qui a été chargée de cette activité. Selon les premiers résultats, près de 10% des patients zéro contactés ont été capables d'identifier un événement jugé comme étant à l'origine de leur contamination

et donnant lieu à l'identification de personnes co-exposées (309). Dans les jours qui ont suivi leur isolement, près de 10 % de ces personnes co-exposées sont, elles-aussi, devenues positives. Néanmoins, je n'ai trouvé aucune publication scientifique sur l'évaluation d'une telle méthode, et son application pratique dans le contexte de l'Afrique me paraît compliquée.

En conclusion, le contact tracing peut donc être considéré comme un des outils de santé publique pour contrôler une épidémie avec transmission de personne à personne, en particulier durant sa phase aigüe. Cependant, son efficacité pourrait être limitée par des approches méthodologiques hétérogènes, un intervalle de génération court, et le manque d'outils numériques adaptés et intégrés au dispositif général de surveillance.

4.4.3 Enjeux sur la surveillance électronique

La plupart des centres de santé et des laboratoires périphériques dans le monde notifient encore avec des supports papier, par téléphone ou mail. De plus, la communication entre les différents acteurs lors d'épidémies reste compliquée car elle utilise de multiples canaux. Que ce soit pour la recherche des cas ou pour celle des contacts, l'enjeu commun est la digitalisation des données au niveau de ces « producteurs » de données (laboratoires et cliniciens) et leur centralisation pour un partage en temps réel et des actions rapides et coordonnées.

La surveillance électronique (e-Surveillance) est définie par l'OMS comme « *l'utilisation de systèmes électroniques pour faciliter les fonctions de surveillance en santé publique : la prévention, la prédiction, la détection et la réponse pour tout événement aigu de santé publique* » (310). L'utilisation d'appareils mobiles a le potentiel de renforcer les systèmes de surveillance en améliorant la rapidité, l'exhaustivité et la qualité des données, en particulier dans les zones difficiles d'accès (311).

La nécessité de passer à une surveillance électronique est devenue particulièrement évidente pendant l'épidémie de maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest. Depuis, une large gamme d'outils se sont développés et sont utilisés en Afrique. Cependant, la plupart d'entre eux n'offrent pas un ensemble complet d'attributs, ce qui oblige les agents de santé publique à utiliser plusieurs outils en parallèle. Seuls 13 % (4/30) des outils couvrent la plupart des attributs, y compris les plus pertinents pour la réponse à la pandémie de Covid-19, tels que l'interface laboratoire, le suivi des contacts et la visualisation du réseau de transmission (312). L'application DHIS-2 (District Health Information System, version 2) est largement utilisée en Afrique. Durant la pandémie, le développement de son option « tracker » a permis de collecter des données individuelles au niveau des laboratoires. En 2016, l'OMS lançait, en partenariat avec le Nigéria, le système EWARS de l'OMS (313). Ce système permet de mettre en place un système de surveillance rapidement à partir de téléphones mobiles et d'une plateforme dédiée. Les premières évaluations sont encourageantes, comme au Nigéria (314), au Mexique ou en Colombie (315). La solution SORMAS (« *Surveillance Outbreak Response Management*

and Analysis System ») a été développé par le centre de recherche allemand HZI (Helmholtz Centre for Infection Research) avec le CDC Nigerian, et mis en œuvre lors de l'épidémie d'Ebola en 2014 (316), puis lors d'une épidémie de variole du singe en 2017 (26). C'est un système de surveillance, de gestion et d'analyse des interventions en cas d'épidémie. Depuis, il a été mis en place au Ghana, en Côte d'Ivoire, et je participe actuellement à sa mise en œuvre dans une région pilote en RDC. Il a l'avantage d'intégrer plusieurs dimensions de la surveillance, dont la collecte individuelle ou agrégée des cas, la SBI et la SBE, le suivi des mesures de contrôle, comme la prise en charge des cas, les campagnes de vaccination et le contact tracing.

En France, le *Système d'Information de Dépistage Populationnel (SI-DEP)* a été mis en place en avril 2020, avec l'objectif d'informatiser et de centraliser le processus de dépistage des tests (RT-PCR) réalisés par l'ensemble des laboratoires de ville et établissements hospitaliers concernant le Sars-CoV-2 (317). Fort de cette expérience, l'objectif affiché aujourd'hui est de généraliser la digitalisation des laboratoires via un entrepôt national de données de biologie médicale (ENDB) (318). En Allemagne, le projet DEMIS vise également à digitaliser toutes les notifications obligatoires au niveau des cliniciens et laboratoires déclarants (319), et a été largement accéléré par la pandémie. L'outil numérique « *Contact covid* » a été développé pour tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, biologistes des laboratoires de dépistage, et les professionnels habilités par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, Santé publique France et les Agences Régionales de Santé), avec l'objectif d'identifier des personnes-contacts autour d'un cas Covid-19. Il permet de vérifier que chacun a été appelé, informé, testé, et accompagné.

Il faut se garder néanmoins des tentations de « *techno-solutionnistes* » et être attentif aux dérives possibles quant à l'utilisation frauduleuse des données personnelles. Durant la pandémie de Covid-19, une cinquantaine d'applications de traçage ont été disponibles dans une trentaine de pays. Toutefois, le quart d'entre elles n'avaient pas adopté de politiques de protection de la vie privée et 60 % d'entre elles n'avaient pas implanté de mesures spécifiques d'anonymisation (320). Il est impératif de maintenir une réglementation stricte sur la protection des données, leur utilisation et leur conservation.

En conclusion, la pandémie de Covid-19 a mis en évidence un sous-investissement chronique généralisé dans la santé numérique qui a entravé les réponses de santé publique à la pandémie. La Déclaration de Riyad sur la santé numérique, formulée par une équipe interdisciplinaire internationale d'experts médicaux, universitaires et industriels lors du Sommet mondial sur la santé numérique de Riyad en août 2020, a fourni un ensemble de recommandations sur la santé numérique à la communauté mondiale de la santé pour faire face au défi des pandémies actuelles et futures (321).

Conclusion générale

La mondialisation croissante des échanges implique une augmentation des flux internationaux de voyageurs et de marchandises qui peut favoriser la propagation des maladies infectieuses. Dorénavant, une crise sanitaire dans un pays peut avoir des répercussions très rapides sur l'activité et l'économie dans de nombreuses parties du monde, comme en ont témoigné les crises liées à la pandémie grippale associée au virus A(H1N1) en 2009, l'épidémie de *E. Coli* O104 :H4 en 2011, l'épidémie du virus Ebola en 2014, et tout récemment, la pandémie de Covid-19.

La pandémie de Covid-19 a révélé des faiblesses dans la surveillance des maladies dans presque tous les pays. L'identification des cas et des contacts a été entravée par une faible capacité diagnostique et de séquençage, un suivi des contacts insuffisant, des systèmes de données fragmentées, des informations incomplètes pour les intervenants en santé publique, et une gouvernance sous-optimale de tous ces éléments. Une fois que le Sars-CoV-2 s'est répandu, les interventions pour contrôler la transmission communautaire ont été minés par la faiblesse de la surveillance des cas et des décès, et l'insuffisance des capacités nationales à intégrer les données pour un ajustement rapide des mesures de santé publique. L'émergence de variants du Sars-CoV-2 ont mis en évidence l'insuffisance des capacités de séquençage des agents pathogènes dans de nombreux pays et a conduit à des appels à un séquençage élargi du virus. Cependant, un séquençage sans épidémiologie ni données de surveillance clinique est insuffisant pour savoir rapidement si les nouveaux variants du Sars-CoV-2 sont plus transmissibles, plus mortels, ou plus capables d'échapper à l'immunité, y compris l'immunité induite par le vaccin.

L'amélioration des systèmes de surveillance des maladies émergentes nécessite : 1) d'accélérer la digitalisation et la mise en réseau des systèmes d'information sanitaire à tous les niveaux, des centres de santé et laboratoires périphériques jusqu'à l'échelon international ; 2) la captation, l'utilisation effective et la mise en relation d'autres sources de données (communautaires, enregistrements des décès, données animales et environnementales) et l'utilisation régulée d'internet et des réseaux sociaux ; 3) de renforcer les compétences et l'expertise des épidémiologistes de terrain et leur mise en réseau ; 4) d'investir dans la recherche au cours et entre les épidémies ; et 5) que les bailleurs de fonds et les gouvernements reconnaissent le caractère inévitable des prochaines épidémies de maladies infectieuses ou autres, aux conséquences graves, notre vulnérabilité à celles-ci et la nécessité d'investir en santé mondiale. Le RSI, adopté en 2005, occupe désormais une place stratégique pour l'atteinte d'un équilibre entre protection de la santé publique et sauvegarde du développement économique. Un nouveau traité, dont la ratification devrait intervenir au plus tard fin 2024, devrait en optimiser l'application.

Bibliographie

1. Altmann M, Parola P, Delmont J, et al. Knowledge, attitudes, and practices of French travelers from Marseille regarding rabies risk and prevention. *J. Travel Med.* 2009;16(2):107–111.
2. Perez F, Ba H, Dastagire SG, et al. The role of community health workers in improving child health programmes in Mali. *BMC Int. Health Hum. Rights.* 2009;9:28.
3. Organisation mondiale de la Santé. Bureau OMS de Lyon. (<http://www.who.int/ihr/lyon/fr/>). (Accessed January 26, 2021)
4. WHO EMRO | Emerging and dangerous pathogens laboratory network | EDPLN | Health topics. (<http://www.emro.who.int/health-topics/edpln/index.html>). (Accessed January 26, 2021)
5. Altmann M, Nahapetyan K, Asghar H. Identifying hotspots of viral haemorrhagic fevers in the Eastern Mediterranean Region: perspectives for the Emerging and Dangerous Pathogens Laboratory Network. *East. Mediterr. Health J. Rev. Sante Mediterr. Orient. Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 2019;24(11):1049–1057.
6. Université Lyon 1. Lyon-Kaboul: Coopération Pharmaceutique. (<http://lyon-kaboul.univ-lyon1.fr/htm/missions/ucbl/internes.htm>). (Accessed January 14, 2021)
7. Action Contre la Faim. Nous découvrir : nos valeurs, expertises et combats. (<https://www.actioncontrelafaim.org/nous-decouvrir/>). (Accessed January 26, 2021)
8. Médecins Sans Frontières. Evaluation of MSF OCBA's Decentralised Models of Care in Kabo, Central African Republic. *MSF Intersect. Eval. Group.* 2020;(<https://evaluation.msf.org/evaluation-report/evaluation-of-msf-ocbas-decentralised-models-of-care-in-kabo-central-african>). (Accessed January 23, 2021)
9. Médecins Sans Frontières. Evaluation of MSF OCBA's Decentralised Models of Care in Kalehe, Democratic Republic of Congo. *MSF Intersect. Eval. Group.* 2020;(<https://evaluation.msf.org/evaluation-report/evaluation-of-msf-ocbas-decentralised-models-of-care-in-kalehe-democratic-republic>). (Accessed January 23, 2021)
10. Médecins Sans Frontières. Evaluation of MSF OCBA's Decentralised Models of Care in Malakal, South Sudan. *MSF Intersect. Eval. Group.* 2020;(<https://evaluation.msf.org/evaluation-report/evaluation-of-msf-ocbas-decentralised-models-of-care-in-malakal-south-sudan>). (Accessed January 23, 2021)
11. Centers for Disease Control and Prevention DC. Defining Field Epidemiology. 2020;(<https://www.cdc.gov/eis/field-epi-manual/chapters/Defining-Field-Epi.html>). (Accessed May 4, 2022)
12. Koo D, Thacker SB. In snow's footsteps: Commentary on shoe-leather and applied epidemiology. *Am. J. Epidemiol.* 2010;172(6):737–739.
13. Schneider D, Evering-Watley M, Walke H, et al. Training the Global Public Health Workforce Through Applied Epidemiology Training Programs. *Public Health Rev.* 2011;33(1).

14. Nsubuga P, Nwanyanwu O, Nkengasong JN, et al. Strengthening public health surveillance and response using the health systems strengthening agenda in developing countries. *BMC Public Health*. 2010;10 Suppl 1:S5.
15. Training Programs in Epidemiology and Public Health Interventions Network (TEPHINET). Training Programs. (<https://www.tephinet.org/training-programs>). (Accessed May 6, 2022)
16. Moren A, Drucker J, Rowland M, et al. European Program for Intervention Epidemiology Training (EPIET): a training epidemiologic intervention in Europe. *Rev. Epidemiol. Sante Publique*. 1998;46(6):533–540.
17. Pezzoli L, Keramarou M, Ladbury G, et al. Time, place, and people: composition of the EPIET Alumni Network and its contribution to the European public health resource in 2013. *Epidemiol. Infect.* 2015;143(12):2539–2546.
18. Radun D, Bernard H, Altmann M, et al. Preliminary case report of fatal anthrax in an injecting drug user in North-Rhine-Westphalia, Germany, December 2009. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 2010;15(2).
19. Altmann M, Spode A, Altmann D, et al. Timeliness of surveillance during outbreak of Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* infection, Germany, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17(10):1906–1909.
20. Altmann M, an der Heiden M, Scheufele R, et al. The risk of AIDS-defining events is decreasing over time in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *BMC Infect. Dis.* 2012;12(1):94.
21. Altmann M, Fiebig L, Soyka J, et al. Severe cases of pandemic (H1N1) 2009 in children, Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17(2):186–192.
22. Altmann M, Fiebig L, Buda S, et al. Unchanged severity of influenza A(H1N1)pdm09 infection in children during first postpandemic season. *Emerg. Infect. Dis.* 2012;18(11):1755–1762.
23. Swanson KC, Altare C, Wesseh CS, et al. Contact tracing performance during the Ebola epidemic in Liberia, 2014–2015. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018;12(9):e0006762.
24. Altmann M, Suarez-Bustamante M, Soulier C, et al. First Wave of the 2016–17 Cholera Outbreak in Hodeidah City, Yemen – ACF Experience and Lessons Learned. *PLOS Curr. Outbreaks* [electronic article]. 2017;(index.html%3Fp=77767.html). (Accessed January 4, 2021)
25. Perscheid C, Benzler J, Hermann C, et al. Ebola Outbreak Containment: Real-Time Task and Resource Coordination With SORMAS. *Front. ICT* [electronic article]. 2018;5. (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fict.2018.00007/full>). (Accessed June 17, 2019)
26. Silenou BC, Tom-Aba D, Adeoye O, et al. Use of Surveillance Outbreak Response Management and Analysis System for Human Monkeypox Outbreak, Nigeria, 2017–2019. *Emerg. Infect. Dis.* 2020;26(2):345–349.
27. ACF International. WASH’Nutrition. A practical guidebook on increasing nutritional impact through integration of WASH and nutrition programmes. 2017;(https://www.actionagainsthunger.org/sites/default/files/publications/2017_ACF_WASH_Nutrition_Guidebook_BD.pdf). (Accessed May 4, 2022)

28. Dodos J, Mattern B, Lapegue J, et al. Relationship between water, sanitation, hygiene, and nutrition: what do Link NCA nutrition causal analyses say? *Waterlines*. 2017;36(4):284–304.
29. Altmann M, Fermanian C, Jiao B, et al. Nutrition surveillance using a small open cohort: experience from Burkina Faso. *Emerg. Themes Epidemiol*. 2016;13:12.
30. Altmann M, Altare C, van der Spek N, et al. Effectiveness of a Household Water, Sanitation and Hygiene Package on an Outpatient Program for Severe Acute Malnutrition: A Pragmatic Cluster-Randomized Controlled Trial in Chad. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018;98(4):1005–1012.
31. Vray M, Hedible BG, Adam P, et al. A multicenter, randomized controlled comparison of three renutrition strategies for the management of moderate acute malnutrition among children aged from 6 to 24 months (the MALINEA project). *Trials*. 2018;19(1):666.
32. Fagherazzi-Pagel H. Maladies émergentes et réémergentes chez l'homme: concepts, facteurs d'émergence, alertes, riposte et coopération mondiale [Rapport de recherche]. *INIST-CNRS*. 2008;(208):76.
33. Virchow RC. Report on the Typhus Epidemic in Upper Silesia. *Am. J. Public Health*. 2006;96(12):2102–2105.
34. Morse SS, Schluederberg A. Emerging Viruses: The Evolution of Viruses and Viral Diseases. *J. Infect. Dis.* 1990;162(1):1–7.
35. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 1995;1(1):7–15.
36. Toma B. Qu'est-ce qu'une maladie émergente ? *Epidémiol Santé Anim.* 2003;44:11.
37. Woolhouse MEJ, Gowtage-Sequeria S. Host Range and Emerging and Reemerging Pathogens. *Emerg. Infect. Dis.* 2005;11(12):1842–1847.
38. Jones KE, Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008;451(7181):990–993.
39. National Institutes of Health (US). Understanding Emerging and Re-emerging Infectious Diseases. Biological Sciences Curriculum Study. NIH Curriculum Supplement Series. Bethesda (MD): 2007 (Accessed May 5, 2022).(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20370/>). (Accessed May 5, 2022)
40. Schuffenecker I, Iteman I, Michault A, et al. Genome microevolution of chikungunya viruses causing the Indian Ocean outbreak. *PLoS Med*. 2006;3(7):e263.
41. Patz JA, Daszak P, Tabor GM, et al. Unhealthy Landscapes: Policy Recommendations on Land Use Change and Infectious Disease Emergence. *Environ. Health Perspect.* 2004;112(10):1092–1098.
42. Daszak P, Cunningham AA, Hyatt AD. Anthropogenic environmental change and the emergence of infectious diseases in wildlife. *Acta Trop*. 2001;78(2):103–116.
43. Toé KH, Jones CM, N'Fale S, et al. Increased Pyrethroid Resistance in Malaria Vectors and Decreased Bed Net Effectiveness, Burkina Faso. *Emerg. Infect. Dis.* 2014;20(10):1691–1696.

44. Martens P, Hall L. Malaria on the move: human population movement and malaria transmission. *Emerg. Infect. Dis.* 2000;6(2):103–109.
45. Kurpiers LA, Schulte-Herbrüggen B, Ejotre I, et al. Bushmeat and Emerging Infectious Diseases: Lessons from Africa. *Probl. Wildl.* 2015;507–551.
46. European Food Safety Authority. Tracing seeds, in particular fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds, in relation to the Shiga toxin-producing *E. coli* STEC O104:H4 outbreaks in Germany and France. 2011;(https://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/en-176). (Accessed March 3, 2022)
47. Santé public France. Investigation de cas groupés de syndrome hémolytique et urémique (SHU) et d'infections à *E. coli* producteurs de shiga-toxine (STEC) en lien avec la consommation de pizzas Fraîch'Up de marque Buitoni®. Point de situation au 25 avril 2022. (https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2022/investigation-de-cas-groupes-de-syndrome-hemolytique-et-uremique-shu-et-d-infections-a-e.-coli-producteurs-de-shiga-toxine-stec-en-lien-avec-la2). (Accessed May 9, 2022)
48. Kraemer MUG, Reiner RC, Brady OJ, et al. Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nat. Microbiol.* 2019;4(5):854–863.
49. Alizon S. Évolution, écologie et pandémies. Points Sciences; 2020 (Accessed March 1, 2022).(https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03045497). (Accessed March 1, 2022)
50. World Bank. Physicians (per 1,000 people) - Liberia | Data. (https://data.worldbank.org/indicator/SH.MED.PHYS.ZS?locations=LR). (Accessed March 1, 2022)
51. World health statistics 2021: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2021 (Accessed January 4, 2022).(https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics). (Accessed January 4, 2022)
52. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature.* 2004;430(6996):242–249.
53. Binder S, Levitt AM, Sacks JJ, et al. Emerging infectious diseases: public health issues for the 21st century. *Science.* 1999;284(5418):1311–1313.
54. World Bank. People, Pathogens and Our Planet: The Economics of One Health. Washington, DC: 2012 (https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/11892). (Accessed March 3, 2022)
55. Parpia AS, Ndeffo-Mbah ML, Wenzel NS, et al. Effects of Response to 2014-2015 Ebola Outbreak on Deaths from Malaria, HIV/AIDS, and Tuberculosis, West Africa. *Emerg. Infect. Dis.* 2016;22(3):433–441.
56. Barden-O'Fallon J, Barry MA, Brodish P, et al. Rapid Assessment of Ebola-Related Implications for Reproductive, Maternal, Newborn and Child Health Service Delivery and Utilization in Guinea. *PLoS Curr.* 2015;7:ecurrents.outbreaks.0b0ba06009dd091bc39ddb3c6d7b0826.
57. United Nations Development Programme. Assessing the socio-economic impacts of Ebola Virus Disease in Guinea, Liberia and Sierra Leone - The Road to Recovery. New York: 2014 (Accessed March 3,

- 2022).(<https://www1.undp.org/content/dam/rba/docs/Reports/EVD%20Synthesis%20Report%2023Dec2014.pdf>). (Accessed March 3, 2022)
58. Robinson L, Muttter R, Viboud C, et al. Impact of the fall 2009 influenza A(H1N1)pdm09 pandemic on US hospitals. *Med. Care*. 2013;51(3):259–265.
 59. Falcone, Robert E, Detty, Andrew. The Next Pandemic: Hospital Management. *Emerg. Med. Rep.* 2015;36(26).
 60. Washington Post. Why the brutal murder of several Ebola workers may hint at more violence to come. (<https://www.washingtonpost.com/news/morning-mix/wp/2014/09/19/why-the-brutal-murder-of-eight-ebola-workers-may-hint-at-more-violence-to-come/>). (Accessed March 3, 2022)
 61. Barrett R, Brown PJ. Stigma in the time of influenza: social and institutional responses to pandemic emergencies. *J. Infect. Dis.* 2008;197 Suppl 1:S34–S7.
 62. Toole MJ, Waldman RJ. Prevention of Excess Mortality in Refugee and Displaced Populations in Developing Countries. *JAMA*. 1990;263(24):3296–3302.
 63. Person B, Sy F, Holton K, et al. Fear and Stigma: The Epidemic within the SARS Outbreak. *Emerg. Infect. Dis.* 2004;10(2):358–363.
 64. Campese C, Coulombier,D, de Valk, H, et al. L’alerte sanitaire en France. Principes et organisation. Rapport d’un groupe de travail de l’Institut de veille sanitaire. Version préliminaire. Mai 2005. Santé Publique France (<https://www.santepubliquefrance.fr/notices/l-alerte-sanitaire-en-france.-principes-et-organisation.-rapport-d-un-groupe-de-travail-de-l-institut-de-veille-sanitaire.-version-preliminaire.-ma>). (Accessed January 31, 2022)
 65. Desenclos J-C, Vaillant V, Delarocque Astagneau E, et al. Les principes de l’investigation d’une épidémie dans une finalité de santé publique. *Médecine Mal. Infect.* 2007;37(2):77–94.
 66. Grais RF, Conlan AJK, Ferrari MJ, et al. Time is of the essence: exploring a measles outbreak response vaccination in Niamey, Niger. *J. R. Soc. Interface.* 2008;5(18):67–74.
 67. Buehler JW, Hopkins RS, Overhage JM, et al. Framework for evaluating public health surveillance systems for early detection of outbreaks: recommendations from the CDC Working Group. *MMWR Recomm. Rep. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.* 2004;53(RR-5):1–11.
 68. Bruckner C, Checchi F. Detection of infectious disease outbreaks in twenty-two fragile states, 2000-2010: a systematic review. *Confl. Health.* 2011;5(1):13.
 69. Huang Y. The SARS epidemic and its aftermath in china: a political perspective. National Academies Press (US); 2004 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92479/>). (Accessed January 6, 2022)
 70. Organisation mondiale de la Santé. Révision du Règlement sanitaire international. 2005;(https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_3-fr.pdf)
 71. Moon S, Sridhar D, Pate MA, et al. Will Ebola change the game? Ten essential reforms before the next pandemic. The report of the Harvard-LSHTM Independent Panel on the Global Response to Ebola. *Lancet*. 2015;386(10009):2204–2221.

72. Nishiura H, Chowell G. Early transmission dynamics of Ebola virus disease (EVD), West Africa, March to August 2014. *Eurosurveillance*. 2014;19(36):20894.
73. Dabis François, Desenclos J-Claude. *Epidémiologie de terrain* (2e édition) : Méthodes et applications. 2017 809 p.(<http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/507609/>)
74. Organisation mondiale de la Santé. Détection précoce, évaluation et réponse lors d’une urgence de santé publique : Mise en oeuvre de l’alerte précoce et réponse notamment la surveillance fondée sur les événements. 2014;(<https://apps.who.int/iris/handle/10665/144804>)
75. Europa - Public Health - European Centre for Disease Prevention and Control. (https://ec.europa.eu/health/ph_overview/strategy/ecdc/ecdc_en.htm). (Accessed January 25, 2022)
76. L’OMS et l’Allemagne créent un nouveau centre consacré à la prévention des épidémies. (<https://www.who.int/fr/news/item/05-05-2021-who-germany-launch-new-global-hub-for-pandemic-and-epidemic-intelligence>). (Accessed January 25, 2022)
77. Motlaleng M, Edwards J, Namboze J, et al. Driving towards malaria elimination in Botswana by 2018: progress on case-based surveillance, 2013-2014. *Public Health Action*. 2018;8(Suppl 1):S24–S28.
78. Birkhead GS, Maylahn CM. State and Local Public Health Surveillance in the United States. In: *Principles & Practice of Public Health Surveillance*. Oxford University Press; 2010 (<https://oxford.universitypressscholarship.com/10.1093/acprof:oso/9780195372922.001.0001/acprof-9780195372922-chapter-18>). (Accessed December 16, 2021)
79. Desenclos J-C. La surveillance des maladies infectieuses : principes et organisation en France en 2005. *Médecine Mal. Infect.* 2005;35(5):232–244.
80. Grad YH, Lipsitch M, Feldgarden M, et al. Genomic epidemiology of the Escherichia coli O104:H4 outbreaks in Europe, 2011. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012;109(8):3065–3070.
81. Mandl KD, Overhage JM, Wagner MM, et al. Implementing syndromic surveillance: a practical guide informed by the early experience. *J. Am. Med. Inform. Assoc. JAMIA*. 2004;11(2):141–150.
82. Buckeridge DL. Outbreak detection through automated surveillance: a review of the determinants of detection. *J. Biomed. Inform.* 2007;40(4):370–379.
83. Jackson ML, Baer A, Painter I, et al. A simulation study comparing aberration detection algorithms for syndromic surveillance. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2007;7:6.
84. Unkel S, Farrington CP, Garthwaite PH, et al. Statistical methods for the prospective detection of infectious disease outbreaks: a review. *J. R. Stat. Soc. Ser. A Stat. Soc.* 2012;175(1):49–82.
85. Brown V, Jacquier G, Coulombier D, et al. Rapid assessment of population size by area sampling in disa.pdf. 2001;25(2):164–171.
86. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. 2022;(<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>). (Accessed May 6, 2022)

87. World Health Organization. Communicable disease surveillance and response systems: guide to monitoring and evaluating. World Health Organization; 2006 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/69331>). (Accessed April 11, 2022)
88. German RR, Lee LM, Horan JM, et al. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2001;50(RR-13):1–35; quiz CE1-7.
89. Frank C, Faber MS, Askar M, et al. Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011. *Eurosurveillance.* 2011;16(21):19878.
90. Askar M, Faber MS, Frank C, et al. Update on the ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome due to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) serotype O104, Germany, May 2011. *Eurosurveillance.* 2011;16(22):19883.
91. Robert Koch Institute. Weekly report—update on the ongoing STEC/HUS outbreak in Germany [in German]. 2011;(http://www.rki.de/cln_162/nn_2030884/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/24__11,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/24_11.pdf). (Accessed August 8, 2011)
92. Bundesinstitut für Risikobewertung. EHEC O104:H4 outbreak event in Germany clarified: sprouts of fenugreek seeds imported from Egypt as underlying cause - BfR. (https://www.bfr.bund.de/en/press_information/2011/21/ehec_o104_h4_outbreak_event_in_germany_clarified_sprouts_of_fenugreek_seeds_imported_from_egypt_as_underlying_cause-83273.html). (Accessed October 18, 2021)
93. Federal Ministry of Justice. Regulation on preventing and control of infectious diseases in humans (Act on Protection Against Infection). 2000;(<http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf>). (Accessed August 8, 2011)
94. Wadl M, Rieck T, Nachtnebel M, et al. Enhanced surveillance during a large outbreak of bloody diarrhoea and haemolytic uraemic syndrome caused by Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* in Germany, May to June 2011. *Eurosurveillance.* 2011;16(24):19893.
95. Krause G, Altmann D, Faensen D, et al. SurvNet electronic surveillance system for infectious disease outbreaks, Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 2007;13(10):1548–1555.
96. Hedberg CW, Greenblatt JF, Matyas BT, et al. Timeliness of enteric disease surveillance in 6 US states. *Emerg. Infect. Dis.* 2008;14(2):311–313.
97. Ward M, Brandsema P, van Straten E, et al. Electronic reporting improves timeliness and completeness of infectious disease notification, The Netherlands, 2003. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 2005;10(1):27–30.
98. Straetemans M, Altmann D, Eckmanns T, et al. Automatic outbreak detection algorithm versus electronic reporting system. *Emerg. Infect. Dis.* 2008;14(10):1610–1612.
99. Schumacher J, Diercke M, Salmon M, et al. Timeliness in the German surveillance system for infectious diseases: Amendment of the infection protection act in 2013 decreased local reporting time to 1 day. *PLOS ONE.* 2017;12(10):e0187037.
100. Texier G, Buisson Y. From outbreak detection to anticipation. *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique.* 2010;58(6):425–433.

101. Caserio-Schönemann C, Bousquet V, Fouillet A, Henry V. Le système de surveillance syndromique SurSaUD. *Bull Epidemiol Hebd Paris*. 2014;3–4:38–44.
102. UK government. Emergency department: weekly bulletins for 2021. *GOV.UK*. (<https://www.gov.uk/government/publications/emergency-department-weekly-bulletins-for-2021>). (Accessed April 12, 2022)
103. Boender TS, Cai W, Schranz M, et al. Using routine emergency department data for syndromic surveillance of acute respiratory illness in Germany, week 10-2017 and 10-2021. *medRxiv*; 2022 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.19.21262303v2>). (Accessed April 12, 2022)
104. Hughes HE, Edeghere O, O'Brien SJ, et al. Emergency department syndromic surveillance systems: a systematic review. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1891.
105. Mazick A, Europe OB of the P of a W on MMI. Monitoring excess mortality for public health action: potential for a future European network. *Wkly. Releases 1997–2007*. 2007;12(1):3107.
106. Statens Serum Institut. EuroMOMO Background Data. *EUROMOMO*. (<https://euromomo.eu/dev-404-page/>). (Accessed April 12, 2022)
107. World Health Organisation. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report. 2021. (<https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027336>). (Accessed March 1, 2022)
108. Organisation mondiale de la Santé, Bureau régional de l'Afrique. Guide technique pour la surveillance intégrée de la maladie et la riposte dans la région Africaine : troisième édition. 2019;(<https://www.afro.who.int/fr/publications/guide-technique-pour-la-surveillance-integree-de-la-maladie-et-la-riposte-dans-la>). (Accessed January 21, 2022)
109. Fall IS, Rajatonirina S, Yahaya AA, et al. Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) strategy: current status, challenges and perspectives for the future in Africa. *BMJ Glob. Health*. 2019;4(4):e001427.
110. Wolfe CM, Hamblion EL, Dzotsi EK, et al. Systematic review of Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) implementation in the African region. *PLOS ONE*. 2021;16(2):e0245457.
111. Phalkey RK, Yamamoto S, Awate P, et al. Challenges with the implementation of an Integrated Disease Surveillance and Response (IDSR) system: Systematic review of the lessons learned. *Health Policy Plan*. 2015;30(1):131–143.
112. Pouey J, Galey C, Chesneau J, et al. Implementation of a national waterborne disease outbreak surveillance system: overview and preliminary results, France, 2010 to 2019. *Eurosurveillance*. 2021;26(34).
113. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS: the Early Years and CDC's Response. (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su6004a11.htm>). (Accessed April 14, 2022)
114. Hyllestad S, Amato E, Nygård K, et al. The effectiveness of syndromic surveillance for the early detection of waterborne outbreaks: a systematic review. *BMC Infect. Dis*. 2021;21(1):696.
115. Grard G, Fair JN, Lee D, et al. A Novel Rhabdovirus Associated with Acute Hemorrhagic Fever in Central Africa. *PLOS Pathog*. 2012;8(9):e1002924.

116. Elie B, Alizon S. [Sars-CoV-2 genomic and phylodynamic analyses]. *Rev. Francoph. Lab. RFL*. 2020;2020(526):57–62.
117. Chin C-S, Sorenson J, Harris JB, et al. The Origin of the Haitian Cholera Outbreak Strain. *N. Engl. J. Med.* 2011;364(1):33–42.
118. GISAID - Initiative. (<https://www.gisaid.org/>). (Accessed April 14, 2022)
119. Inzaule SC, Tessema SK, Kebede Y, et al. Genomic-informed pathogen surveillance in Africa: opportunities and challenges. *Lancet Infect. Dis.* [electronic article]. 2021;0(0). ([https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30939-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30939-7/abstract)). (Accessed March 9, 2021)
120. Organisation mondiale de la Santé. Alerte précoce, surveillance et riposte en situation d'urgence : atelier technique de l'OMS, décembre 2009. *Relevé Épidémiologique Hebd.* 2010;85(14–15):129–139.
121. Africa Health Agenda International Conference (AHAIC) Commission. The State of Universal Health Coverage in Africa. Amref Health Africa; (<https://ahaic.org/download/executive-summary-the-state-of-universal-health-coverage-in-africa/>). (Accessed March 16, 2022)
122. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional pour l'Afrique. Guide pour la mise en place de la surveillance à base communautaire. 2014; (<http://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/guide-pour-la-mise-en-place-de-la-surveillance-a-base-communautaire.pdf>)
123. Ratnayake R, Tammaro M, Tiffany A, et al. People-centred surveillance: a narrative review of community-based surveillance among crisis-affected populations. *Lancet Planet. Health.* 2020;4(10):e483–e495.
124. Kuehne A, Keating P, Polonsky J, et al. Event-based surveillance at health facility and community level in low-income and middle-income countries: a systematic review. *BMJ Glob. Health.* 2019;4(6):e001878.
125. Madoff LC, Woodall JP. The Internet and the Global Monitoring of Emerging Diseases: Lessons from the First 10 Years of ProMED-mail. *Arch. Med. Res.* 2005;36(6):724–730.
126. Global Public Health Network - Home. *Glob. Public Health Netw.* (<https://gphnetwork.org/>). (Accessed January 25, 2022)
127. World Health Organisation. The Epidemic Intelligence from Open Sources Initiative. (<https://www.who.int/initiatives/eios>). (Accessed January 25, 2022)
128. Brownstein JS, Freifeld CC, Reis BY, et al. Surveillance Sans Frontières: Internet-based emerging infectious disease intelligence and the HealthMap project. *PLoS Med.* 2008;5(7):e151.
129. Nelson R. HealthMap: the future of infectious diseases surveillance? *Lancet Infect. Dis.* 2008;8(10):596.
130. Eames KTD, Tilston NL, Brooks-Pollock E, et al. Measured Dynamic Social Contact Patterns Explain the Spread of H1N1v Influenza. *PLOS Comput. Biol.* 2012;8(3):e1002425.

131. Wagner M, Pavlin J, Brillman JC, et al. Synthesis of Research on the Value of Unconventional Data for Early Detection of Disease Outbreaks. 2004. (<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.461.4371&rep=rep1&type=pdf>)
132. Guerrisi C, Turbelin C, Blanchon T, et al. Participatory Syndromic Surveillance of Influenza in Europe. *J. Infect. Dis.* 2016;214(suppl_4):S386–S392.
133. Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, et al. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *Lancet.* 2020;395(10227):871–877.
134. ACAPS. COVID-19 Government Measures Dataset. ACAPS. 2020;(<https://www.acaps.org/covid-19-government-measures-dataset>). (Accessed March 25, 2022)
135. Obépine (OBservatoire ÉPidémiologique daNs les Eaux usées). Réseau Obépine. (<https://www.reseau-obepine.fr/>). (Accessed April 7, 2022)
136. Wurtzer S, Waldman P, Levert M, et al. SARS-CoV-2 genome quantification in wastewaters at regional and city scale allows precise monitoring of the whole outbreaks dynamics and variants spreading in the population. *Sci. Total Environ.* 2022;810:152213.
137. Agence Régionale de Santé. Provence-Alpes Côte d’Azur. Surveillance épidémiologique des infections à virus West-Nile. (<https://www.paca.ars.sante.fr/surveillance-epidemiologique-des-infections-virus-west-nile>). (Accessed March 7, 2022)
138. Brownstein JS, Holford TR, Fish D. Enhancing West Nile Virus Surveillance, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2004;10(6):1129–1133.
139. Mohsin H, Asif A, Fatima M, et al. Potential role of viral metagenomics as a surveillance tool for the early detection of emerging novel pathogens. *Arch. Microbiol.* 2021;203(3):865–872.
140. Anne Fouillet. La surveillance syndromique en Europe : le projet européen Triple-S. *Bull. Épidémiologique Hebd.* [electronic article]. 2013; (http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2014/3-4/2014_3-4_6.html). (Accessed January 20, 2022)
141. Goodman RA, Buehler JW, Koplan JP. The epidemiologic field investigation: science and judgment in public health practice. *Am. J. Epidemiol.* 1990;132(1):9–16.
142. Böhmer MM, Buchholz U, Corman VM, et al. Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(8):920–928.
143. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Infection --- Mexico, March--April 2009. (58). (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0430a2.htm>). (Accessed May 10, 2022)
144. La grippe A tuerait moins que la grippe saisonnière. 2009; (https://www.lemonde.fr/planete/article/2009/10/14/la-grippe-a-tuerait-moins-que-la-grippe-saisonniere_1253951_3244.html). (Accessed April 14, 2022)
145. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States. *JAMA.* 2003;289(2):179–186.

146. Robert Koch Institute. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland: Saison 2009/10. (<https://influenza.rki.de/Saisonberichte/2009.pdf>). (Accessed October 19, 2021)
147. Robert Koch-Institute. Influenza-Weekly Report, Germany. 2010; (http://influenza.rki.de/Wochenberichte/2009_2010/2010-31.pdf). (Accessed May 2, 2012)
148. Poggensee G, Gilsdorf A, Buda S, et al. The first wave of pandemic influenza (H1N1) 2009 in Germany: from initiation to acceleration. *BMC Infect. Dis.* 2010;10:155.
149. Wilking H, Buda S, von der Lippe E, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Eurosurveillance.* 2010;15(49):19741.
150. World Health Organization. H1N1 in post-pandemic period. (http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html). (Accessed May 2, 2012)
151. Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, et al. The 1918 influenza pandemic: Lessons for 2009 and the future. *Crit. Care Med.* 2010;38(4 Suppl):e10–e20.
152. Miller MA, Viboud C, Balinska M, et al. The Signature Features of Influenza Pandemics — Implications for Policy. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(25):2595–2598.
153. Andreasen V, Viboud C, Simonsen L. Epidemiologic Characterization of the 1918 Influenza Pandemic Summer Wave in Copenhagen: Implications for Pandemic Control Strategies. *J. Infect. Dis.* 2008;197(2):270–278.
154. Poulakou G, Souto J, Balcells J, et al. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: characteristics of intensive care unit admissions in adults and children in Vall d’Hebron Hospital. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012;18(4):374–380.
155. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza-Associated Pediatric Deaths --- United States, September 2010--August 2011. (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6036a1.htm>). (Accessed December 17, 2021)
156. Cox CM, Blanton L, Dhara R, et al. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) deaths among children--United States, 2009-2010. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2011;52 Suppl 1:S69-74.
157. Mathews JD, McBryde ES, McVernon J, et al. Prior immunity helps to explain wave-like behaviour of pandemic influenza in 1918-9. *BMC Infect. Dis.* 2010;10:128.
158. Barry JM, Viboud C, Simonsen L. Cross-protection between successive waves of the 1918-1919 influenza pandemic: epidemiological evidence from US Army camps and from Britain. *J. Infect. Dis.* 2008;198(10):1427–1434.
159. von Kries R, Weiss S, Falkenhorst G, et al. Post-pandemic seroprevalence of pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection (swine flu) among children <18 years in Germany. *PLoS One.* 2011;6(9):e23955.
160. Eshima N, Tokumaru O, Hara S, et al. Sex- and Age-Related Differences in Morbidity Rates of 2009 Pandemic Influenza A H1N1 Virus of Swine Origin in Japan. *PLoS ONE.* 2011;6(4):e19409.

161. Athanasiou M, Baka A, Andreopoulou A, et al. Influenza surveillance during the post-pandemic influenza 2010/11 season in Greece, 04 October 2010 to 22 May 2011. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 2011;16(44):20004.
162. Bandaranayake D, Jacobs M, Baker M, et al. The second wave of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in New Zealand, January–October 2010. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 2011;16(6):19788.
163. World Health Organisation. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2012 southern hemisphere influenza season. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2011;(42):457–468.
164. Morrison C, Maurtua-Neumann P, Myint MT, et al. Pandemic (H1N1) 2009 outbreak at camp for children with hematologic and oncologic conditions. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17(1):87–89.
165. Buda S, Köpke K, Haas W. [Epidemiological characteristics of the influenza pandemic (H1N1) 2009 in Germany based on the mandatory notification of cases]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2010;53(12):1223–1230.
166. Mendoza Sánchez MC, Ruiz-Contreras J, Vivanco JL, et al. Respiratory virus infections in children with cancer or HIV infection. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2006;28(3):154–159.
167. Spaeder MC, Fackler JC. Hospital-acquired viral infection increases mortality in children with severe viral respiratory infection. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 2011;12(6):e317–321.
168. Liu C, Schwartz BS, Vallabhaneni S, et al. Pandemic (H1N1) 2009 infection in patients with hematologic malignancy. *Emerg. Infect. Dis.* 2010;16(12):1910–1917.
169. Brandt C, Rabenau HF, Bornmann S, et al. The impact of the 2009 influenza A(H1N1) pandemic on attitudes of healthcare workers toward seasonal influenza vaccination 2010/11. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 2011;16(17):19854.
170. Böhmer MM, Walter D, Müters S, et al. Seasonal influenza vaccine uptake in Germany 2007/2008 and 2008/2009: results from a national health update survey. *Vaccine.* 2011;29(27):4492–4498.
171. Khouzam RN, Parizianu C, Hafiz AM, et al. Fulminant myocarditis associated with novel H1N1 influenza A. *Heart Lung J. Crit. Care.* 2011;40(6):566–568.
172. Komai T, Nakazawa G, Asai S, et al. Fatal fulminant myocarditis associated with novel influenza A (H1N1) infection. *Eur. Heart J.* 2011;32(3):283.
173. Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R, et al. Critically Ill Children During the 2009–2010 Influenza Pandemic in the United States. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1450–e1458.
174. Yung M, Slater A, Festa M, et al. Pandemic H1N1 in children requiring intensive care in Australia and New Zealand during winter 2009. *Pediatrics.* 2011;127(1):e156–163.
175. Kendirli T, Demirkol D, Yildizdas D, et al. Critically ill children with pandemic influenza (H1N1) in pediatric intensive care units in Turkey. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 2012;13(1):e11–17.

176. van Zwol A, Witteveen R, Markhorst D, et al. Clinical features of a Dutch cohort of critically ill children due to the 2009 new influenza A H1N1 pandemic. *Clin. Pediatr. (Phila.)*. 2011;50(1):69–72.
177. Bagdure D, Curtis DJ, Dobyns E, et al. Hospitalized children with 2009 pandemic influenza A (H1N1): comparison to seasonal influenza and risk factors for admission to the ICU. *PloS One*. 2010;5(12):e15173.
178. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, et al. Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2010;51(8):887–894.
179. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2009;48(8):1003–1032.
180. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin. Infect. Dis.* 2019;68(6):e1–e47.
181. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e. V. Aktualisierte Empfehlung der DGPI zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der Infektion mit dem Neuen Influenza/H1N1v-Virus bei Kindern und Jugendlichen (Stand 09.11.2009). 2009; (https://dgpi.de/wp-content/uploads/2012/12/InfIA-H1N1v-DGPI-Empfehlungen_09Nov2009.pdf). (Accessed December 17, 2021)
182. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir. Med.* 2014;2(5):395–404.
183. Coffin SE, Leckerman K, Keren R, et al. Oseltamivir Shortens Hospital Stays of Critically Ill Children Hospitalized with Seasonal Influenza: A Retrospective Cohort Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011;30(11):962–966.
184. Eriksson CO, Graham DA, Uyeki TM, et al. Risk factors for mechanical ventilation in U.S. children hospitalized with seasonal influenza and 2009 pandemic influenza A*. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 2012;13(6):625–631.
185. German Standing Vaccination Committee (STIKO). Epidemiological Bulletin—vaccination against new Influenza A (H1N1) 2009. Oct 2009. (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/41_09.pdf?__blob=publicationFile)
186. World Health Organisation. Review of the 2010–2011 winter influenza season, northern hemisphere. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2011;(22):222–227.
187. Damm O, Krefft A, Witte J, et al. PIN116 Influenza Vaccination Coverage Rates in Germany. *Value Health.* 2020;23:S563.
188. World Health Organisation. Pandemic (H1N1) 2009: update 103. 2010; (https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2010_06_04-en). (Accessed April 14, 2022)

189. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2012;12(9):687–695.
190. Emergency Committee of World Health Organisation. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). ([https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))). (Accessed March 11, 2022)
191. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 22. Geneva: 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/330991>). (Accessed March 11, 2022)
192. Massinga Loembé M, Tshangela A, Salyer SJ, et al. COVID-19 in Africa: the spread and response. *Nat. Med.* 2020;26(7):999–1003.
193. Olayanju O, Bamidele O, Edem F, et al. SARS-CoV-2 Seropositivity in Asymptomatic Frontline Health Workers in Ibadan, Nigeria. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021;104(1):91–94.
194. Cabore JW, Karamagi HC, Kipruto H, et al. The potential effects of widespread community transmission of SARS-CoV-2 infection in the World Health Organization African Region: a predictive model. *BMJ Glob. Health.* 2020;5(5):e002647.
195. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (<https://covid19.who.int>). (Accessed March 15, 2022)
196. Wang J, Tang K, Feng K, et al. Impact of Temperature and Relative Humidity on the Transmission of COVID-19: A Modeling Study in China and the United States. *BMJ Open.* 2021;11(2):e043863.
197. Rice BL, Annapragada A, Baker RE, et al. Variation in SARS-CoV-2 outbreaks across sub-Saharan Africa. *Nat. Med.* 2021;27(3):447–453.
198. Tso FY, Lidenge SJ, Peña PB, et al. High prevalence of pre-existing serological cross-reactivity against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) in sub-Saharan Africa. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;102:577–583.
199. Davies NG, Klepac P, Liu Y, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat. Med.* 2020;26(8):1205–1211.
200. Li F, Li Y-Y, Liu M-J, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. *Lancet Infect. Dis.* 2021;21(5):617–628.
201. Bergeri I, Whelan M, Ware H, et al. Global epidemiology of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis of standardized population-based seroprevalence studies, Jan 2020-Oct 2021. *medRxiv.* 2021;2021.12.14.21267791.
202. Kleynhans J, Tempia S, Wolter N, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in a rural and urban community household cohort in South Africa, after the third wave, April-November 2021. *medRxiv.* 2022;2022.02.10.22270772.
203. Lewis HC, Ware H, Whelan M, et al. SARS-CoV-2 infection in Africa: A systematic review and meta-analysis of standardised seroprevalence studies, from January 2020 to December 2021.

- medRxiv; 2022. (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.14.22270934v1>). (Accessed May 11, 2022)
204. Epicentre. COVID-19 en Afrique & au Yémen : que nous apprennent les enquêtes de séroprévalence ? (<https://epicentre.msf.org/actualites/covid-19-en-afrique-au-yemen-que-nous-apprennent-les-enquetes-de-seroprevalence>). (Accessed March 17, 2022)
 205. Barrie MB, Lakoh S, Kelly JD, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Sierra Leone, March 2021: a cross-sectional, nationally representative, age-stratified serosurvey. *medRxiv*. 2021;2021.06.27.21259271.
 206. Gignoux E, Athanassiadis F, Yarrow AG, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies and retrospective mortality in a refugee camp, Dagahaley, Kenya. *PLOS ONE*. 2021;16(12):e0260989.
 207. Mulenga LB, Hines JZ, Fwoloshi S, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in six districts in Zambia in July, 2020: a cross-sectional cluster sample survey. *Lancet Glob. Health*. 2021;9(6):e773–e781.
 208. Nkuba AN, Makiala SM, Guichet E, et al. High Prevalence of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Anti-SARS-CoV-2) Antibodies After the First Wave of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo: Results of a Cross-sectional Household-Based Survey. *Clin. Infect. Dis*. 2022;74(5):882–890.
 209. Chechet GD, Kwaga JKP, Yahaya J, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in Kaduna State, Nigeria during October/November 2021, following three waves of infection and immediately prior to detection of the Omicron variant. *medRxiv*. 2021;2021.12.21.21268166.
 210. Impouma B, Mboussou F, Shahpar C, et al. Estimating the SARS-CoV2 infections detection rate and cumulative incidence in the World Health Organization African Region 10 months into the pandemic. *Epidemiol. Infect*. 2021;149:e264.
 211. Pullano G, Di Domenico L, Sabbatini CE, et al. Underdetection of cases of COVID-19 in France threatens epidemic control. *Nature*. 2021;590(7844):134–139.
 212. Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int. J. Infect. Dis*. 2020;92:214–217.
 213. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int. J. Infect. Dis*. 2020;93:284–286.
 214. Du Z, Xu X, Wu Y, et al. The serial interval of COVID-19 from publicly reported confirmed cases. *medRxiv*. 2020;2020.02.19.20025452.
 215. Zhao S, Gao D, Zhuang Z, et al. Estimating the Serial Interval of the Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Statistical Analysis Using the Public Data in Hong Kong From January 16 to February 15, 2020. *Front. Phys.* [electronic article]. 2020; (<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2020.00347/full>). (Accessed March 24, 2022)
 216. Musa SS, Zhao S, Wang MH, et al. Estimation of exponential growth rate and basic reproduction number of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Africa. *Infect. Dis. Poverty*. 2020;9(1):96.

217. Griffin J, Casey M, Collins Á, et al. Rapid review of available evidence on the serial interval and generation time of COVID-19. *BMJ Open*. 2020;10(11):e040263.
218. Ratovoson R, Razafimahatratra R, Randriamanantsoa L, et al. Household transmission of COVID-19 among the earliest cases in Antananarivo, Madagascar. *Influenza Other Respir. Viruses* [electronic article]. 2021; (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/irv.12896>). (Accessed October 4, 2021)
219. Sun K, Wang W, Gao L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science*. 2021;371(6526):eabe2424.
220. Lau MSY, Grenfell B, Thomas M, et al. Characterizing superspreading events and age-specific infectiousness of SARS-CoV-2 transmission in Georgia, USA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2020;117(36):22430–22435.
221. Du Z, Liu C, Wang C, et al. Reproduction Numbers of SARS-CoV-2 Variants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis*. 2022;ciac137.
222. Liu Y, Rocklöv J. The effective reproduction number for the omicron SARS-CoV-2 variant of concern is several times higher than Delta. *J. Travel Med*. 2022;taac037.
223. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, et al. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2020;98:180–186.
224. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *Lancet Infect. Dis*. 2020;20(5):e102–e107.
225. Ra SH, Lim JS, Kim G-U, et al. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Thorax*. 2021;76(1):61–63.
226. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat. Med*. 2020;26(5):672–675.
227. Cohen C, Kleynhans J, Gottberg A von, et al. SARS-CoV-2 incidence, transmission, and reinfection in a rural and an urban setting: results of the PHIRST-C cohort study, South Africa, 2020–21. *Lancet Infect. Dis*. [electronic article]. 2022; ([https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00069-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00069-X/fulltext)). (Accessed March 21, 2022)
228. Byambasuren O, Cardona M, Bell K, et al. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. *Off. J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis. Can*. 2020;5(4):223–234.
229. Ma Q, Liu J, Liu Q, et al. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2021;4(12):e2137257.
230. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann. Intern. Med*. 2020;173(5):362–367.
231. Nachega JB, Sam-Agudu NA, Machekano RN, et al. Assessment of Clinical Outcomes Among Children and Adolescents Hospitalized With COVID-19 in 6 Sub-Saharan African Countries. *JAMA Pediatr*. 2022;176(3):e216436.

232. Nlandu Y, Mafuta D, Sakaji J, et al. Predictors of mortality in COVID-19 patients at Kinshasa Medical Center and a survival analysis: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):1272.
233. Mabena FC, Baillie VL, Hale MJ, et al. Clinical Characteristics and Histopathology of Coronavirus Disease 2019-Related Deaths in African Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2021;40(9):e323–e332.
234. Mwananyanda L, Gill CJ, MacLeod W, et al. Covid-19 deaths in Africa: prospective systematic postmortem surveillance study. *BMJ.* 2021;372:n334.
235. Organisation Mondiale de la Santé. Outil technique SCORE pour les données sanitaires : rapport mondial 2020 sur la capacité des pays à produire des données sanitaires. Genève, 2021. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/346556>)
236. Checchi. Interpreting and using mortality data in humanitarian emergencies. *HPN.*
237. Moser W, Fahal MAH, Abualas E, et al. Retrospective mortality and prevalence of SARS-CoV-2 antibodies in greater Omdurman, Sudan: a population-based cross-sectional survey. medRxiv; 2021. (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.22.21262294v1>). (Accessed March 14, 2022)
238. Wang H, Paulson KR, Pease SA, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *The Lancet* [electronic article]. 2022;0(0). ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02796-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02796-3/fulltext)). (Accessed March 14, 2022)
239. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222.
240. South African Medical Research Council. Report on Weekly Deaths in South Africa. 2022;(<https://www.samrc.ac.za/reports/report-weekly-deaths-south-africa>). (Accessed March 21, 2022)
241. Dorrington RE, Moultrie TA, Laubscher R, et al. Rapid mortality surveillance using a national population register to monitor excess deaths during SARS-CoV-2 pandemic in South Africa. *Genus.* 2021;77(1):19.
242. Endris BS, Saje SM, Metaferia ZT, et al. Excess Mortality in the Face of COVID-19: Evidence from Addis Ababa Mortality Surveillance Program. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021. (<https://papers.ssrn.com/abstract=3787447>). (Accessed March 14, 2022)
243. Warsame A, Bashir F, Freemantle T, et al. Excess mortality during the COVID-19 pandemic: a geospatial and statistical analysis in Mogadishu, Somalia. *Int. J. Infect. Dis.* 2021;113:190–199.
244. Jha P. Reliable direct measurement of causes of death in low- and middle-income countries. *BMC Med.* 2014;12(1):19.
245. Brueckner M, Titman A, Jaki T, et al. Performance of different clinical trial designs to evaluate treatments during an epidemic. *PLOS ONE.* 2018;13(9):e0203387.

246. Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *The Lancet*. 2015;386(9996):857–866.
247. von Seidlein L, Kekulé AS, Strickman D. Novel Vector Control Approaches: The Future for Prevention of Zika Virus Transmission? *PLoS Med*. 2017;14(1):e1002219.
248. Flores HA, O'Neill SL. Controlling vector-borne disease by releasing modified mosquitoes. *Nat. Rev. Microbiol*. 2018;16(8):508–518.
249. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes. Avis de rappel de pots de tapenade d'olives vertes aux amandes "Les Délices de Marie Claire." (<https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/securite/alertes/rappel-de-produits/avis-rappel-pots-tapenade-d%E2%80%99olives-vertes-aux-amandes-delices-marie-claire>). (Accessed October 5, 2021)
250. World Health Organisation. WHO recommended criteria for declaring the end of the Ebola virus disease outbreak. (<https://www.who.int/publications/m/item/who-recommended-criteria-for-declaring-the-end-of-the-ebola-virus-disease-outbreak>). (Accessed March 4, 2022)
251. Regional Office for Africa, WHO. End of Meningitis Outbreak in Nigeria. (<https://www.afro.who.int/publications/end-meningitis-outbreak-nigeria>). (Accessed March 4, 2022)
252. Regional Office for Africa, WHO. WHO congratulates South Africa on the end of the world's largest listeriosis outbreak. (<https://www.afro.who.int/news/who-congratulates-south-africa-end-worlds-largest-listeriosis-outbreak-0>). (Accessed March 4, 2022)
253. Centers for Disease Control and Prevention. Step 7: Decide an Outbreak is Over | Foodborne Outbreaks | Food Safety. 2018;(<https://www.cdc.gov/foodsafety/outbreaks/investigating-outbreaks/investigations/decision.html>). (Accessed March 4, 2022)
254. Regional Office for Africa, WHO. Ebola virus disease, Liberia (Situation as of 30 March 2014). (<https://www.afro.who.int/news/ebola-virus-disease-liberia-situation-30-march-2014>). (Accessed January 6, 2022)
255. Kirsch TD, Moseson H, Massaquoi M, et al. Impact of interventions and the incidence of ebola virus disease in Liberia-implications for future epidemics. *Health Policy Plan*. 2017;32(2):205–214.
256. Pillai SK, Nyenswah T, Rouse E, et al. Developing an incident management system to support Ebola response -- Liberia, July-August 2014. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2014;63(41):930–933.
257. Nyenswah TG, Kateh F, Bawo L, et al. Ebola and Its Control in Liberia, 2014-2015. *Emerg. Infect. Dis*. 2016;22(2):169–177.
258. Nyenswah T, Fallah M, Sieh S, et al. Controlling the last known cluster of Ebola virus disease - Liberia, January-February 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2015;64(18):500–504.
259. Christie A, Davies-Wayne GJ, Cordier-Lassalle T, et al. Possible sexual transmission of Ebola virus - Liberia, 2015. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2015;64(17):479–481.

260. Regional Office for Africa, WHO. The Ebola outbreak in Liberia is over. (<https://www.afro.who.int/news/ebola-outbreak-liberia-over>). (Accessed January 6, 2022)
261. Foege WH, Millar JD, Lane JM. Selective epidemiologic control in smallpox eradication. *Am. J. Epidemiol.* 1971;94(4):311–315.
262. World Health Organization. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2012 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/77741>). (Accessed January 6, 2022)
263. Rutherford GW, Woo JM. Contact tracing and the control of human immunodeficiency virus infection. *JAMA.* 1988;259(24):3609–3610.
264. Green T, Talbot MD, Morton RS. The control of syphilis, a contemporary problem: a historical perspective. *Sex. Transm. Infect.* 2001;77(3):214–217.
265. Centers for Disease Control and Prevention. Brief Report: Outbreak of Marburg Virus Hemorrhagic Fever --- Angola, October 1, 2004--March 29, 2005. (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5412a5.htm>). (Accessed January 6, 2022)
266. Nkoghe D, Kone ML, Yada A, et al. A limited outbreak of Ebola haemorrhagic fever in Etoumbi, Republic of Congo, 2005. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2011;105(8):466–472.
267. Eames KTD, Keeling MJ. Contact tracing and disease control. *Proc. Biol. Sci.* [electronic article]. 2003;270(1533):2565–2571. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728778>)
268. Armbruster B, Brandeau ML. Contact tracing to control infectious disease: when enough is enough. *Health Care Manag. Sci.* 2007;10(4):341–355.
269. Kiss IZ, Green DM, Kao RR. Disease contact tracing in random and clustered networks. *Proc. R. Soc. B Biol. Sci.* 2005;272(1570):1407–1414.
270. Eames KTD, Webb C, Thomas K, et al. Assessing the role of contact tracing in a suspected H7N2 influenza A outbreak in humans in Wales. *BMC Infect. Dis.* 2010;10:141.
271. Public Health England. Ebola: overview, history, origins and transmission. *GOV.UK.* 2021; (<https://www.gov.uk/government/publications/ebola-origins-reservoirs-transmission-and-guidelines/ebola-overview-history-origins-and-transmission>). (Accessed January 6, 2022)
272. Liberia Institute of Statistics and Geo-Information Services. 2008 Population and Housing Census Final Results. 2009; (<https://www.lisgis.net/others.php?&7d5f44532cbfc489b8db9e12e44eb820=NDQy>). (Accessed January 6, 2022)
273. World Health Organization. Case definition recommendations for Ebola or Marburg virus diseases: interim guideline. World Health Organization; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/146397>). (Accessed January 6, 2022)
274. ECHO. 1 April 2014: Guinea/Liberia - Ebola Virus Disease (EVD) Outbreak - Guinea. (<https://reliefweb.int/map/guinea/1-april-2014-guinealiberia-ebola-virus-disease-evd-outbreak>). (Accessed January 6, 2022)

275. Government of Sierra Leone. Ebola Virus Disease - Situation Report (Sit-Rep) – 30 April, 2015. *Humanitarianresponse.info*. (<https://www.humanitarianresponse.info/ru/operations/sierra-leone/document/ebola-virus-disease-situation-report-sit-rep-%E2%80%9330-april-2015>). (Accessed January 6, 2022)
276. World Health Organisation. Ebola virus disease, West Africa (Situation as of 1 April 2014) - Guinea. *ReliefWeb*. (<https://reliefweb.int/report/guinea/ebola-virus-disease-west-africa-situation-1-april-2014>). (Accessed January 6, 2022)
277. Centers for Disease Control and Prevention. 2014 Ebola Outbreak in West Africa Epidemic Curves. 2019; (<https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/2014-2016-outbreak/cumulative-cases-graphs.html>). (Accessed January 6, 2022)
278. Dixon MG, Taylor MM, Dee J, et al. Contact Tracing Activities during the Ebola Virus Disease Epidemic in Kindia and Faranah, Guinea, 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2015;21(11):2022–2028.
279. Olu OO, Lamunu M, Nanyunja M, et al. Contact Tracing during an Outbreak of Ebola Virus Disease in the Western Area Districts of Sierra Leone: Lessons for Future Ebola Outbreak Response. *Front. Public Health.* 2016;4:130.
280. World Health Organisation. Successful Ebola responses in Nigeria, Senegal, Mali. 2015; (<https://www.who.int/news-room/spotlight/one-year-into-the-ebola-epidemic/successful-ebola-responses-in-nigeria-senegal-and-mali>). (Accessed January 7, 2022)
281. Fährnrich C, Denecke K, Adeoye OO, et al. Surveillance and Outbreak Response Management System (SORMAS) to support the control of the Ebola virus disease outbreak in West Africa. *Eurosurveillance.* 2015;20(12):21071.
282. World Health Organization. Implementation and management of contact tracing for Ebola virus disease: emergency guideline. World Health Organization; 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/185258>). (Accessed January 6, 2022)
283. Greiner AL, Angelo KM, McCollum AM, et al. Addressing contact tracing challenges-critical to halting Ebola virus disease transmission. *Int. J. Infect. Dis.* 2015;41:53–55.
284. Randremanana R, Andrianaivoarimanana V, Nikolay B, et al. Epidemiological characteristics of an urban plague epidemic in Madagascar, August–November, 2017: an outbreak report. *Lancet Infect. Dis.* 2019;19(5):537–545.
285. Suthar AB, Schubert S, Geron J, et al. Coronavirus Disease Case Definitions, Diagnostic Testing Criteria, and Surveillance in 25 Countries with Highest Reported Case Counts. *Emerg. Infect. Dis.* 2022;28(1):148–156.
286. Hsu CH, Champaloux SW, Keita S, et al. Sensitivity and Specificity of Suspected Case Definition Used during West Africa Ebola Epidemic. *Emerg. Infect. Dis.* 2018;24(1):9–14.
287. Caleo G, Theocharaki F, Lokuge K, et al. Clinical and epidemiological performance of WHO Ebola case definitions: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(11):1324–1338.
288. Salyer SJ, Maeda J, Sembuche S, et al. The first and second waves of the COVID-19 pandemic in Africa: a cross-sectional study. *The Lancet.* 2021;397(10281):1265–1275.

289. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World Data* [electronic article]. 2020; (<https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>). (Accessed March 15, 2022)
290. Mansuy JM. Mobile laboratories for Ebola and other pathogens. *Lancet Infect. Dis.* 2015;15(10):1135.
291. Jean Louis F, Huang JY, Nebie YK, et al. Implementation of broad screening with Ebola rapid diagnostic tests in Forécariah, Guinea. *Afr. J. Lab. Med.* 2017;6(1):484.
292. Broadhurst MJ, Kelly JD, Miller A, et al. ReEBOV Antigen Rapid Test kit for point-of-care and laboratory-based testing for Ebola virus disease: a field validation study. *Lancet.* 2015;386(9996):867–874.
293. Semper AE, Broadhurst MJ, Richards J, et al. Performance of the GeneXpert Ebola Assay for Diagnosis of Ebola Virus Disease in Sierra Leone: A Field Evaluation Study. *PLoS Med.* 2016;13(3):e1001980.
294. Mead PS. Plague in Madagascar — A Tragic Opportunity for Improving Public Health. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(2):106–108.
295. Chakour M. Diagnostic biologique rapide en contexte épidémique : état des lieux, perspectives. *EM-Consulte* [electronic article]. 2003; (<https://www.em-consulte.com/article/17077/diagnostic-biologique-rapide-en-contexte-epidemiqu>). (Accessed December 15, 2021)
296. Maazou AA, Oumarou B, Bienvenu B, et al. Community-based surveillance contribution to the response of COVID-19 in Niger. *Pan Afr. Med. J.* 2021;40:88.
297. Nachege JB, Grimwood A, Mahomed H, et al. From Easing Lockdowns to Scaling Up Community-based Coronavirus Disease 2019 Screening, Testing, and Contact Tracing in Africa—Shared Approaches, Innovations, and Challenges to Minimize Morbidity and Mortality. *Clin. Infect. Dis.* 2021;72(2):327–331.
298. Boum Y, Kwedi-Nolna S, Haberer JE, et al. Traditional healers to improve access to quality health care in Africa. *Lancet Glob. Health.* 2021;9(11):e1487–e1488.
299. Boum Y, Eyangoh S, Okomo M-C. Beyond COVID-19—will self-sampling and testing become the norm? *Lancet Infect. Dis.* 2021;21(9):1194–1195.
300. Indravudh PP, Choko AT, Corbett EL. Scaling up HIV self-testing in sub-Saharan Africa: a review of technology, policy and evidence. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018;31(1):14–24.
301. Cowling BJ, Fang VJ, Riley S, et al. Estimation of the Serial Interval of Influenza. *Epidemiology.* 2009;20(3):344–347.
302. Van Kerkhove MD, Bento AI, Mills HL, et al. A review of epidemiological parameters from Ebola outbreaks to inform early public health decision-making. *Sci. Data.* 2015;2(1):150019.
303. Dan-Nwafor C, Ochu CL, Elimian K, et al. Nigeria's public health response to the COVID-19 pandemic: January to May 2020. *J. Glob. Health.* 2020;10(2):020399.

304. Nachega JB, Atteh R, Ihekweazu C, et al. Contact Tracing and the COVID-19 Response in Africa: Best Practices, Key Challenges, and Lessons Learned from Nigeria, Rwanda, South Africa, and Uganda. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2021;104(4):1179–1187.
305. STEPSA. Spatial Temporal Evidence for Planning in South Africa. (http://stepsa.org/social_vulnerability.html). (Accessed March 17, 2022)
306. The African Forum for Research and Education in Health (AFREhealth). Contact Tracing in the COVID-19 Response- Best Practices In Africa. (<https://afrehealth.org/webinars/previous-webinars/253-contact-tracing-in-the-covid-19-response-best-practices-in-africa>). (Accessed March 17, 2022)
307. Nachega JB, Mbala-Kingebeni P, Otshudiema J, et al. Responding to the Challenge of the Dual COVID-19 and Ebola Epidemics in the Democratic Republic of Congo—Priorities for Achieving Control. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020;103(2):597–602.
308. Laxminarayan R, Wahl B, Dudala SR, et al. Epidemiology and transmission dynamics of COVID-19 in two Indian states. *Science*. 2020;370(6517):691–697.
309. Assurance Maladie. Covid-19 : généralisation du rétrotracing à toute la France depuis début juillet. 2021;(<https://www.ameli.fr/assure/actualites/covid-19-generalisation-du-retrotracing-toute-la-france-depuis-debut-juillet>). (Accessed April 29, 2022)
310. World Health Organization. Regional Office for Africa. eSurveillance implementation in the context of integrated disease surveillance and response in the WHO African Region. 2015 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204593>). (Accessed December 14, 2021)
311. Nguyen LH, LeFevre AE, Jennings L, et al. Perceptions of data processes in mobile-based versus paper-based health information systems for maternal, newborn and child health: a qualitative study in Andhra Pradesh, India. *BMJ Innov.* [electronic article]. 2015;1(4). (<https://innovations.bmj.com/content/1/4/167>). (Accessed December 14, 2021)
312. Silenou BC, Nyirenda JLZ, Zaghloul A, et al. Availability and Suitability of Digital Health Tools in Africa for Pandemic Control: Scoping Review and Cluster Analysis. *JMIR Public Health Surveill.* 2021;7(12):e30106.
313. Regional Office for Africa, WHO. EWARS- improving early detection and prompt response to acute public health events. (<https://www.afro.who.int/news/ewars-improving-early-detection-and-prompt-response-acute-public-health-events>). (Accessed April 29, 2022)
314. Ibrahim LM, Okudo I, Stephen M, et al. Electronic reporting of integrated disease surveillance and response: lessons learned from northeast, Nigeria, 2019. *BMC Public Health.* 2021;21(1):916.
315. Cardenas R, Hussain-Alkhateeb L, Benitez-Valladares D, et al. The Early Warning and Response System (EWARS-TDR) for dengue outbreaks: can it also be applied to chikungunya and Zika outbreak warning? *BMC Infect. Dis.* 2022;22(1):235.
316. Adeoye OO, Tom-Aba D, Ameh CA, et al. Implementing Surveillance and Outbreak Response Management and Analysis System (SORMAS) for Public Health in West Africa- Lessons Learnt and Future Direction. *Int. J. Trop. Dis. Health.* 2017;1–17.

317. Ministère des Solidarités et de la Santé. Contact-COVID et SI-DEP, les outils numériques du dépistage Covid-19. 2022; (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/contact-covid-et-si-dep-les-outils-numeriques-du-depistage-covid-19>). (Accessed January 25, 2022)
318. Saint-Martin L. Santé. Assemblée Nationale; 2021. (https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/cion_fin/l15b4524-tiii-a37_rapport-fond). (Accessed May 11, 2022)
319. Robert Koch Institute. Deutsches Elek-tro-ni-ches Melde und Infor-ma-tions system für den Infek-tions-schutz (DEMIS). (https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/DEMIS/DEMIS_inhalt.html). (Accessed May 3, 2022)
320. COVID-19 Digital Rights Tracker. *TOP10VPN*. (<https://www.top10vpn.com/research/covid-19-digital-rights-tracker/>). (Accessed May 4, 2022)
321. Al Krawy B, McKillop MM, Abduljawad J, et al. Successfully Implementing Digital Health to Ensure Future Global Health Security During Pandemics: A Consensus Statement. *JAMA Netw. Open*. 2022;5(2):e220214.