



HAL
open science

Évaluation des performances de définitions de cas et prédicteurs cliniques pour la surveillance sentinelle de la grippe, au sein d'une cohorte en zone rurale au Sénégal, sur la période 2013-2016

Florent Arinal

► To cite this version:

Florent Arinal. Évaluation des performances de définitions de cas et prédicteurs cliniques pour la surveillance sentinelle de la grippe, au sein d'une cohorte en zone rurale au Sénégal, sur la période 2013-2016. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01809997

HAL Id: dumas-01809997

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01809997>

Submitted on 7 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

N°

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 16/02/2018

par

ARINAL Florent

Né le 22/11/1990 à Rouen

**Evaluation des performances de définitions de cas et
prédicteurs cliniques pour la surveillance sentinelle de
la grippe, au sein d'une cohorte en zone rurale au
Sénégal, sur la période 2013-2016**

Président du jury : *FAVENNEC, Loïc, PU-PH*

Membres du jury : *VRAY, Muriel, Chercheur INSERM / Pasteur*

VARIN, Rémi, PU-PH

VERITE, Philippe, Professeur des Universités

Evaluation des performances de définitions de cas et
prédicteurs cliniques pour la surveillance sentinelle
de la grippe, au sein d'une cohorte en zone rurale au
Sénégal, sur la période 2013-2016

INSTITUT PASTEUR DE DAKAR

DIRECTEUR DU STAGE :
Dr. VRAY - Muriel

Soutenance : 16 février 2018

Remerciements

Dans le cadre de la réalisation de ce travail, j'adresse mes sincères remerciements :

A toute l'unité d'épidémiologie de l'Institut Pasteur de Dakar, pour son accueil chaleureux et sincère. J'y ai trouvé plus que des collègues.

A Muriel Vray, pour m'avoir accueilli dans son unité, donné l'opportunité de travailler sur cette belle étude, son écoute bienveillante et son expérience qu'elle met au service de son entourage.

A Mamadou Aliou Barry, Cheikh Talla, Boris Hedible et Fatoumata Diene Sarr pour leur collaboration chaleureuse, leur expertise, et tout le temps consacré à travailler avec moi sur ce projet.

A mes proches, pour leur soutien sans faille et de longue date.

A la Fondation Pierre Ledoux jeunesse Internationale et la Direction internationale de l'Institut Pasteur pour le soutien et le financement de ce projet.

A la Région Normandie pour l'Aide à la Mobilité Internationale accordée.

J'adresse également mes remerciements à l'ensemble de l'équipe professorale de l'Université de Rouen, de l'Institut Pasteur et du Conservatoire National des Arts et Métiers, pour leurs enseignements de grande qualité et leur disponibilité.

**« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises
dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 – 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre **FREGER**

ASSESEURS : Professeur Michel **GUERBET**
 Professeur Benoit **VEBER**
 Professeur Pascal **JOLY**
 Professeur Stéphane **MARRET**

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (détachement) Détachement	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (surnombre) santé	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET et gériatrie	SJ Thérapeutique - Médecine interne
Mr Bernard DUBRAY	CB Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN Chirurgie orthopédique -
Mr Fabrice DUPARC et traumatologique	HCN Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mr Eric DURAND	HCN Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN Anesthésiologie et réanimation
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN Pédiopsychiatrie
Mr Michel GODIN (surnombre)	HB Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE pathologiques	HCN Anatomie et cytologie
Mr Vincent LAUDENBACH chirurgicale	HCN Anesthésie et réanimation
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN Chirurgie infantile

Mr Hervé LEFEBVRE métaboliques	HB	Endocrinologie et maladies
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE cytogénétique	HCN	Histologie, embryologie,
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (surnombre)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement) d'urgence	HCN	Réanimation médicale - Médecine
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES reproduction	HCN	Biologie du développement et de la
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale SCHNEIDER	HCN Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (surnombre)	HB Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (surnombre)	HCN Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER chirurgicale	HCN Anesthésiologie - Réanimation
Mr Pierre VERA l'image	CB Biophysique et traitement de
Mr Eric VERIN	HB Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS

HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR Immunologie
Mr Joël LADNER santé	HCN Epidémiologie, économie de la
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN Virologie

Mme Muriel QUILLARD	HCN Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN Anatomie
Mr David WALLON	HCN Neurologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR Communication
-------------------------	-------------------

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques

Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
----------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Benedetta CORNELIO	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR Médecine générale
----------------------------	-----------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR Médecine Générale

Mme Lucile PELLERIN	UFR Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) (UMR 1079)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) (UMR 1079)	Génétique moléculaire humaine
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Résumé de l'étude

Rationnel : La grippe est une cause de morbi-mortalité importante en Afrique. Un manque de données épidémiologiques persiste toutefois concernant cette pathologie, et les performances des définitions de cas de syndrome grippal utilisées pour la surveillance sentinelle n'ont pas été évaluées au Sénégal.

Objectif : évaluer les sensibilités et spécificités des définitions de cas de syndrome grippal utilisées par l'OMS, le CDC et l'ECDC, celles-ci n'étant pas connues au Sénégal.

Les objectifs secondaires sont de décrire la répartition des cas de grippe au sein de la population, par période, et la présence de co-infections, de rechercher les facteurs cliniques associés à un diagnostic positif pour le virus de la grippe et d'élaborer un algorithme de diagnostic plus adapté au contexte du Sénégal.

Type d'étude : prospective, étude de cohorte au sein de deux villages en zone rurale au Sénégal.

Participants : 657 patients ayant réalisé de 1 à 13 épisodes pathologiques fébriles entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2016, pour un total de 1653 observations assorties d'un prélèvement nasopharyngé avec recherche de virus Influenza par RT-PCR.

Méthode : recueil des caractéristiques générales et signes cliniques présentés par les patients lors d'un épisode pathologique fébrile. Analyse de sensibilité et spécificité des définitions usuelles, le résultat de la PCR étant utilisé comme test de référence. Analyse de l'association entre signes cliniques et présence de grippe par régressions logistiques en utilisant un modèle statistique avec équations d'estimation généralisée, prenant en compte la présence d'observations répétées sur les patients de la cohorte.

Résultats : Les performances des définitions de cas de l'OMS, du CDC et ECDC étaient comparables entre elles, mais variables selon les classes d'âge : sensibles mais peu spécifiques, surtout chez les plus jeunes (sensibilité [72-85%] et spécificité [36-69%]). Les symptômes les plus associés à la grippe dans toutes les classes d'âge étaient la présence de toux (OR 2.6-3.9) et un écoulement nasal (OR 2.2-11.1). L'ajout du symptôme « écoulement nasal » à la définition de cas de l'OMS résulte en une baisse de sensibilité, mais en une augmentation de la spécificité, plus marquée en population pédiatrique.

Conclusion : Si l'objectif principal de la surveillance sentinelle de la grippe est une mise en alerte précoce la définition de SG de l'OMS apparaît être un bon choix, simple et sensible. Si la surveillance de la grippe est axée sur la recherche des souches grippales en circulation l'ajout du symptôme écoulement nasal permet d'améliorer la spécificité, en particulier chez les moins de 15 ans, et contribue à diminuer le nombre d'échantillons de patients faux positifs analysés.

Rationale : Influenza is a major cause of morbidity and mortality in Africa. However a lack of epidemiological data remains for this pathology, and the performances of the ILI case definitions used for sentinel surveillance have not been evaluated in Senegal.

Goal : To evaluate the sensitivities and specificities of the influenza-like case definitions used by WHO, CDC and ECDC, which are not known in Senegal.

The secondary objectives are to describe the distribution of influenza cases in the population, by period, and the presence of co-infections. To search for clinical factors associated with a positive diagnosis for Influenza and to develop a diagnostic algorithm fitted for the context of Senegal.

Type of study : prospective, cohort study in two villages in rural Senegal.

Participants : 657 patients with 1 to 13 febrile pathological episodes between January the 1 of 2013 and December the 31 of 2016, for a total of 1653 observations with nasopharyngeal sampling and Influenza virus screening by RT-PCR.

Method : Collection of general characteristics and clinical signs presented by patients during a febrile pathological episode. Sensitivity and specificity analysis for the usual definitions, the result of the PCR being used as a reference test. Analysis of the association between clinical signs and presence of influenza by logistic regressions, using a statistical model with generalized estimating equations, taking into account the presence of repeated observations on the patients of the cohort.

Results : The performances of the WHO, CDC and ECDC case definitions were comparable with each other, but varied by age group : sensitive but not very specific, especially in the youngest age groups (sensitivity [72-85%] and specificity [36-69%]). The most common symptoms associated with influenza in all age groups were cough (OR 2.6-3.9) and nasal discharge (OR 2.2-11.1). The addition of "nasal discharge" symptom to the WHO case definition results in decreased sensitivity but increased specificity, more pronounced in pediatric population.

Conclusion : If the primary goal of sentinel surveillance for influenza is early warning, WHO's definition appears to be a good choice, simple and sensitive. If influenza surveillance focuses on acquiring informations about influenza sub-types in circulation, the addition of the nasal discharge symptom improves specificity, especially for patients under 15 years of age, and helps to reduce the number of false positives samples analyzed.

Table des matières

Remerciements	3
Résumé de l'étude	13
Table des matières	15
Liste des abréviations	16
Liste des tableaux	17
Liste des figures	17
I. Introduction	18
i. Contexte.....	18
ii. Objectif principal	19
iii. Objectifs secondaires	19
II. Matériel et méthode	20
i. Présentation de la cohorte de Dielmo et Ndiop	20
ii. Présentation du système de surveillance sentinelle syndromique au Sénégal (4S).....	20
iii. Intérêt de réaliser cette étude à Dielmo et Ndiop.....	22
iv. Population d'étude et critères d'inclusion.....	22
v. Ethique	23
vi. Méthodes de laboratoire.....	23
vii. Méthodes statistiques	24
viii. Préparation des bases de données	27
III. Résultats.....	28
i. Episodes pathologiques fébriles inclus dans l'étude (figure 3).....	28
ii. Analyses descriptives (tableaux 2 et 3).....	28
iii. Variations annuelles et saisonnières des cas de grippe confirmés.....	32
iv. Performances des définitions de cas et associations de symptômes (tableau 5)....	33
v. Analyses sur l'ensemble de la population.....	36
vi. Analyses stratifiées par classe d'âge.....	37
vii. Extension de l'étude aux données des autres sites du réseau 4S	40
viii. Stratification par site : Dielmo et Ndiop (tableau 12).....	40
ix. Performances d'un algorithme de diagnostic modifié comprenant « écoulement nasal » (tableau 11)	40
IV. Discussion.....	42
i. Limites et perspectives	44
ii. Conclusion	44
Bibliographie.....	46
Annexes.....	50

Liste des abréviations

IRA	Infection Respiratoire Aiguë
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SIMR	Surveillance Intégrée des Maladies et Riposte
SG	Syndrome Grippal
CDC	Center for Disease Control and Prevention
ECDC	Centre Européen de Prévention et Contrôle des maladies
EPF	Episode Pathologique Fébrile
Réseau 4S	Réseau de Surveillance Syndromique Sentinelle au Sénégal
GE	Goutte Epaisse
TDR	Test de Diagnostic Rapide
CNR	Centre National de Référence
IPD	Institut Pasteur de Dakar
RT-PCR	Réaction en Chaine par Polymérase après Transcription Inverse
UEMI	Unité d'Epidémiologie des Maladies Infectieuses
GEE	Modèle logistique ajusté par Equations d'Estimation Généralisée

Liste des tableaux

Tableau 1 : définitions utilisées pour la surveillance grippale par l’OMS, le CDC et l’ECDC	25
Tableau 2 : description des caractéristiques générales des sujets inclus dans l'étude, selon le nombre de consultations, Dielmo et Ndiop, 2013-2016.....	30
Tableau 3 : description des caractéristiques générales des patients, tous EPF confondus, selon le statut pour la grippe, Dielmo et Ndiop, 2013-2016.....	30
Tableau 4 : description des signes cliniques présents lors d'un EPF, selon le statut pour la grippe, Dielmo et Ndiop, 2013-2016	31
Tableau 5 : performances des définitions de cas utilisées pour la surveillance grippale par classe d'âge, Dielmo et Ndiop, 2013-2016.....	34
Tableau 6 : performances des définitions de cas utilisées pour la surveillance grippale en fonction du sous-type de virus, Dielmo et Ndiop, 2013-2016	35
Tableau 7 : analyses univariées des associations entre variables sociodémographiques, cliniques et un diagnostic positif pour la grippe, patients de tous âges, Dielmo et Ndiop, 2013-2016.....	36
Tableau 8 : modèle multivarié des associations entre variables cliniques et un diagnostic positif pour la grippe, patients de tous âges, Dielmo et Ndiop, 2013-2016	37
Tableau 9 : analyses univariées stratifiées par classe d'âge des associations entre variables sociodémographiques, cliniques et un diagnostic positif pour la grippe, Dielmo et Ndiop, 2013-2016.....	38
Tableau 10 : modèles multivariées stratifiées par classe d'âge des associations entre variables sociodémographiques, cliniques et un diagnostic positif pour la grippe, Dielmo et Ndiop, 2013-2016.....	39
Tableau 11 : performances de l'algorithme de diagnostic de la grippe comprenant les symptômes fièvre \geq 38°C + toux + écoulement nasal, Dielmo et Ndiop, 2013-2016.....	41
Tableau 12 : performances des définitions OMS, CDC et ECDC de SG, ainsi que de l'algorithme "fièvre \geq 38°C plus toux et écoulement nasal", stratifié par site, Dielmo et Ndiop, 2013-2016.....	41

Liste des figures

Figure 1 : localisation des sites de Dielmo et Ndiop.....	20
Figure 2 : Répartition des sites de surveillance sentinelle du réseau 4S au Sénégal.....	21
Figure 3 : flow chart	28
Figure 4 : courbes de tendances des cas de grippe confirmés à Dielmo et Ndiop, période 2013 - 2016.....	32
5: Annexe 1 - Fiche d'examen initial remplie lors d'un EPF à Dielmo et Ndiop	50
6 : Annexe 2 - Fiche de suivi remplie lors d'un EPF à Dielmo et Ndiop	52
7 : Annexe 3 - Formulaire de transmission des données épidémiologiques du réseau 4S	53
8 : Annexe 4 - Site de Dielmo, visite de supervision de septembre 2017	54
9 : Annexe 5 - la Néma, rivière bordant le village de Dielmo, propice au gîte larvaire d'anophèles	54
10 : Annexe 6 - visite de supervision comprenant un entretien concernant les besoins du site	54
11 : Annexe 7 - une vérification des données transmises	55
12 : Annexe 8 - du bon affichage des définitions de cas en cours en salle de consultation.....	55
13 : Annexe 9 - et une ré-explication au besoin des définitions de cas et enjeux de la surveillance sentinelle	55

I. INTRODUCTION

i. Contexte

Les infections respiratoires aiguës (IRA), y compris la grippe, représentent dans la grande majorité des pays du continent africain une des principales causes de morbidité et de mortalité, notamment chez les enfants de moins de cinq ans. Parmi les IRA, la proportion de viroses est importante, et parmi celles-ci, le virus de l'influenza est non négligeable sans que l'on en connaisse précisément la part, notamment en Afrique sub-saharienne. (1–4) L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que la grippe se traduit au niveau mondial chaque année par 3 à 5 millions de cas sévères et par 250 000 à 500 000 décès notamment chez les très jeunes, les personnes âgées et les malades souffrant de comorbidités. (5) Parmi les décès survenant chez les moins de 5 ans, 99% se produisent au sein des pays à moyens et bas revenus. (6)

Les grandes inégalités en matière de surveillance, ainsi que les questions continuant de se poser sur l'épidémiologie de la grippe en Afrique rendent nécessaire le renforcement de la surveillance de la grippe, particulièrement suite à l'apparition du virus H5N1 et la dernière pandémie grippale due au virus H1N1, ayant touché le Sénégal entre janvier et avril 2010.

L'OMS met au point et diffuse des procédures standardisées, participant à la stratégie de surveillance intégrée des maladies et riposte (SIMR), et propose une définition de syndrome grippal (SG) simple, facilement compréhensible et facile à mettre en œuvre pour la surveillance de la grippe. (7–9) Depuis 2014, l'OMS recommande d'utiliser comme définition de cas de SG « toute température mesurée supérieure ou égale à $\geq 38^{\circ}\text{C}$ avec toux évoluant depuis moins de 10 jours ».

Cependant, la standardisation internationale de cette définition est difficile, en partie parce que le choix optimal de la définition de cas dépend de la population étudiée et des objectifs de la surveillance. D'autres définitions de cas incluent, en plus de la fièvre et la toux, des symptômes algiques, telles que les arthralgies, myalgies ou céphalées. Les symptômes cliniques de la grippe sont souvent non spécifiques et ne permettent pas de distinguer facilement la grippe d'autres étiologies infectieuses chez les patients présentant une pathologie aiguë fébrile et consultant en ambulatoire. (10)

De nombreuses études ont été réalisées afin de comparer les performances globales des définitions utilisées pour la surveillance grippale par l'OMS, le Centre de Prévention et Contrôle des maladies (CDC), le Centre Européen de Prévention et Contrôle des maladies

(ECDC) et d'autres structures de surveillance nationales.

Cependant, la majorité de ces études a porté sur des populations de pays développés, en milieu hospitalier. Dans les pays à ressources limitées, les données ou connaissances sur les performances des définitions de cas de SG demeurent encore très limitées.

Le diagnostic chez les enfants de moins de 5 ans reste difficile du fait d'un tableau clinique souvent différent de celui utilisé pour la surveillance de la grippe pour la population générale. (11–24)

ii. Objectif principal

Dans ce contexte et sur les données recueillies dans le cadre de la surveillance sentinelle de la grippe dans une cohorte en zone rurale au Sénégal, une étude a été menée ayant pour objectif principal de comparer les performances des différentes définitions de cas utilisées par l'OMS, le CDC, et l'ECDC pour le diagnostic de la grippe.

iii. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont de :

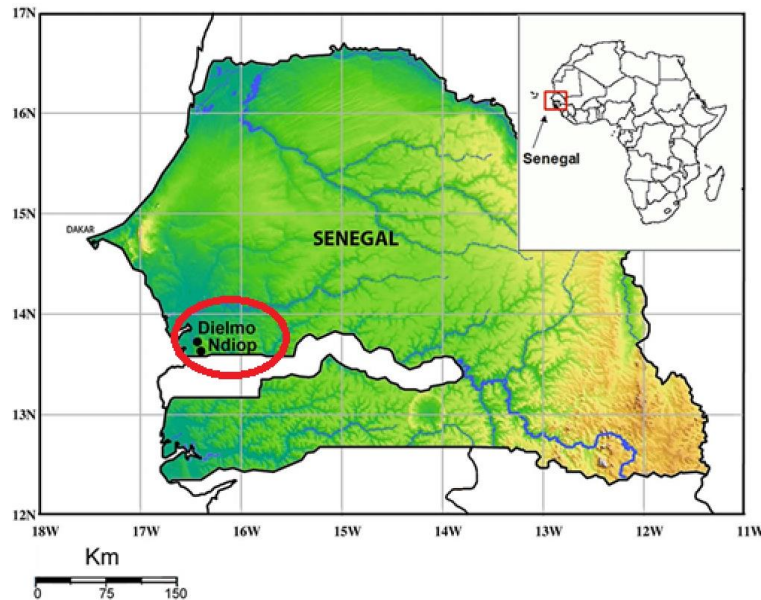
- Décrire la répartition des cas de grippe au sein de la population, par période, et la présence de co-infections ;
- Rechercher les facteurs cliniques associés à un diagnostic positif pour le virus de la grippe;
- D'élaborer un algorithme de diagnostic plus adapté au contexte du Sénégal d'après les facteurs cliniques associés à la grippe.

II. MATERIEL ET METHODE

i. Présentation de la cohorte de Dielmo et Ndiop

Dielmo et Ndiop sont deux villages se trouvant au sein d'une région soudanienne au sud-ouest du Sénégal, dans le district de santé de Sokone. Le village de Dielmo est situé à 280 kilomètres (km) au sud-est de Dakar dans la zone naturelle du Sine Saloum et à une dizaine de km au nord de la frontière gambienne. Le village de Ndiop est distant de 5 km de Dielmo.

Figure 1 : localisation des sites de Dielmo et Ndiop



La population des villages de Dielmo et Ndiop est incluse dans une cohorte suivie depuis 25 ans dans le cadre de nombreuses études portant sur le paludisme. (25,26)

A partir de 2013, un prélèvement naso-pharyngé systématique pour tous les patients présentant un épisode pathologique fébrile (EPF) a été mis en place, pour le diagnostic virologique de la grippe.

Les deux postes de santé communautaire de Dielmo et Ndiop sont inclus au sein d'un système de surveillance plus large, le réseau 4S ou « système de surveillance sentinelle syndromique au Sénégal ».

ii. Présentation du système de surveillance sentinelle syndromique au Sénégal (4S)

Au Sénégal, la surveillance des IRA s'est longtemps limitée à l'identification des virus grippaux circulants. Depuis 2012, le réseau de surveillance sentinelle syndromique du Sénégal (réseau 4S) a été mis en place avec l'extension de la surveillance virologique à d'autres viroses respiratoires et l'introduction d'autres syndromes fébriles à travers une approche intégrée. Il est basé sur la collecte de données syndromiques de manière semi-active ou active, l'analyse, l'interprétation, la diffusion de données sanitaires, la riposte face à un événement de santé

inattendu en temps réel ou quasi réel. Il s'affiche comme un outil complémentaire de la surveillance de routine dans la prise de décision pour des maladies à forte capacité de diffusion dans les populations et donc à risque épidémique majeur.

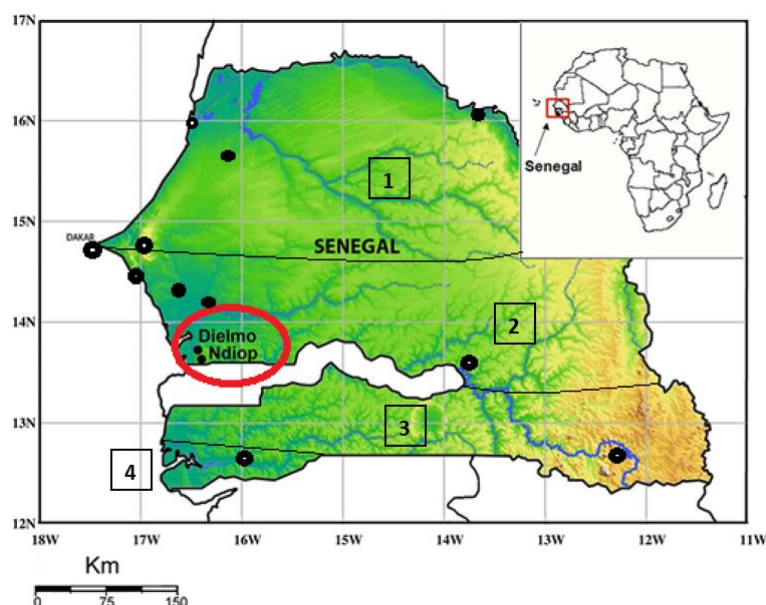
Cette surveillance sentinelle fait l'objet d'un partenariat entre le Ministère de la Santé et l'Institut Pasteur de Dakar et possède deux composantes :

- une surveillance syndromique (des syndromes fébriles et syndromes diarrhéiques) ;
- une surveillance virologique (prélèvements nasal et pharyngé).

La transmission des données se fait sur un rythme quotidien grâce à la téléphonie mobile. Dans une approche intégrée, en plus des syndromes grippaux, l'ensemble des syndromes fébriles est déclaré. Pour la partie biologique, des prélèvements sont réalisés sur 5 patients par site et par semaine pour la recherche des virus respiratoires. Il s'agit d'une surveillance semi-active avec relance.

Les sites opérationnels sont sélectionnés sur des critères d'activité (nombre de consultations, équipements disponibles), d'accès aux moyens de communication (disponibilité d'au moins un opérateur téléphonique mobile), de motivation (participation volontaire des équipes), de localisation. Ceux-ci comprennent 15 sites communautaires et 2 sites hospitaliers répartis sur le territoire dans les différentes zones climatiques du Sénégal (figure 2). (3)

Figure 2 : Répartition des sites de surveillance sentinelle du réseau 4S au Sénégal



1 – Zone Sahélienne ; 2 – Zone Soudano-Sahélienne ; 3 – Zone Soudanienne ; 4 – Zone Guinéenne

iii. Intérêt de réaliser cette étude à Dielmo et Ndiop

Les performances des définitions de cas utilisées pour la surveillance grippale ne sont pas connues au Sénégal.

Au sein de la population de Dielmo et Ndiop tous les patients présentant une fièvre mesurée supérieure ou égale à 38°C ont bénéficié à partir de 2013 d'un prélèvement naso-pharyngé, couplé à une documentation des symptômes cliniques (contrairement à ce qui est réalisé dans les autres postes de santé inclus dans le réseau 4S où ne sont effectués que 5 prélèvements par semaine et par site sur des patients répondant déjà à la définition de syndrome grippal).

Ce prélèvement exhaustif des patients fébriles à Dielmo et Ndiop permet de calculer les proportions :

- d'EPF répondant à la définition de SG chez les patients véritablement atteints de la grippe ;
- d'EPF de patients atteints de la grippe ne répondant pas à la définition de SG ;
- d'identifier les symptômes les plus fréquemment associés à un diagnostic virologique positif pour le virus de la grippe.

iv. Population d'étude et critères d'inclusion

Les données analysées reposent sur les diagnostics virologiques et les données cliniques recueillies lors d'un EPF survenant chez tout sujet de la cohorte de Dielmo et Ndiop, ayant donné son consentement, et suivi pour cette étude de janvier 2013 à décembre 2016. Seules les observations espacées de plus de 15 jours de l'observation précédente ont été traitées, afin de diminuer le risque d'inclure deux fois un même EPF dans cette étude.

Critères d'inclusion

Tous les cas répertoriés pendant cette période ont été sélectionnés sur les critères suivants :

- patient de tout âge et de tout sexe ;
- inclus dans la cohorte de Dielmo et Ndiop ;
- présentant une fièvre mesurée (température axillaire corrigée) $\geq 38^{\circ}\text{C}$ au moment de l'examen clinique et évoluant depuis moins de 10 jours ;
- dont l'EPF précédent date de plus de 15 jours.

Modes de recueil des données

Lors d'un EPF, tous les sujets de la cohorte se présentent au poste de santé, spontanément ou suite à un dépistage actif mené quotidiennement auprès des concessions. Les données sont recueillies sur questionnaire papier standardisé (annexe 1) et comprennent des variables générales (âge, sexe, lieu de résidence), cliniques (fièvre, toux, maux de gorge, céphalées, asthénie, myalgies, arthralgies, ..) et virologiques (Influenza A, B ou C, RSV A ou B, Adénovirus, Rhinovirus, Coronavirus...).

v. Ethique

Le projet a été approuvé par le Comité National Sénégalais d'Ethique du Ministère de la Santé et un consentement éclairé a été donné par tout patient ou parent de mineur, avant inclusion dans l'étude et concernant les prélèvements et analyses réalisées.

vi. Méthodes de laboratoire

Echantillons biologiques recueillis

Pour les patients fébriles inclus, les prélèvements réalisés ont consisté en :

- une goutte épaisse (GE) ou un test de diagnostic rapide (TDR) pour la recherche de paludisme ;
- à un prélèvement nasopharyngé et / ou oropharyngé pour la recherche de virus respiratoires. (24)

Transport des échantillons

Les prélèvements nasopharyngés et oropharyngés ont été placés dans 2 ml de milieu de transport viral (Universal Transport Medium, COPAN Diagnostics) et stockés à 4°C avant envoi chaque semaine au Centre National de Référence (CNR Grippe) du Sénégal, l'Institut Pasteur de Dakar (IPD).

Analyses réalisées

Tous les échantillons ont été analysés immédiatement à l'arrivée au laboratoire pour détection virale, avec caractérisation par méthode de réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) en temps réel, en vue de confirmer ou infirmer le diagnostic de grippe à Influenza. Si le test est positif à Influenza A ou B, un sous-typage par RT-PCR conventionnelle ou HI est réalisé.

vii. Méthodes statistiques

Mode de saisie des données

Les données ont été saisies en utilisant le logiciel Microsoft Office Access et les variables analysées à l'aide du logiciel Stata version 14.2 (StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA).

Description de la population

Le profil des patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes pathologiques fébriles est décrit par sexe et par âge. Les variables continues sont décrites par les moyennes et déviation standard, et les variables dichotomiques ou catégorielles par pourcentages. Les taux de positivité pour la grippe ont été calculés par sexe, classe d'âge, signe clinique et période de l'année.

Choix des classes d'âge

L'expression clinique d'une infection par le virus Influenza A ou B diffère chez l'enfant et l'adulte (13). La grippe est asymptomatique chez 33% à 66% des sujets âgés de moins de 2 ans. En revanche, elle est d'allure sévère quand elle s'exprime dans cette classe d'âge. Jusqu'à 5 ans, l'expression clinique de la grippe est considérée comme différente de celle des autres classes d'âge, des signes gastro-intestinaux et une somnolence étant rapportés davantage que des signes respiratoires. Deux premières classes d'âge ont donc été individualisées, comprenant les patients âgés de 0 à 2 ans puis les patients de 2 à 5 ans. Un troisième découpage a été effectué, séparant les enfants d'âge compris entre 5 à 15 ans de la population adulte. Une dernière classe d'âge a été individualisée pour les patients âgés, dont l'expression clinique peut également différer de ce qui est fréquemment identifié chez les adultes jeunes. La cohorte ne présentant pas un nombre suffisant de patients âgés de plus de 65 ans, un seuil fixé à 50 ans a été choisi. Cinq classes d'âge ont ainsi été retenues : 0-<2 ans ; 2-<5 ans ; 5-<15 ans ; 15-<50 ans et ≥ 50 ans.

Notions d'asthénie

La fiche d'examen initial d'EPF de la cohorte de Dielmo et Ndiop (annexe 1) comprend trois grades d'asthénies définies comme :

- Asthénie de grade 1, « présence d'une fatigue inhabituelle » ;
- Asthénie de grade 2, « fatigue gênante pour effectuer les activités quotidiennes » ;
- Asthénie de grade 3, « fatigue ne permettant pas au patient de quitter son lit ».

Rappel des définitions de cas utilisées pour la surveillance grippale

Tableau 1 : définitions utilisées pour la surveillance grippale par l’OMS, le CDC et l’ECDC

Définition	Type	Début brutal	Symptômes généraux	Symptômes respiratoires
OMS	SG	Non	Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, début datant de moins de 10 jours	Toux
CDC	SG	Oui	Fièvre $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ (100°F) ¹ , absence d'étiologie connue autre qu'une infection à Influenza ²	Au moins un parmi : toux, maux de gorge
ECDC	SG	Oui	Au moins un parmi : fièvre, sensation de fièvre, maux de tête, malaise ³ , myalgies	Au moins un parmi : toux, maux de gorge, souffle court ⁴

¹ Pas de données pour les patients dont la température est $< 38^{\circ}\text{C}$; ² utilisation de la variable TDR paludisme négatif ; ³ utilisation de la variable asthénie forte « ne permettant pas au patient de quitter son lit » ; ⁴ utilisation de la variable dyspnée

Performances des définitions de cas de SG

Dans un premier temps, la sensibilité et la spécificité des définitions de cas de SG de l’OMS, du CDC et ECDC (tableau 1) ont été calculées pour évaluer les performances par catégories d’âge et sous-type de virus de la grippe. Le résultat de la PCR a été utilisé comme test de référence. La sensibilité a été définie comme la proportion d’EPF répondant à la définition de cas de SG parmi les sujets ayant une PCR positive. La spécificité comme la proportion d’EPF ne répondant pas à la définition de cas de SG parmi les sujets ayant une PCR négative. Les différences de sensibilité et spécificité des définitions de SG du CDC et ECDC ont été calculées par rapport à la définition de l’OMS, et des tests de chi2 de McNemar ont été réalisés.

Modèles avec équations d’estimation généralisée (GEE)

La base de données utilisée pour cette étude possède un caractère longitudinal, impliquant la réalisation d’observations répétées chez plusieurs sujets, le même sujet pouvant avoir plusieurs EPF. Le risque de corrélation entre ces observations répétées chez un même sujet ne permet pas d’utiliser un modèle logistique classique, présumant de l’indépendance statistique des observations individuelles entre elles.

L’utilisation d’un modèle statistique ne prenant pas en compte cette corrélation entre observations peut aboutir à une sous-estimation de l’erreur standard, avec un intervalle de confiance trop étroit, une p-value trop faible, et une surestimation des associations testées.

Une approche conservatrice (limiter par exemple l'analyse à la première observation de chaque patient) résulterait en la perte d'un nombre conséquent de données. Un modèle statistique permettant de réaliser une analyse sur données corrélées a donc été recherché.

Une approche par modèle logistique avec effet randomisé a d'abord été testée. Cependant lors de la vérification de la fiabilité des estimations numériques (test de quadrature) et d'après les conditions d'application du modèle (différences relatives devant être inférieures à 0.01), il a été constaté qu'il n'était pas possible d'utiliser ce modèle.

Une approche par l'utilisation d'un modèle avec équations d'estimation généralisée (ou « population average model ») avec matrice de corrélation échangeable et erreurs standards robustes a donc été choisie. Cette approche, qu'il est possible de combiner avec la réalisation de régressions logistiques sous Stata, permet de prendre en compte les clusters d'observations corrélées lors du calcul des odds ratios ainsi que des erreurs standards, en donnant moins de poids aux observations faisant partie de clusters. Un test de Wald global a été utilisé pour l'ensemble des variables conservées dans le modèle final. (27)

Analyses univariées

Une association entre l'âge et la grippe a été recherchée par un test de tendance de Mann-Kendall. Les associations univariées entre chaque facteur prédictif potentiel (sexe, température, signes cliniques) et le résultat du diagnostic virologique pour la grippe ont été analysées par régressions logistiques univariées pour l'ensemble de la population, puis stratifiées par classe d'âge.

Analyses multivariées

Des régressions logistiques multivariées ont été réalisées en vue de déterminer les influences combinées de facteurs cliniques dont l'association avec un diagnostic virologique positif pour la grippe a été testée par analyses univariées. Les variables dont la valeur p était inférieure à 0,25 en analyse univariée ont été retenues pour les modèles multivariés. Une régression logistique pas-à-pas descendante a été réalisée afin de déterminer les meilleurs facteurs cliniques prédictifs d'infection à Influenza pour les différentes catégories d'âge. Une valeur p inférieure à 0,05 (test bilatéral) a été considérée comme statistiquement significative.

Dans les modèles non stratifiés, l'âge et la présence de co-infections ont été introduits comme termes d'interaction en vue d'ajuster pour biais potentiels. Dans les modèles stratifiés, la présence de co-infections par un autre virus respiratoire a été gardée comme terme d'interaction. Une validation du modèle a été tentée sur les données provenant des sites sentinelles du réseau 4S. Une stratification par site (site de Dielmo et site de Ndiop) a par la suite été menée afin de

vérifier que les associations mesurées sur ces deux sites étaient retrouvées à l'identique à Dielmo et à Ndiop.

Elaboration d'un algorithme de diagnostic modifié et comparaison de performances avec les définitions de SG usuelles

Les variables retrouvées associées à la grippe dans toutes les classes d'âge dans les modèles de régressions logistiques multivariés ont été combinées, et les performances diagnostiques de cet algorithme ont été testées, comparées avec celles de la définition de SG de l'OMS, avec réalisation de tests de chi2 de McNemar.

viii. Préparation des bases de données

Les données analysées dans cette étude étaient initialement réparties au sein de deux bases de données :

- Au sein de la base de données de la cohorte Dielmo et Ndiop où sont reportées un grand nombre de données cliniques recueillies de manière exhaustive à l'aide du questionnaire spécifique à cette cohorte (mais ne comprenant pas les résultats des prélèvements nasopharyngés effectués) ;
- Au sein de la base de données du réseau 4S où sont intégrées les données biologiques transmises par le laboratoire de Biologie Médicale de l'IPD (mais comprenant moins de variables cliniques, et plus de données manquantes).

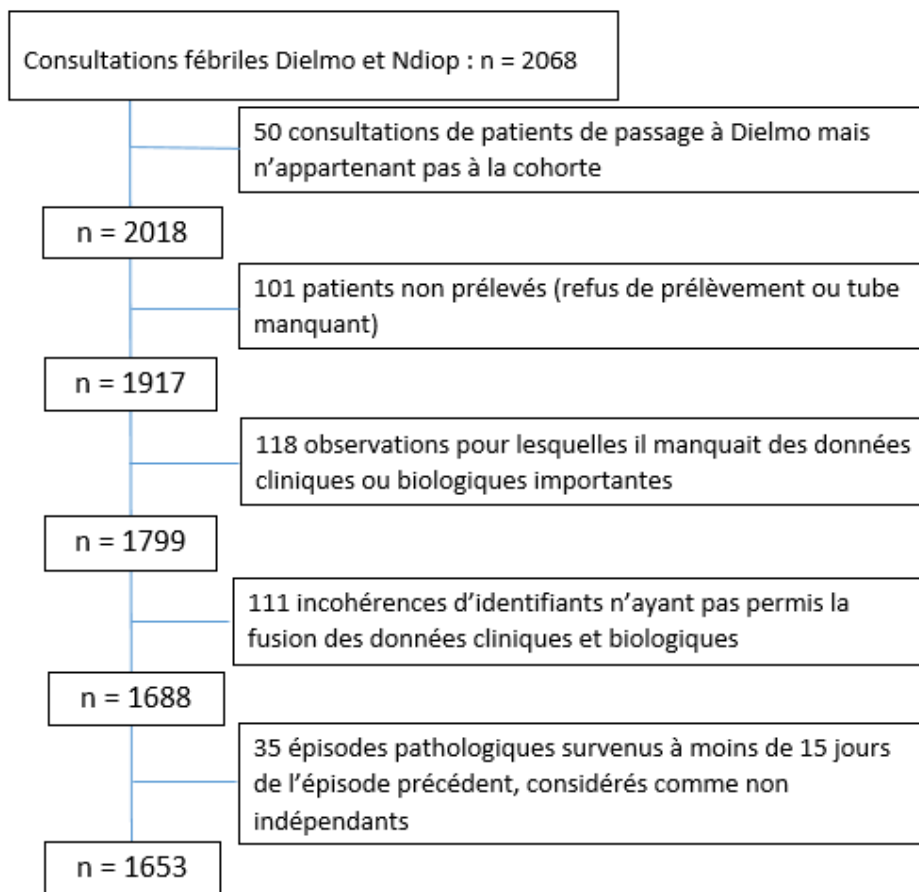
Un travail de création d'une clef permettant la fusion des bases de données a été effectué, basée sur l'identifiant unique du patient au sein de la cohorte et sur la date de consultation pour EPF au poste de santé.

La répétition des saisies au sein de différentes bases sans double saisie systématique a été à l'origine d'incohérences, erreurs de saisies, et valeurs manquantes ayant initialement grandement limité la fusion de ces bases. Les identifiants uniques des patients n'étaient pas toujours renseignés, pas plus que les dates de naissances qui auraient permis de les identifier. La date de consultation était parfois substituée par la date de début des symptômes, et une recherche des données d'identification manquantes a été réalisée en récupérant et revérifiant les feuilles d'épisodes pathologiques en format papier archivées. Les incohérences entre variables ont été vérifiées et les données aberrantes ont été corrigées.

III. RESULTATS

i. Episodes pathologiques fébriles inclus dans l'étude (figure 3)

Figure 3 : flow chart



Entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2016, 13207 consultations ont été réalisées au sein des 2 postes de santé de Dielmo et Ndiop, dont 15,6% (2068/13207) avec fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Après fusion, nettoyage des bases de données et examen des critères d'inclusion, 1653 EPF ont été inclus dans l'analyse, portant sur 657 individus ayant effectué entre 1 et 13 EPF (38% des sujets ont présenté 1 EPF, 25% ont présenté 2 EPF, 15% en ont présenté 3 et 22% plus de 3).

ii. Analyses descriptives (tableaux 2 et 3)

Description générale de la population

Les patients inclus dans l'étude étaient à 52% (344/657) des femmes et appartenaient majoritairement à la population pédiatrique (62% - 408/657 - étant âgés de moins de 15 ans).

La comparaison des sujets ayant fait un épisode et de ceux ayant effectué plusieurs épisodes n'a pas montré de différence entre les hommes et les femmes (χ^2 , $p=0.4$). En revanche une

proportion plus élevée d'EPF multiples (>1 EPF) a été constatée en population pédiatrique : 76% (66/87) chez les 0-2 ans et 2-5 ans (73/96) et 69% (151/220) chez les 5-15 ans ; contre 45% (95/210) chez les 15-50 ans et 48% (21/44) chez les >50 ans (chi2, p<0.0001).

La proportion d'EPF associés à une PCR positive pour la grippe augmente avec l'âge : respectivement pour les 0-<2ans, 2-<5ans, 5-<15ans, 15-<50ans, >=50ans : 14.6% (44/302), 22.4% (79/355), 23% (129/560), 23.2% (85/366) et 30% (21/70), test de tendance significatif (p=0,0021).

Symptômes cliniques (tableau 4)

Les symptômes les plus souvent rapportés lors d'EPF sont résumés dans le tableau 4 par ordre de fréquence : céphalées (72%), toux et asthénie de grade 3 (55%). Des variations sont observées en fonction de la présence ou de l'absence d'une grippe confirmée.

Les maux de gorge, arthralgies, myalgies ou céphalées sont peu rapportés chez les enfants de moins de 5 ans.

Tableau 2 : description des caractéristiques générales des sujets inclus dans l'étude, selon le nombre de consultations, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	Sujets inclus dans l'étude (n=657)		Consultation unique pour EPF entre 2013 et 2016 (n=251)		Plusieurs consultations pour EPF entre 2013 et 2016 (n=406)	
	n	% / total	n	% / unique	n	% / multiples
Femmes	344	52%	137	55%	207	51%
0 – 2 ans	87	13%	21	8%	66	16%
2 - <5 ans	93	14%	23	9%	70	17%
5 - <15 ans	228	35%	69	27%	159	39%
15 - <50 ans	206	31%	115	46%	91	22%
>= 50 ans	43	7%	23	7%	20	5%

Tableau 3 : description des caractéristiques générales des patients, tous EPF confondus, selon le statut pour la grippe, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	Tous les EPF (n=1653)		EPF avec PCR + pour Influenza A ou B (n=358)		EPF avec PCR – pour Influenza A ou B (n=1295)	
	n	% / total	n	% / PCR+	n	% / PCR-
Femmes	829	50%	182	51%	647	50%
0 – 2 ans	302	18%	44	12%	258	20%
2 - <5 ans	355	21%	79	22%	276	21%
5 - <15 ans	560	34%	129	36%	431	33%
15 - <50 ans	366	22%	85	24%	281	22%
>= 50 ans	70	4%	21	6%	49	4%

Tableau 4 : description des signes cliniques présents lors d'un EPF, selon le statut pour la grippe, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	Tous les EPF (n=1653)		EPF avec PCR + pour Influenza A ou B (n=358)		EPF avec PCR – pour Influenza A ou B (n=1295)	
	n	% / total	n	% / PCR+	n	% / PCR-
Céphalées	1184	72%	291	81%	893	69%
Toux	914	55%	290	81%	624	48%
Asthénie grade 3*	905	55%	214	60%	691	53%
Anorexie	759	46%	180	50%	579	45%
Ecoulement Nasal	696	42%	254	71%	442	34%
Myalgies	605	37%	132	37%	473	37%
Asthénie grade 2*	425	26%	87	24%	338	26%
Frissons	416	25%	86	24%	330	25%
Vomissements	269	16%	45	13%	224	17%
Sueurs	171	10%	35	10%	136	10%
Nausée	165	10%	24	7%	141	11%
Arthralgies	159	9%	36	10%	123	9%
Diarrhées	152	9%	20	6%	132	10%
Gémissements	130	8%	21	6%	109	8%
Asthénie grade 1*	95	6%	13	4%	82	6%
Maux de gorge	60	4%	21	6%	39	3%
Douleurs abdominales	59	4%	7	2%	52	4%
Dyspnée	29	2%	11	3%	18	1%

iii. Variations annuelles et saisonnières des cas de grippe confirmés

Prévalence de la grippe parmi les EPF à Dielmo et Ndiop sur la période 2013-2016

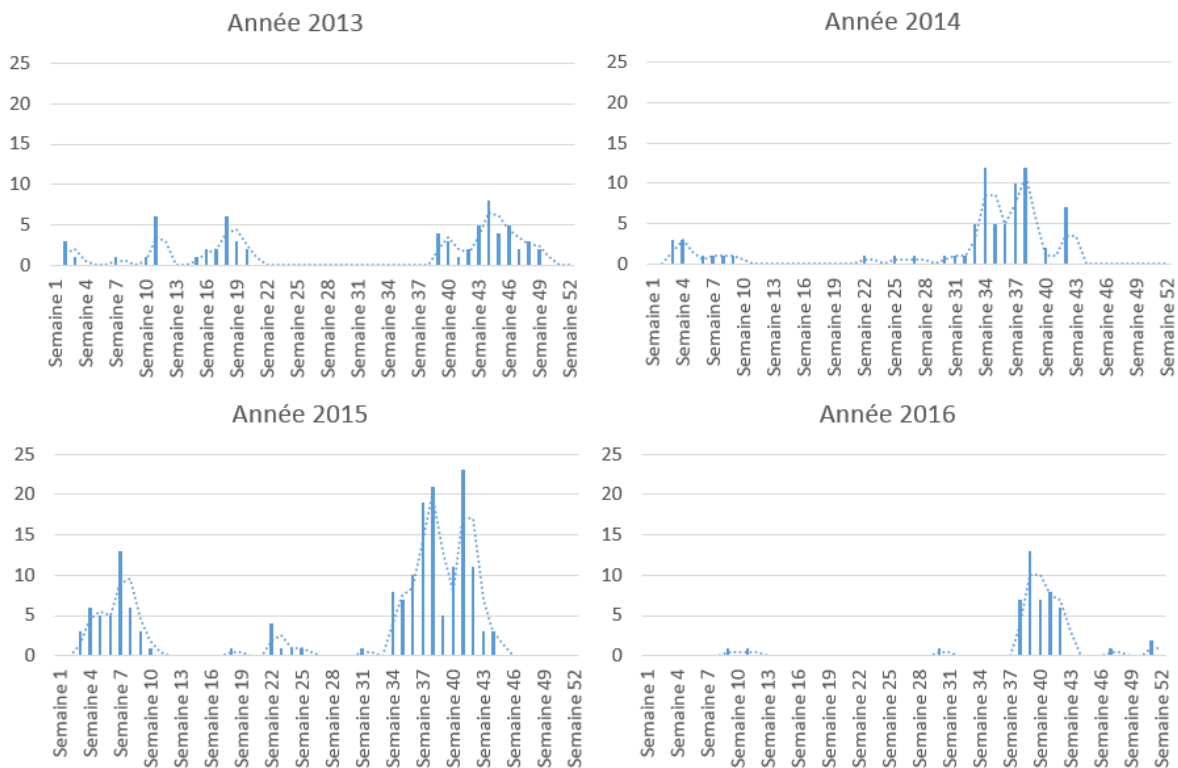
Globalement, 21,7% (358/1653) des EPF ont été associés à une PCR positive pour la grippe. Ce pourcentage est plus élevé pour l'année 2015 (36.7% versus 13.9%, 17.7% et 15% pour les années 2013, 2014 et 2016).

Période de circulation grippale (figure 4)

Un pic de circulation grippale a été identifié entre les semaines 33 et 49. Un second pic de moindre importance est identifié entre les semaines 3 et 20, et des cas sporadiques de grippe surviennent toute l'année.

Entre les semaines 33 et 49, le pourcentage d'EPF associés à une PCR positive A ou B est de 35.1%, et 72.3% des gripes confirmées sont retrouvées.

Figure 4 : courbes de tendances des cas de grippe confirmés à Dielmo et Ndiop, période 2013 - 2016



Sous-type de virus Influenza en circulation à Dielmo et Ndiop entre 2013 et 2016

Dans 48% (171/358) des cas de grippe confirmés, un virus Influenza de type B a été mis en évidence, et dans 52% (187/358) un virus de type A, dont 32% (114/358) de souche A(H3N2), 19% (69/358) de souche A(H1N1pdm09) et 1% (4/358) de souche A non sous-typée.

La souche B prédominait en 2013 et en 2015 (respectivement 70,1% et 63,9% des PCR positives) tandis que la souche A prédominait en 2014 et en 2016 (respectivement 82,4% et 93,7%).

Les sous-types d'Influenza A et B ne sont pas répartis de manière significativement différente au sein des différentes classes d'âge de cette étude. Parmi les patients atteints de grippe, on retrouve chez les 0-2 ans 43% de souche A et 57% de souche B ; chez les 2-5 ans 49% de souche A et 51% de souche B ; chez les 5-15 ans 53% de souche A et 47% de souche B ; chez les 15-50 ans 59% de souche A et 41% de souche B ; chez les ≥ 50 ans 43% de souche A et 57% de souche B, $p=0.407$.

Autres virus respiratoires et paludisme

Parmi les EPF, plusieurs autres virus ont été identifiés : 68 PCR positives au virus respiratoire syncytial (RVS) (48 RSV A, 12 RSV B et 8 coinfections à RSV A et B), 233 positives à Adénovirus, 312 positives à Rhinovirus, 293 positives à Entérovirus et 159 positives à un autre virus respiratoire (Coronavirus, Parainfluenzavirus, Métapneumovirus ou Bocavirus), 77 épisodes de paludisme.

Cent une co-infections de la grippe avec au moins un autre virus respiratoire ont été retrouvées, dont 11 co-infections RSV-grippe, 21 Adénovirus-grippe, 45 Rhinovirus-grippe, 56 Enterovirus-grippe et 13 co-infections grippe-autre virus respiratoire. Trois co-infections paludisme-grippe ont été observées.

iv. Performances des définitions de cas et associations de symptômes (tableau 5)

En population pédiatrique (<15 ans)

Les performances en population pédiatrique des définitions de cas de syndrome grippal utilisées par l'OMS, le CDC et l'ECDC sont retrouvées dans cette étude similaires entre elles. L'absence de différence de spécificité et sensibilité entre les définitions de l'OMS, du CDC et ECDC a vérifiée par un test de McNemar (n'étant significatif pour aucune classe d'âge, $p=1$). Les performances de ces définitions de cas varient toutefois de façon importante en fonction de la

catégorie d'âge Les sensibilités se trouvent au-dessus de 80% pour l'ensemble de la population, mais les spécificités varient entre 36% chez les moins de 2 ans et 56-58% chez les 5-<15 ans.

En population adulte (>=15 ans)

Parmi les patients adultes, les définitions de cas utilisées pour la surveillance de la grippe par l'OMS, le CDC et l'ECDC possèdent des sensibilités de même ordre que ce qui est observé en population pédiatrique (72-81%), mais on observe de meilleures valeurs de la spécificité (63-69%).

Tableau 5 : performances des définitions de cas utilisées pour la surveillance grippale par classe d'âge, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	Valeur [IC95%] et (différence relative ILI OMS)	
	Sensibilité	Spécificité
Ensemble de la population (n=1653)		
OMS	81% [77-85%] (ref.)	52% [49-54%] (ref.)
CDC	81% [77-85%] (0%)	52% [49-54%] (0%)
ECDC	81% [77-95%] (0%)	50% [48-53%] (2%)
0-<2 ans (n=302)		
OMS	82% [70-93%] (ref.)	36% [30-41%] (ref.)
CDC	82% [70-93%] (0%)	36% [30-42%] (0%)
ECDC	84% [73-95%] (2%)	36% [30-41%] (0%)
2-<5 ans (n=355)		
OMS	85% [77-93%] (ref.)	38% [32-44%] (ref.)
CDC	85% [77-93%] (0%)	38% [33-44%] (0%)
ECDC	85% [77-93%] (0%)	38% [32-44%] (0%)
5-<15 ans (n=560)		
OMS	84% [77-90%] (ref.)	58% [53-62%] (ref.)
CDC	84% [78-91%] (0%)	57% [52-62%] (-1%)
ECDC	84% [78-91%] (0%)	56% [51-61%] (-2%)
15-<50 ans (n=366)		
OMS	72% [62-81%] (ref.)	69% [63-74%] (ref.)
CDC	72% [62-81%] (0%)	69% [64-74%] (0%)
ECDC	72% [62-81%] (0%)	66% [60-71%] (-3%)
>=50 ans (n=70)		
OMS	81% [64-98%] (ref.)	65% [52-79%] (ref.)
CDC	81% [64-98%] (0%)	65% [52-79%] (0%)
ECDC	81% [64-98%] (0%)	63% [50-77%] (-2%)

En fonction du sous-type de virus de la grippe (tableau 6)

Les performances des définitions de cas de l’OMS, du CDC et ECDC sont comparables lorsque les analyses sont stratifiées sur le sous-type de virus grippal.

Tableau 6 : performances des définitions de cas utilisées pour la surveillance grippale en fonction du sous-type de virus, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	Valeur [IC95%] et (différence relative SG OMS)	
	Sensibilité	Spécificité
Influenza A H3N2 (n=114)		
OMS	80% [73-88%] (ref.)	52% [49-55%] (ref.)
CDC	80% [73-88%] (0%)	52% [49-55%] (0%)
ECDC	81% [74-88%] (1%)	50% [48-53%] (-2%)
Influenza A H1N1 (n=69)		
OMS	81% [72-90%] (ref.)	52% [49-55%] (ref.)
CDC	82% [74-91%] (1%)	52% [49-55%] (0%)
ECDC	82% [74-91%] (1%)	50% [48-53%] (-2%)
Influenza B (n=171)		
OMS	77% [71-83%] (ref.)	52% [49-55%] (ref.)
CDC	77% [71-83%] (0%)	52% [49-55%] (0%)
ECDC	77% [71-83%] (0%)	50% [48-53%] (-2%)

v. Analyses sur l'ensemble de la population

Analyses univariées (tableau 7)

Neuf variables ont été identifiées comme significativement associées à la présence d'une grippe confirmée. Cinq facteurs sont positivement associés : présence d'une toux, écoulement nasal, maux de gorge, dyspnées et céphalées), et 4 facteurs négativement associés : présence de nausées, de diarrhées, douleurs abdominales et vomissements. Quatre autres variables ($p < 0.25$) ont été conservées dans le modèle multivarié : anorexie, asthénie de grade 1, de grade 3, et gémissements du patient).

Analyses multivariées (tableau 8)

Dans le modèle multivarié global ont été retrouvés positivement associés à la grippe une toux (OR=2.9), un écoulement nasal (OR=3.1), des maux de gorge (OR=1.7), la présence d'une asthénie de grade 3 (OR=1.6). Le test de Wald est significatif sur l'ensemble des variables associée à la grippe dans l'analyse multivariée, permettant de valider le modèle ($p < 0.0001$).

Tableau 7 : analyses univariées des associations entre variables sociodémographiques, cliniques et un diagnostic positif pour la grippe, patients de tous âges, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	OR	[IC95%]	p value
Toux	4.9	[3.7-6.6]	<u><0.0001</u>
Ecoulement Nasal	4.8	[3.6-6.3]	<u><0.0001</u>
Maux de gorge	2	[1.4-2.9]	<u><0.0001</u>
Nausées	0.5	[0.3-0.8]	<u>0.008</u>
Dyspnées	2.6	[1.1-5.2]	<u>0.021</u>
Diarrhées	0.5	[0.3-0.9]	<u>0.024</u>
Céphalées	1.8	[1-3.2]	<u>0.037</u>
Douleurs abdominales	0.4	[0.2-0.9]	<u>0.039</u>
Vomissements	0.7	[0.5-1]	<u>0.039</u>
Anorexie	1.2	[0.9-1.5]	0.11
Asthénie de grade 1*	0.7	[0.3-1.3]	0.22
Asthénie de grade 3*	1.3	[0.9-1.9]	0.224
Gémissements	0.7	[0.5-1.2]	0.24
Frissons	0.9	[0.6-1.1]	0.29
Sueurs	0.9	[0.6-1.3]	0.5
Myalgies	0.9	[0.7-1.2]	0.54
Asthénie de grade 2*	1.1	[0.7-1.6]	0.75
Femmes	1	[0.8-1.3]	0.8
Arthralgies	1	[0.7-1.6]	0.9

Tableau 8 : modèle multivarié des associations entre variables cliniques et un diagnostic positif pour la grippe, patients de tous âges, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	OR	[IC95%]	p value
Toux	2.9	[2.1-4.1]	<u><0.0001</u>
Écoulement Nasal	3.1	[2.2-4.2]	<u><0.0001</u>
Maux de gorge	1.7	[1.1-2.4]	<u>0.008</u>
Asthénie de grade 3*	1.6	[1-2.3]	<u>0.034</u>

vi. Analyses stratifiées par classe d'âge

Analyses univariées (tableau 9)

Seules la toux (valeurs d'OR : 2.6-7.4) et la présence d'un écoulement nasal (plage d'OR : 2.1-10.3) ont été retrouvées significativement associées à une PCR+ pour la grippe dans tous les groupes d'âge. La présence de maux de gorge est retrouvée associée significativement à la grippe dans les tranches d'âges 2-<5 ans et 15-<50 ans (respectivement OR=3 et OR=2.2). Chez les 5-<15 ans, la présence d'une asthénie de grade 3 (OR=3.5), d'anorexie (OR=1.5) et de dyspnée (OR=10.2) ont été retrouvés associées à une PCR+ pour la grippe. D'autres symptômes sont retrouvés négativement associés à la grippe, mais ne sont significatifs que pour quelques classes d'âge (frissons : OR=0.6, sueurs : OR=0.6 et gémissements : OR=0.1 chez les 2-<5 ans ; vomissements : OR=0.4 chez les 15-50 ans et nausées : OR=0.1 chez les >=50 ans).

Analyses multivariées (tableau 10)

Dans le modèle multivarié stratifié par classe d'âge (tableau 10), la toux est significativement associée à la grippe pour tous les âges (valeurs OR : 2.6-3.9), sauf chez les sujets de plus de 50 ans. La présence d'un écoulement nasal est significativement associée à la grippe pour toutes les catégories d'âge sauf chez les enfants de moins de 2 ans (valeurs OR : 2.2-11.1), Une asthénie de grade 3 (OR=2.6) est positivement associée à la grippe chez les 5-<15 ans. Le fait d'être une femme (OR=0.8) et la présence de frissons (OR=0.6) sont négativement associés à la grippe chez les sujets âgés entre 2 et 5 ans ; la présence de nausées (OR=0.6) est négativement associée à la grippe chez les sujets âgés entre 15 et 50 ans et la présence de céphalées chez les sujets de plus de 50 ans (OR=0.6).

Tableau 9 : analyses univariées stratifiées par classe d'âge des associations entre variables sociodémographiques, cliniques et un diagnostic positif pour la grippe, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	0 - <2 ans (n=302)	2 - <5 ans (n=355)	5 - <15 ans (n=560)	15 - <50 ans (n=366)	>= 50 ans (n=70)
	OR [IC 95%] p value	OR [IC 95%] p value	OR [IC 95%] p value	OR [IC 95%] p value	OR [IC 95%] p value
Femme	NS	0.9 [0.7-1] 0.114	0.8 [0.6-1] 0.09	NS	0.5 [0.2-1.5] 0.23
Toux	2.6 [1.1-6.1] 0.031	3.7 [2-7.2] <0.0001	6.9 [4.2-11.4] <0.0001	5.2 [3-9.1] <0.0001	7.4 [2.1-26.3] 0.002
Ecoulement Nasal	2.1 [1.1-4.3] 0.034	3 [1.6-5.6] <0.0001	7.3 [4.5-11.7] <0.0001	6.4 [3.8-10.7] <0.0001	10.3 [3.1-34.4] <0.0001
Céphalées	<i>Manquant</i>	1.8 [0.7-4.8] 0.255	NS	NS	0.7 [0.5-1.1] 0.1
Frissons	NS	0.6 [0.4-0.96] 0.034	NS	NS	0.4 [0.1-1.3] 0.1
Diarrhées	NS	NS	0.3 [0.1-1.1] 0.08	NS	NS
Sueurs	NS	0.6 [0.5-0.9] 0.017	NS	NS	NS
Gémissements	NS	0.1 [0.02-1] 0.05	NS	NS	NS
Myalgies	<i>Manquant</i>	NS	NS	0.7 [0.5-1.2] 0.2	NS
Maux de gorge	<i>Manquant</i>	3 [1.1-7.7] 0.025	1.6 [0.9-2.8] 0.1	2.2 [1.2-3.9] 0.011	2.8 [0.6-12] 0.2
Asthénie grade 1	NS	<i>Manquant</i>	NS	NS	<i>Manquant</i>
Asthénie grade 2	0.5 [0.2-1.3] 0.18	NS	2.3 [0.9-5.5] 0.07	NS	0.4 [0.1-1.7] 0.2
Asthénie grade 3	NS	0.6 [0.3-1.2] 0.16	3.5 [1.5-8] 0.003	NS	3.1 [0.7-13.3] 0.1
Anorexie	NS	NS	1.5 [1-2.2] 0.051	NS	NS
Nausée	<i>Manquant</i>	1 [0.9-1] 0.18	NS	0.5 [0.2-1.1] 0.09	0.2 [0.03-0.9] 0.04
Vomissements	NS	NS	0.4 [0.2-0.8] 0.009	NS	NS
Dyspnée	NS	1.2 [0.9-1.7] 0.18	10.2 [1.8-56.1] 0.008	NS	0.4 [0.1-1.2] 0.1
Arthralgies	<i>Manquant</i>	4 [0.4-40] 0.24	0.5 [0.2-1.4] 0.19	1.5 [0.8-2.5] 0.2	NS
Douleurs abdominales	<i>Manquant</i>	0.2 [0.03-1.9] 0.18	NS	0.3 [0.03-1.9] 0.2	1 [0.9-1] 1

Tableau 10 : modèles multivariés stratifiés par classe d'âge des associations entre variables sociodémographiques, cliniques et un diagnostic positif pour la grippe, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	0 - <2 ans (n=302)	2 - <5 ans (n=355)	5 - <15 ans (n=560)	15 - <50 ans (n=366)	>= 50 ans (n=70)
	OR [IC 95%] p value	OR [IC 95%] p value	OR [IC 95%] p value	OR [IC 95%] p value	OR [IC 95%] p value
Toux	2.6 [1.1-6.1] 0.031	2.7 [1.3-5.6] 0.009	3.8 [2.1-6.8] <0.0001	2.6 [1.3-5.1] 0.006	NS
Ecoulement Nasal	NS	2.2 [1.2-4.2] 0.014	4.6 [2.7-8] <0.0001	3.6 [1.9-6.8] <0.0001	11.1 [3.2-38.5] <0.0001
Femme	NS	0.8 [0.7-1] 0.037	NS	NS	NS
Frissons	NS	0.6 [0.5-0.9] 0.004	NS	NS	NS
Asthénie de grade 3	NS	NS	2.6 [1.7-4.1] <0.0001	NS	NS
Nausée	NS	NS	NS	0.6 [0.4-1] 0.05	NS
Céphalées	NS	NS	NS	NS	0.6 [0.4-1] 0.034

vii. Extension de l'étude aux données des autres sites du réseau 4S

En vue de confirmer les associations obtenues en analyses multivariées sur les données de Dielmo et Ndiop, une seconde analyse a été menée sur les données cliniques disponibles des autres sites du réseau 4S (où ne sont prélevés par semaine que les 5 premiers patients répondant à la définition de syndrome grippal OMS).

Cette analyse a montré qu'il existait selon les centres de nombreuses données manquantes ou aberrantes pour les variables ne rentrant pas dans les définitions de cas surveillés dans les centres sentinelles. Cependant, une association significative a été retrouvée par régression logistique entre la variable écoulement nasal et une PCR positive pour le virus de la grippe, bien que d'amplitude moindre (OR=1.3 [1.1-1.5], p=0.002). L'association avec la toux n'a pas pu être testée, celle-ci faisant partie des critères systématiques de prélèvement sur les sites du réseau 4S.

viii. Stratification par site : Dielmo et Ndiop (tableau 12)

Une stratification par site a été effectuée, ayant permis de confirmer que les variables retrouvées associées à une PCR positive pour la grippe à Dielmo étaient bien retrouvées à Ndiop, sans différence significative (OR toux à Dielmo=2.7 [1.7-4.2], p<0.0001 ; OR toux à Ndiop=3.5 [2.1-5.8], p<0.0001 ; OR écoulement nasal à Dielmo=3.4 [2.2-5.1], p<0.0001 ; OR écoulement nasal à Ndiop=2.6 [1.6-4.2], p<0.0001).

Les définitions de cas de l'OMS, du CDC et ECDC apparaissent toutefois un peu plus sensibles à Dielmo (84% contre 77% à Ndiop) et plus spécifiques à Ndiop (62% contre 43% à Dielmo).

ix. Performances d'un algorithme de diagnostic modifié comprenant « écoulement nasal » (tableau 11)

Le symptôme le plus associé à la grippe avec la toux est la présence d'un écoulement nasal. L'ajout du symptôme « écoulement nasal » à la définition de cas de SG de l'OMS (soit « fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ + toux + écoulement nasal ») aboutit, quelle que soit la classe d'âge, à une perte de sensibilité (de 10% chez les plus âgées à 23% chez les plus jeunes), mais à un gain en spécificité (de 15% chez les plus âgés à 24% chez les plus jeunes). La perte de sensibilité est significative (tests de McNemar de p<0.05) pour les classes d'âge allant de 0-<2 ans à 15-<50 ans, mais ne l'est plus chez les ≥ 50 ans (test de McNemar, p=0.16). Le gain en spécificité est significatif (tests de McNemar, p<0.05) pour toutes les classes d'âge. En stratifiant par site une sensibilité plus importante est retrouvée à Dielmo (69% contre 60% à Ndiop), et une spécificité plus importante à Ndiop (79% contre 66% à Dielmo).

Tableau 11 : performances de l'algorithme de diagnostic de la grippe comprenant les symptômes fièvre \geq 38°C + toux + écoulement nasal, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	Valeur [IC95%] et (différence relative SG OMS)	
	Sensibilité	Spécificité
<u>Fièvre\geq38°C + toux + écoulement nasal</u>		
Tout la population (n=1653)	65% [60-70%] (-16%)	72% [69-74%] (20%)
0-<2 ans (n=302)	59% [45-74%] (-23%)	60% [54-66%] (24%)
2-<5 ans (n=355)	68% [58-79%] (-17%)	61% [55-67%] (23%)
5-<15 ans (n=560)	69% [61-77%] (-15%)	77% [74-81%] (19%)
15-<50 ans (n=366)	56% [46-67%] (-16%)	84% [89-95%] (15%)
\geq 50 ans (n=70)	71% [52-91%] (-10%)	80% [78-91%] (15%)

Tableau 12 : performances des définitions OMS, CDC et ECDC de SG, ainsi que de l'algorithme "fièvre \geq 38°C plus toux et écoulement nasal", stratifié par site, Dielmo et Ndiop, 2013-2016

	Valeur [IC95%] et (différence relative SG OMS)	
	Sensibilité	Spécificité
<u>Dielmo (n=888)</u>		
OMS	84% [79-89%] (ref.)	43% [39-46%] (ref.)
CDC	85% [80-90%] (1%)	42% [39-46%] (-1%)
ECDC	85% [80-89%] (1%)	41% [38-45%] (-2%)
Fièvre \geq 38°C + toux + écoulement nasal	69% [63-76%] (-15%)	66% [63-70%] (23%)
<u>Ndiop (n=767)</u>		
OMS	77% [70-83%] (ref.)	62% [59-66%] (ref.)
CDC	77% [70-83%] (0%)	63% [59-66%] (0%)
ECDC	77% [71-84%] (0%)	61% [57-65%] (-1%)
Fièvre \geq 38°C + toux + écoulement nasal	60% [52-67%] (-17%)	79% [75-82%] (17%)

IV. DISCUSSION

Peu d'études ont été réalisées dans un contexte communautaire en zone rurale sub-saharienne de façon exhaustive chez des patients présentant une fièvre, associée ou non à un signe respiratoire. L'une des forces de cette étude réside en la recherche active des cas de fièvre, permettant de récupérer des observations de patients ne consultant pas spontanément en cas de pathologie de type syndrome grippal (patients âgés ou travailleurs actifs). La période d'analyse sur 4 ans a permis de capturer des cas sur plusieurs saisons de grippe, de souches différentes. Pour les années 2013-2016, une proportion importante de PCR+ pour la grippe parmi les EPF a été relevée, possiblement expliquée par la survenue d'une épidémie importante de grippe (majoritairement de souche B) en 2015.

Les patients de moins de 15 ans sont plus souvent atteints de pathologies fébriles, d'étiologie plus souvent liée à d'autres pathogènes que la grippe par rapport à la population adulte (ce qui peut s'expliquer par la circulation de pathogènes, comme le RSV, plus fréquents en population pédiatrique). Dans cette population, les définitions de cas OMS, CDC et ECDC apparaissent sensibles mais peu spécifiques, surtout chez les plus jeunes. La spécificité s'améliore chez les plus de 15 ans. Les moins bonnes valeurs de spécificité des définitions de cas utilisées pour la surveillance grippale en population pédiatrique ont été largement rapportées. (10,15,19,20,28–30)

Les performances des définitions de syndrome grippal de l'OMS, du CDC et ECDC calculées dans cette étude sont très proches les unes des autres. Ces performances sont proches en termes de spécificité et sensibilité de celles obtenues dans d'autres études menées en Inde (sensibilités 69-78% et spécificités 43-65%), ainsi qu'à Taiwan (sensibilité de 78% et spécificité de 50% pour la définition de cas du CDC) en 2012. (10,31) Elles diffèrent cependant de celles retrouvées lors d'une étude menée sur les données du réseau de surveillance national de la grippe en France en 2016 (sensibilités de 84-98% et spécificités de 4-27%) ainsi que d'une autre étude menée au Kenya en 2011 (sensibilité 27% et spécificité de 70%). (24,32) Ces variations peuvent s'expliquer par les critères d'enrôlement des patients différents selon les études.

L'analyse des données recueillies au sein de la cohorte de Dielmo et Ndiop entre 2013 et 2016 chez tous les patients ayant présenté un EPF a permis de mettre en évidence – similairement à ce qui a été retrouvé dans d'autres études – la présence de signes associés à la grippe variables selon la catégorie d'âge des patients. (10,17,24,29,30)

Les symptômes subjectifs (céphalées, maux de gorge..) sont peu rapportés avant 5 ans, les patients n'étant pas en mesure de les signaler.

La toux a été retrouvée dans cette étude comme l'un des symptômes les plus associés à la grippe au sein de cette population de patients fébriles, dans toutes les classes d'âge, en accord avec les résultats de nombreuses autres études, ayant justifié l'adoption de « fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ + toux » comme définition révisée de syndrome grippal par l'OMS en 2011. (10,28–31,33–40) L'autre symptôme ressortant significativement associé à la grippe dans la majorité des classes d'âge est la présence d'un écoulement nasal (sauf chez les moins de 2 ans, l'écoulement nasal dans cette classe d'âge étant fréquent et peu spécifique). Ces deux symptômes sont les plus évocateurs d'une grippe positive dans cette étude. Similairement à ce qui a été retrouvé par Casalegno et al., l'association entre toux et grippe confirmée semble augmenter avec l'âge, et cette augmentation est également retrouvée ici pour l'écoulement nasal. (24)

Il n'a pas été possible de confirmer les résultats obtenus durant cette étude à Dielmo et Ndiop sur les autres sites du réseau 4S en raison des critères de prélèvement – seuls les patients répondant à la définition de cas de syndrome grippal de l'OMS, incluant le symptôme « toux » ont été prélevés – et du fait d'un grand nombre de données manquantes pour les variables considérées comme « secondaires ». En effet, les agents de santé des postes sentinelles ne remplissent pas de manière exhaustive les variables qui ne sont pas comprises dans les définitions de cas de syndrome grippal, arboviroses ou diarrhées fébriles, par manque de temps ou oubli lors de l'interrogatoire clinique. Une sensibilisation aux enjeux d'un remplissage exhaustif des variables incluses dans les « fiches fièvres » a été prévue à la suite de cette étude. Une stratification par centre de santé a par la suite été effectuée et a montré que les variables significativement associées à la grippe à Dielmo l'étaient aussi à Ndiop.

Un algorithme de diagnostic comprenant « fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, toux et écoulement nasal » s'avère moins sensible (surtout chez les plus jeunes), mais plus spécifique (avec ici aussi un gain en spécificité particulièrement élevé chez les enfants). Cet algorithme de diagnostic avait été rapporté en 2015 par Shah et al. comme offrant la meilleure balance entre sensibilité et spécificité chez les moins de 5 ans, d'après une analyse menée auprès de 1581 patients prélevés en hôpital (service d'urgences). (30) L'utilisation d'une définition de cas très sensible nécessite des fonds et ressources importants pour le traitement des prélèvements biologiques. Dans les pays à ressources limitées, l'ajout d'un symptôme supplémentaire améliorant la spécificité sans

trop diminuer la sensibilité pourrait contribuer à alléger le nombre d'échantillons faux-positifs recueillis et analysés, ceux-ci présentant un coût important sans apporter d'informations sur les souches virales en circulation. L'ajout du symptôme « écoulement nasal » permettrait de diminuer le nombre de faux-positifs de 10% à Dielmo et Ndiop sur la période 2013-2016.

i. Limites et perspectives

Cette étude possède certaines limites. Dans la mesure où les prélèvements et analyses ne sont réalisés que chez des patients fébriles, il n'est pas à exclure que les valeurs de sensibilité obtenues dans cette étude aient été surestimées, et les spécificités sous-estimées.

Par ailleurs, certains symptômes ou paramètres compris dans les définitions de cas du CDC et ECDC n'étaient pas disponibles dans la base de données (malaise ou souffle court), ou ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (fièvre comprise entre 37.8°C et 38°C), ce qui a pu impacter en diminuant la variabilité des performances des différentes définitions de cas de l'OMS, du CDC et ECDC.

Cette étude a été réalisée sur la population de Dielmo et Ndiop, au sein de structures de santé communautaires où les patients sont examinés, mais où ne se retrouvent pas les cas graves ou atypiques, qui sont référés en centres hospitaliers.

Les performances de l'algorithme de diagnostic « fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$, toux et écoulement nasal » pour la surveillance de la grippe seront à tester au sein d'une nouvelle population, afin de vérifier les résultats obtenus à Dielmo et Ndiop, d'autant qu'a été retrouvée entre le site de Dielmo et le site de Ndiop une différence de sensibilité et spécificité. On retrouve légèrement plus de consultations fébriles de moins de 15 ans à Dielmo (76% de <15 ans à Dielmo contre 71% à Ndiop) ne suffisant toutefois pas à expliquer cette différence. Une proportion plus importante de toux est rapportée à Dielmo (63% contre 46% à Ndiop) sans que l'on observe de différence en population dans la distribution des cas de grippe ou autres pathologies respiratoires. Cette proportion plus importante de toux rapportée pourrait être due à des différences au niveau des conditions environnementales, Dielmo étant bordée par la rivière Néma. Elle pourrait également être due à une notion de toux perçue différemment selon les sites, ou à une recherche / déclaration variable de ce symptôme par l'enquêteur au moment de l'examen clinique.

ii. Conclusion

Le choix de prioriser la sensibilité ou la spécificité d'une définition de cas dépend à la fois du caractère de la maladie (gravité, transmissibilité) mais aussi de la finalité du système de surveillance et des capacités d'analyses des laboratoires nationaux.

Si le but du système de surveillance est d'estimer le fardeau de la grippe au sein d'une population, ou en vue d'une identification précoce d'un pic de cas, une bonne sensibilité est importante. Pour des objectifs diagnostiques, une valeur prédictive positive importante est nécessaire. Pour l'obtention d'informations sur les souches virales en circulation et la conception du vaccin contre la grippe une définition de cas possédant une bonne spécificité est à privilégier.

Dans le contexte sénégalais où il existe un réseau de surveillance syndromique des maladies fébriles sensible et réactif – permettant l'investigation de tout pic épidémique suspect de maladies fébriles – et où une surveillance hospitalière des manifestations graves ou inhabituelles des cas de grippe est effectuée, la perte de sensibilité découlant de l'ajout d'un symptôme supplémentaire est à discuter au regard du gain en spécificité et de l'objectif premier de la surveillance sentinelle.

En conclusion, si le but de la surveillance est de déterminer le fardeau de la maladie, ou de permettre une mise en alerte précoce, les définitions de cas de l'OMS, du CDC ou ECDC apparaissent de bons candidats, la définition révisée de l'OMS, sans les maux de gorge, étant encore la plus simple. Si le but de la surveillance est l'identification des souches virales en circulation afin de participer à la conception du vaccin contre la grippe pour la zone Afrique, l'ajout du symptôme « écoulement nasal » à la définition de cas utilisée actuellement pourrait être indiqué.

Bibliographie

1. Maria Yazdanbakhsh, Peter G. Kremsner. Influenza in Africa. *PLoS Med.* 2009;6(12).
2. Gessner BD, Shindo N, Briand S. Seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* mars 2011;11(3):223-35.
3. Thiam D, Niang M, Dia N, Sarr FD, Goudiab D, Senghor M-L, et al. [Influenza sentinel surveillance network improvement in Senegal and results]. *Bull Soc Pathol Exot* 1990. févr 2015;108(1):21-4.
4. Diene Sarr F, Niang M, Thiam D, Dia N, Badiane A, Ndao AB, et al. Acute Febrile Illness and Influenza Disease Burden in a Rural Cohort Dedicated to Malaria in Senegal, 2012-2013. *PloS One.* 2015;10(12):e0143999.
5. OMS. OMS | Grippe [Internet]. 2017 [cité 6 juin 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/influenza/fr/>
6. Harish Nair, al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 3 déc 2011;378.
7. OMS Bureau régional de l'Afrique. Protocole pour la surveillance sentinelle nationale de la grippe. OMS; 2008.
8. OMS. WHO global technical consultation: global standards and tools for influenza surveillance. Geneva, Switzerland; 2011 mars p. 45.
9. Steffen C, Debellut F, Gessner BD, Kasolo FC, Yahaya AA, Ayebazibwe N, et al. Improving influenza surveillance in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ.* 1 avr 2012;90(4):301-5.
10. Hirve S, Chadha M, Lele P, Lafond KE, Deoshatwar A, Sambhudas S, et al. Performance of case definitions used for influenza surveillance among hospitalized patients in a rural area of India. *Bull World Health Organ.* 1 nov 2012;90(11):804-12.
11. Peltola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 févr 2003;36(3):299-305.
12. Friedman MJ, Attia MW. Clinical predictors of influenza in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* avr 2004;158(4):391-4.
13. Michel Garre, al. Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 26 oct 2005 [cité 29 mai 2017];35. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/grippe-court-2005.pdf
14. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA, Szilagyi P, Staat MA, Iwane MK, et al. The underrecognized burden of influenza in young children. *N Engl J Med.* 6 juill 2006;355(1):31-40.
15. Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2006;43(5):564-8.

16. Heikkinen T. Influenza in children. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juill 2006;95(7):778-84.
17. Maja Sočan, Katarina Prosenc, Mateja Nagode. Differences in clinical predictors of influenza in adults and children with influenza-like illness. *Cent Eur J Med*. 9 juill 2009;5(1).
18. Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Vahlberg T, Ziegler T, 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*. 15 oct 2010;51(8):887-94.
19. Heinonen S, Peltola V, Silvennoinen H, Vahlberg T, Heikkinen T. Signs and symptoms predicting influenza in children: a matched case-control analysis of prospectively collected clinical data. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juill 2012;31(7):1569-74.
20. Conway NT, Wake ZV, Richmond PC, Smith DW, Keil AD, Williams S, et al. Clinical Predictors of Influenza in Young Children: The Limitations of « Influenza-Like Illness ». *J Pediatr Infect Dis Soc*. mars 2013;2(1):21-9.
21. Khandaker G, Zurynski Y, Ridley G, Buttery J, Marshall H, Richmond PC, et al. Clinical epidemiology and predictors of outcome in children hospitalised with influenza A(H1N1)pdm09 in 2009: a prospective national study. *Influenza Other Respir Viruses*. nov 2014;8(6):636-45.
22. Hagerman A, Posfay-Barbe KM, Duppenhaler A, Heininger U, Berger C, PIGS Influenza Study Group. Clinical characteristics and outcomes in children hospitalised with pandemic influenza A/H1N1/09 virus infection – a nationwide survey by the Pediatric Infectious Diseases Group of Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14171.
23. Mosnier A, Caini S, Daviaud I, Nauleau E, Bui TT, Debost E, et al. Clinical Characteristics Are Similar across Type A and B Influenza Virus Infections. *PloS One*. 2015;10(9):e0136186.
24. Casalegno J-S, Eibach D, Valette M, Enouf V, Daviaud I, Behillil S, et al. Performance of influenza case definitions for influenza community surveillance: based on the French influenza surveillance network GROG, 2009-2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 6 avr 2017;22(14).
25. Institut Pasteur de Dakar. Etude de l'histoire naturelle du paludisme - Protocole d'étude mené dans les villages de Dielmo et de Ndiop (Arrondissement de Toubacouta, région de Fatick, Sénégal). Institut Pasteur de Dakar; 2006 p. 22.
26. Trape J-F, Tall A, Sokhna C, Ly AB, Diagne N, Ndiath O, et al. The rise and fall of malaria in a West African rural community, Dielmo, Senegal, from 1990 to 2012: a 22 year longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. juin 2014;14(6):476-88.
27. Hanley JA, Negassa A, Edwardes MD deB, Forrester JE. Statistical analysis of correlated data using generalized estimating equations: an orientation. *Am J Epidemiol*. 15 févr 2003;157(4):364-75.
28. Kasper MR, Wierzbica TF, Sovann L, Blair PJ, Putnam SD. Evaluation of an influenza-

like illness case definition in the diagnosis of influenza among patients with acute febrile illness in cambodia. *BMC Infect Dis.* 2010;10:320.

29. Woolpert T, Brodine S, Lemus H, Waalen J, Blair P, Faix D. Determination of clinical and demographic predictors of laboratory-confirmed influenza with subtype analysis. *BMC Infect Dis.* 7 juin 2012;12:129.
30. Shah SC, Rumoro DP, Hallock MM, Trenholme GM, Gibbs GS, Silva JC, et al. Clinical predictors for laboratory-confirmed influenza infections: exploring case definitions for influenza-like illness. *Infect Control Hosp Epidemiol.* mars 2015;36(3):241-8.
31. Gupta V, Dawood FS, Rai SK, Broor S, Wigh R, Mishra AC, et al. Validity of clinical case definitions for influenza surveillance among hospitalized patients: results from a rural community in North India. *Influenza Other Respir Viruses.* mai 2013;7(3):321-9.
32. Murray EL, Khagayi S, Ope M, Bigogo G, Ochola R, Muthoka P, et al. What are the most sensitive and specific sign and symptom combinations for influenza in patients hospitalized with acute respiratory illness? Results from western Kenya, January 2007-July 2010. *Epidemiol Infect.* janv 2013;141(1):212-22.
33. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 27 nov 2000;160(21):3243-7.
34. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 2000;31(5):1166-9.
35. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA.* 23 févr 2005;293(8):987-97.
36. Carrat F, Tachet A, Rouzioux C, Housset B, Valleron AJ. Evaluation of clinical case definitions of influenza: detailed investigation of patients during the 1995-1996 epidemic in France. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* févr 1999;28(2):283-90.
37. Navarro-Marí JM, Pérez-Ruiz M, Cantudo-Muñoz P, Petit-Gancedo C, Jiménez-Valera M, Rosa-Fraile M, et al. Influenza-like illness criteria were poorly related to laboratory-confirmed influenza in a sentinel surveillance study. *J Clin Epidemiol.* mars 2005;58(3):275-9.
38. Jiang L, Lee VJ, Lim WY, Chen MI, Chen Y, Tan L, et al. Performance of case definitions for influenza surveillance. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 4 juin 2015;20(22):21145.
39. Flick H, Drescher M, Prattes J, Tovilo K, Kessler HH, Vander K, et al. Predictors of H1N1 influenza in the emergency department: proposition for a modified H1N1 case definition. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* févr 2014;20(2):O105-108.
40. Thursky K, Cordova SP, Smith D, Kelly H. Working towards a simple case definition for influenza surveillance. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juill 2003;27(2):170-9.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



Annexes

5: Annexe 1 - Fiche d'examen initial remplie lors d'un EPF à Dielmo et Ndiop

DIELMO Episode Pathologique : Examen Initial Code Personne N°: |__|__| / |__|__|

Recrutement : Enquêteur |__|, G.E. |__|, médecin |__|, Spontané |__| Date : / / 20

Poids : |__| Kg (si inf. à 6 ans)

Heure d'examen : h mn

NOM :

Motif (plainte initiale et principale) :

Prénom :

Depuis combien de temps dure la maladie ? :

Age et origine (si externe) :

T° (Axillaire, Rectale) : |__|__| °C; **T.A.** |__|/|__| mmHg; **Pouls :** |__|/mn; **Fréq. Ventil. :** |__|/mn

As-tu le corps chaud maintenant ?
Yéguloo yaram wu tâng fi mu nekk ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

Es-tu anormalement fatigué maintenant ?
Ndax son nga fi mu nekk ?

NON Oui Jour Hier Av-

As-tu des sueurs maintenant ?
Ndax feebar bi moo la nagloo fi mu nekk ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

Au point d'être gêné dans tes occupations ?
Ba nga xam ne menetoo liggey ?

NON Oui Jour Hier Av-

As-tu des frissons maintenant ?
Ndax dooy lox fi nga nekk ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

Au point de ne pas pouvoir te lever ?
Ba nga xam menetoo jok ?

NON Oui Jour Hier Av-

As-tu une sensation de froid ?
Ndax sa yaram liwul ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

As-tu mal quelque part maintenant ?
Am nga lu lay metti ci sa yaram ?

NON Oui

As-tu mal à la tête maintenant ?
Yeguloo mettitu bopp fi mu nekk ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

Où ? , montres-moi avec ton doigt ! :

Fan?, laal ko ak sa baaraam ! :
Préciser :
- membre; ventres, dos, etc.
- os, articulations, ou les chairs (muscles).

As-tu perdu l'appétit ?
Ndax feebarbi dina la teere lekk ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

As-tu plus soif que d'habitude ?
Ndax li nga naan gèn na baré ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

Nombre de selles depuis hier même heure ?
Ñaata yoon nga dem àll ba démb ci waxtu wii ak tey ?

As-tu des nausées ?
Ndax sa xel dafay teey ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

Etait-ce liquide ? :
Ndax dafa ndoxe ? :

NON Oui

As-tu vomi ?
Ndax woccu nga ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

Périodicité de la maladie ? :

Ndax feebarbi dafa am waaxtu woo xam ne ci moom la gen metti

NON Jour Nuit

L'enfant gémit-il ?
Ndax xale bi mi ngi onk ?

NON Oui Jour Hier Av-Hier

AUTRES REMARQUES :

A-t-il convulsé ?
Ndax kiriisul ?

NON

Oui : (quand, nbre de fois, durée des convulsions, durée phase post-critique, perte d'urines, fièvre...)

Existe-t-il une obnubilation ?
(Est-ce qu'il savait ce qu'on lui demandait ?)
Ndax xamoon na li ñu ko doon laaj ?

NON

Oui : (durée perte de connaissance, précédée par des convulsions, Signes méningés, coma calme/agité, ...)

A-tu perdu connaissance ?
Ndax xëmoon na ?

NON

Signes méningés (raideur de nuque, Kernig, Brudzinski, photophobie, hyperesthésie) : NON Oui

Autres signes neurologiques (vertige : sensation de rotation, ataxie, ROT, Reflex cutanés/cornéens...) : NON Oui

Cardio Vasculaire :

- BDC Irreguliers : NON Oui
- Souffle cardiaque : NON Oui
- Oedème MI : NON Oui

Pulmonaire :

- Toux : NON Oui
- Crachats : NON Oui
- Dysnée : NON Oui
- Maux de gorge : NON Oui

Abdomen :

- Abdo. Tendus, dur : NON Oui
- Abdo météorisé : NON Oui
- Douleur : **D** NON Oui
- **Rate** : NON Oui
- Flèche Hépatique
(en cm) : | | |

Urinaire :

- Brûlures mictionnelles : NON Oui

Syst. Lymphatique :

- ADP Cervicales : NON Oui
- ADP Sus claviculaires : NON Oui
- ADP Axillaires : NON Oui
- ADP Inguinales : NON Oui

Peau :

- Eruption cutanée : NON Oui
- Rush cutané : NON Oui
- Pétéchies (poignets) : NON Oui
- Oedème : NON Oui
- Ulcération (escarre) : NON Oui

Rhino:

- Ecoulement nasal : NON Oui
- Nez bouché : NON Oui
- Epistaxis : NON Oui

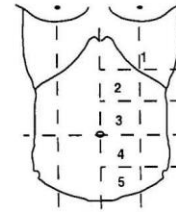
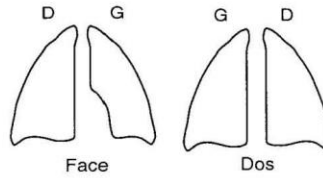
Deshydratation ?

- NON Oui

AUTRE :

Examen/auscultation :

- Ronflants : NON Oui
- Sibilants : NON Oui
- Crépitants : NON Oui
- Matité : NON Oui



Oto :

- Tympan anormaux : NON Oui
- Douleurs d'oreilles : NON Oui

Laryngo./Stomato. :

- Gingivorragie : NON Oui
- Amygdales hypertrophiées (+ douleur) : NON Oui
- Pharyngite (+ douleur) : NON Oui
- Enanthème : NON Oui

Ophtalmo :

- Pâleur conjonctivale : NON Oui
- Ictère conjonctivale : NON Oui
- Conjonct. Hyperhémie : NON Oui
- Hémorragie conjonctivale : NON Oui

Tr. du sommeil ?

- NON Oui

Prise de Médicament :

- (comprimés, piqûres) : NON Oui



Pendant le suivi : indiquer date, heure, température et symptômes (modifiés ou non).

Diagnostic :	
N° de prélèvement = Capillaire, Liquémine, EDTA, Sec.	Traitement :
Prélèvement(s) effectué(s) : - Sang capillaire : <input type="checkbox"/> NF <input type="checkbox"/> Fait - Sang veineux : <input type="checkbox"/> NF <input type="checkbox"/> Fait - Ecouv. naso Pharyngé :	Examens complémentaires : - Goutte épaisse : <input type="checkbox"/> NF <input type="checkbox"/> Fait - TDR PALU : <input type="checkbox"/> NF <input type="checkbox"/> Fait - TDR GRIPPE : <input type="checkbox"/> NF <input type="checkbox"/> Fait - QIAGEN : <input type="checkbox"/> NF <input type="checkbox"/> Fait
Résultats examens complémentaires : - Rts Goutte épaisse : <input type="text"/> - Rts TDR PALU : <input type="checkbox"/> NEG <input type="checkbox"/> POS - Rts TDR GRIPPE : <input type="checkbox"/> NEG <input type="checkbox"/> POS - Rts QIAGEN : <input type="checkbox"/> NEG <input type="checkbox"/> POS	

6 : Annexe 2 - Fiche de suivi remplie lors d'un EPF à Dielmo et Ndiop

DIELMO Episodes Patho. : Suivi Fièvre

Date fiche initiale : / / 200 , Fiche suivi N° : | | | |

Code Personne N°: | | | | / | | | |

Poids: | | Kg NOM, Prénom :

Traitement:

Dose totale prévue:

Dose par jour:

Nombre de jours:

Nb. de prises / jour & dose / prise:

Date : / / 200 J _

<p>matin Heure : h. mn.</p> <p>"corps chaud" : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Sueurs : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Frissons : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Vomissements : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Fatigué : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Remarque (recraché, vomi...) :</p>	<p>T° (Axillaire, Rectale) : °C</p> <p>est limité / jeux ou travail : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>est couché : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Céphalées : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Diarrhée (liquide) : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Toux : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p>	<p>°G.E. à faire : <input type="checkbox"/> G.E. faite : <input type="checkbox"/> Résultat : </p> <p>Traitement : Nb comprimés : </p> <p>Dose (mg): Dose (mg):</p> <p>Quinimax® : injectable : I.M. : Dose (mg): </p> <p>Autre :</p>
<p>midi Heure : h. mn.</p> <p>"corps chaud" : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Sueurs : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Frissons : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Vomissements : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Fatigué : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Remarque (recraché, vomi...) :</p>	<p>T° (Axillaire, Rectale) : °C</p> <p>est limité / jeux ou travail : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>est couché : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Céphalées : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Diarrhée (liquide) : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Toux : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p>	<p>°G.E. à faire : <input type="checkbox"/> G.E. faite : <input type="checkbox"/> Résultat : </p> <p>Traitement : Nb comprimés : </p> <p>Dose (mg): Dose (mg):</p> <p>Quinimax® : injectable : I.M. : Dose (mg): </p> <p>Autre :</p>
<p>soir Heure : h. mn.</p> <p>"corps chaud" : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Sueurs : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Frissons : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Vomissements : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Fatigué : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Remarque (recraché, vomi...) :</p>	<p>T° (Axillaire, Rectale) : °C</p> <p>est limité / jeux ou travail : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>est couché : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Céphalées : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Diarrhée (liquide) : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Toux : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p>	<p>°G.E. à faire : <input type="checkbox"/> G.E. faite : <input type="checkbox"/> Résultat : </p> <p>Traitement : Nb comprimés : </p> <p>Dose (mg): Dose (mg):</p> <p>Quinimax® : injectable : I.M. : Dose (mg): </p> <p>Autre :</p>

Date : / / 200 J _

<p>matin Heure : h. mn.</p> <p>"corps chaud" : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Sueurs : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Frissons : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Vomissements : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Fatigué : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Remarque (recraché, vomi...) :</p>	<p>T° (Axillaire, Rectale) : °C</p> <p>est limité / jeux ou travail : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>est couché : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Céphalées : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Diarrhée (liquide) : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Toux : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p>	<p>°G.E. à faire : <input type="checkbox"/> G.E. faite : <input type="checkbox"/> Résultat : </p> <p>Traitement : Nb comprimés : </p> <p>Dose (mg): Dose (mg):</p> <p>Quinimax® : injectable : I.M. : Dose (mg): </p> <p>Autre :</p>
<p>midi Heure : h. mn.</p> <p>"corps chaud" : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Sueurs : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Frissons : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Vomissements : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Fatigué : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Remarque (recraché, vomi...) :</p>	<p>T° (Axillaire, Rectale) : °C</p> <p>est limité / jeux ou travail : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>est couché : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Céphalées : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Diarrhée (liquide) : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Toux : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p>	<p>°G.E. à faire : <input type="checkbox"/> G.E. faite : <input type="checkbox"/> Résultat : </p> <p>Traitement : Nb comprimés : </p> <p>Dose (mg): Dose (mg):</p> <p>Quinimax® : injectable : I.M. : Dose (mg): </p> <p>Autre :</p>
<p>soir Heure : h. mn.</p> <p>"corps chaud" : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Sueurs : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Frissons : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Vomissements : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Fatigué : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Remarque (recraché, vomi...) :</p>	<p>T° (Axillaire, Rectale) : °C</p> <p>est limité / jeux ou travail : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>est couché : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Céphalées : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Diarrhée (liquide) : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p> <p>Toux : <input type="radio"/> oui <input type="radio"/> non</p>	<p>°G.E. à faire : <input type="checkbox"/> G.E. faite : <input type="checkbox"/> Résultat : </p> <p>Traitement : Nb comprimés : </p> <p>Dose (mg): Dose (mg):</p> <p>Quinimax® : injectable : I.M. : Dose (mg): </p> <p>Autre :</p>

**Envoi quotidien
des données
par SMS
(Coût < 2\$/Site/mois)**

Site

UNITE EPIDEMIOLOGIE
Institut Pasteur de Dakar
RESEAU DE SURVEILLANCE SENTINELLE
Ministère de la Santé et de l'Action Sociale

SURVEILLANCE DES FIEVRES AU SENEGAL
ETAT RECAPITULATIF JOURNALIER POUR LES CENTRES SENTINELLES

Nom du centre : _____ Date : ____/____/____ Version 1 du 10/04/2012

	TOTAL	Toute Cause	Nouveaux consultants	Syndr. Grippeux
Nombre de nouveaux consultants toute cause	aa	α α	Moins de un an	ff
Nombre de nouveaux consultants fébriles (Température axillaire ≥ 37,3° C)	bb	β β	1 à 4 ans	ss
Nombre de tests rapides ou gouttes épaisses réalisés (ées)	cc	γγ	5 à 14 ans	xx
Nombre de cas de paludisme confirmés	dd	θ θ	15 à 24 ans	yy
Nombre de suspicions de syndromes grippaux (Température axillaire ≥ 37,3° C + Toux ou Pleur de gorge)	ee	λ λ	Supérieur ou égal à 25 ans	zz
Nombre de suspicions d'arboviroses (Température axillaire ≥ 37,3° C + 2 signes d'appel : céphalées, myalgie, arthralgies, éruption cutanée, douleurs rétro-orbitaires, manifestations hémorragiques)	ff	Signature et Nom du responsable		
Nombre total de cas de diarrhées (Emission de selles molles plus de 3 par jour)	gg	_____		
Nombre total de cas de diarrhées avec fièvre (Température axillaire ≥ 37,3° C + Emission de selles molles plus de 3 par jour)	hh	_____		

- **REF - JJ/MM/AA - (aa-bb-cc-dd-ee-ff-gg-hh) ET**
- **(α α -β β -γγ -θ θ -λ λ) ET (rr-ss-xx-yy-zz)**

8 : Annexe 4 - Site de Dielmo, visite de supervision de septembre 2017



9 : Annexe 5 - la Néma, rivière bordant le village de Dielmo, propice au gîte larvaire d'anophèles



10 : Annexe 6 - visite de supervision comprenant un entretien concernant les besoins du site



11 : Annexe 7 - une vérification des données transmises



12 : Annexe 8 - du bon affichage des définitions de cas en cours en salle de consultation



13 : Annexe 9 - et une ré-explication au besoin des définitions de cas et enjeux de la surveillance sentinelle



ARINAL Florent

Evaluation des performances de définitions de cas et prédicteurs cliniques pour la surveillance sentinelle de la grippe, au sein d'une cohorte en zone rurale au Sénégal, sur la période 2013-2016

Th. D. Pharm., Rouen, 2018, 56 p.

RESUME

La grippe est une cause de morbi-mortalité importante en Afrique, Un manque de données épidémiologiques persiste toutefois, et les performances des définitions de cas de syndrome grippal utilisées pour la surveillance sentinelle n'ont pas été évaluées au Sénégal.

Objectif : évaluer les sensibilités et spécificités des définitions de cas de syndrome grippal utilisées par l'OMS, le CDC et l'ECDC, celles-ci n'étant pas connues au Sénégal. Les objectifs secondaires sont de décrire la répartition des cas de grippe au sein de la population, par période, et la présence de co-infections, de rechercher les facteurs cliniques associés à un diagnostic positif pour le virus de la grippe et d'élaborer un algorithme de diagnostic plus adapté au contexte du Sénégal.

Type d'étude : prospective, étude de cohorte au sein de deux villages en zone rurale au Sénégal.

Participants : 657 patients ayant réalisé de 1 à 13 épisodes pathologiques fébriles entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2016, pour un total de 1653 observations assorties d'un prélèvement nasopharyngé avec recherche de virus Influenza par RT-PCR.

Méthode : recueil des caractéristiques générales et signes cliniques présentés par les patients lors d'un épisode pathologique fébrile. Analyse de sensibilité et spécificité des définitions usuelles, le résultat de la PCR étant utilisé comme test de référence. Analyse de l'association entre signes cliniques et présence de grippe par régressions logistiques en utilisant un modèle statistique avec équations d'estimation généralisée, prenant en compte la présence d'observations répétées sur les patients de la cohorte.

Résultats : Les performances des définitions de cas de l'OMS, du CDC et ECDC étaient comparables entre elles, mais variables selon les classes d'âge : sensibles mais peu spécifiques, surtout chez les plus jeunes (sensibilité [72-85%] et spécificité [36-69%]). Les symptômes les plus associés à la grippe dans toutes les classes d'âge étaient la présence de toux (OR 2.6-3.9) et un écoulement nasal (OR 2.2-11.1). L'ajout du symptôme « écoulement nasal » à la définition de cas de l'OMS résulte en une baisse de sensibilité, mais en une augmentation de la spécificité, plus marquée en population pédiatrique.

Conclusion : Si l'objectif principal de la surveillance sentinelle de la grippe est une mise en alerte précoce la définition de SG de l'OMS apparaît être un bon choix, simple et sensible. Si la surveillance de la grippe est axée sur la recherche des souches grippales en circulation l'ajout du symptôme écoulement nasal permet d'améliorer la spécificité, en particulier chez les moins de 15 ans, et contribue à diminuer le nombre d'échantillons de patients faux positifs analysés.

MOTS CLES : Surveillance sentinelle – Grippe – Définitions de cas – Epidémiologie

JURY

Président : Mr FAVENNEC Loïc, PU-PH

Membres : Mme VRAY Muriel, Chercheur INSERM / Pasteur

Mr VARIN Rémi, PU-PH

Mr VERITE Philippe, Professeur des Universités

DATE DE SOUTENANCE : 16 février 2018