



# Analyse des effets des paramètres climatologiques sur la dynamique de circulation temporelle des virus grippaux à Abidjan, Côte d'Ivoire, 2007-2012

Kouabenan Anderson N'Gattia

## ► To cite this version:

Kouabenan Anderson N'Gattia. Analyse des effets des paramètres climatologiques sur la dynamique de circulation temporelle des virus grippaux à Abidjan, Côte d'Ivoire, 2007-2012. Santé publique et épidémiologie. Université Félix Houphouet Boigny (Côte d'Ivoire), 2017. Français. NNT : 2017BHTN51 . tel-01938114

**HAL Id: tel-01938114**

**<https://hal.science/tel-01938114>**

Submitted on 28 Nov 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.

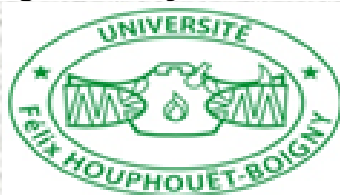
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

*Union-Discipline-Travail*

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**U.F.R des Sciences Médicales**

Année : 2016-2017

N° : 51/2017

## ***THESE UNIQUE***

Présentée pour l'obtention du titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE Félix HOUPHOUET-BOIGNY**

**Option : Biologie Humaine et Tropicale**

**Spécialité : Environnement, Santé et Développement**

---

# **ANALYSE DES EFFETS DES PARAMETRES CLIMATOLOGIQUES SUR LA DYNAMIQUE DE CIRCULATION TEMPORELLE DES VIRUS GRIPPAUX A ABIDJAN, COTE D'IVOIRE, 2007-2012**

---

Soutenue publiquement le, 18 Avril 2017

Par

**N'GATTIA KOUABENAN ANDERSON**

### **Composition du Jury**

|                                |                              |                                              |            |
|--------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|------------|
| Monsieur DAGNAN N'Cho Simplicé | Professeur                   | Université Félix Houphouët-Boigny / UFR SM   | Président  |
| Monsieur TIEMBRE Issaka        | Professeur                   | Université Félix Houphouët-Boigny / UFR SM   | Directeur  |
| Madame DOSSO Mireille Bretin   | Professeur                   | Université Félix Houphouët-Boigny / UFR SM   | Rapporteur |
| Monsieur GUINAN Jean Claude    | Maître de Conférences Agrégé | Université Félix Houphouët-Boigny / UFR OS   | Rapporteur |
| Monsieur KOUA Kouakou Hervé    | Professeur                   | Université Félix Houphouët-Boigny / UFR Bio. | Examineur  |
| Monsieur OGA Agbaya Stéphane   | Maître de Conférences Agrégé | Université Félix Houphouët-Boigny / UFR SPB  | Examineur  |
| Monsieur YAPO Ossey Bernard    | Maître de Conférences        | Université Nangui Abrogoua / UFR SGE         | Examineur  |

# DEDICACE

*A mon DIEU,  
Qui a fait le ciel et la terre,  
Maître du temps et de l'espace,  
Merci de m'avoir guidé et protégé durant toutes ces années  
Merci Jésus Christ*

***A mon Père et à ma Mère,***

*Dieu Tout Puissant n'a pas voulu que vous soyez là aujourd'hui pour être en joie avec moi,*

*Il vous a rappelé à Lui sitôt.*

*Je sais que de Son Royaume où vous êtes, vous serez heureux de voir accomplir vos efforts  
que vous avez consentis depuis ma naissance.*

*Malgré les années, je pense toujours à vous, et je vous aime très fort.*

***A mes Frères et Sœurs,***

*Merci pour le soutien dont m'avez témoigné durant ces années d'études.*

***A mon Oncle,***

*C'est toi qui m'a donné gîte et couvert. Merci d'avoir fait tant de sacrifices pour moi.*

***A mes Parents,***

*Merci pour le soutien inconditionnel.*

***A mon Epouse Nina Edwige***

***et à mes Enfants Elie Paule Marie, Jean Ethan Adriel et Maria Ericka Maëlys***

*Vous êtes pour moi,*

*La principale source d'inspiration dans toutes mes entreprises.*

*Nous sommes à une autre étape des différentes épreuves que nous avons ensemble surmontées  
grâce à Dieu et à votre soutien.*

*Que Dieu nous donne la longévité nécessaire pour aller plus loin.*

*Merci pour tout.*

# REMERCIEMENTS

À Monsieur le **Professeur Paul ODEHOURI-KOUDOU**, ancien Directeur de l'INHP.

Merci de m'avoir accepté pour mon stage de DEA et pour mon stage Doctoral à l'INHP. C'est vous qui m'avez donné l'autorisation pour exploiter les données de l'INHP en vue de cette thèse. Merci pour votre magnanimité.

Monsieur le **Professeur BENIE BI Vroh Joseph**

Professeur Titulaire de Santé publique (Option Médecine préventive) ;

Directeur de l'Institut National d'Hygiène Publique ;

Ancien Secrétaire du Comité National d'Experts Indépendants pour la Vaccination et les Vaccins de Côte d'Ivoire (CNEIV-CI) ;

Vous m'avez toujours encouragé et soutenu dans cette quête de connaissance. C'est également grâce à vous que j'ai pu terminer cette thèse.

A Monsieur, le **Professeur EKRA Kouadio Daniel**,

Maître de Conférences agrégé en Epidémiologie à l'UFR des Sciences Médicales de l'Université Félix Houphouët-Boigny.

Directeur Coordonnateur du Programme Elargi de vaccination,

Ancien Sous-Directeur de la Surveillance Epidémiologique, de l'Hygiène Générale, de l'Enseignement et de la Recherche de l'INHP.

C'est grâce à vous que j'ai aimé l'épidémiologie. C'est également grâce à vous que j'ai intégré l'INHP pour mes différents stages.

Je ne saurai comment vous remercier pour votre soutien inestimable.

A Monsieur le **Professeur Alban Alphonse AHOURE**,

Directeur de la Cellule d'Analyse de Politiques Economiques (CAPEC) du Centre Ivoirien de Recherche Economiques et Sociale (CIRES).

Maître de Conférences agrégé à l'UFR des Sciences Economiques et de Gestion de l'Université Félix Houphouët-Boigny. Merci de m'avoir initié à l'analyse statistique avec le logiciel STATA. Merci également de m'avoir initié à la modélisation statistique.

Je sais qu'aujourd'hui vous serez fier du travail que nous avons accompli ensemble.

A Monsieur le **Professeur Yaya KEHO**,

Chercheur à la Cellule d'Analyse de Politiques Economiques (CAPEC) du Centre Ivoirien de Recherche Economiques et Sociale (CIRES).

Professeur à l'Institut National de la Statistique et d'Economie Appliquée.

Merci de m'avoir également initié à la modélisation. Merci pour votre soutien inestimable dans l'accomplissement de ce travail.

A Monsieur, le **Docteur COULIBALY Daouda**,

Chef du Service de Surveillance Epidémiologique de l'INHP.

Que te dire Chef, parce que toutes ces pages ne pourront pas suffire pour te dire merci.

Tu as guidé mes pas, tu m'as appris l'épidémiologie,

Tu m'as appris à m'accomplir,

Bref, tu m'as tout donné pour que je puisse y arrivé aujourd'hui.

Ce travail est aussi le tien.

Je te serai reconnaissant jusqu'à la fin de mes jours.

A Monsieur, le Docteur **KADJO Hervé**,

Chef de l'unité des virus respiratoires de l'IPCI, Responsable du Centre national de Référence Grippe.

Merci pour tes conseils et pour ton inestimable contribution à l'aboutissement de ce travail.

Je remercie tout ton personnel et particulièrement monsieur **KOUAKOU Kouamé Bertin**.

Je remercie tout le personnel du service de surveillance épidémiologique de l'INHP,

**Dr Mayet, Dr Nezi, Dr Koffi, Dr Eboua, Dr Traoré, Dr Paquin, Dr Ahoussou,**

**Dr Kangah, Dr Fadiga, Mme Koné, Mr Kouamé, Mme Kouadio, Mme Gnapié, Mlle Adjé et Mr Vehi.**

Je remercie particulièrement **Dr Chérif Djibril** pour son soutien. Malgré tout ce que tu penses, tu demeures toujours mon frère. Je te serai toujours reconnaissant.

Je remercie également **Mr Assandé** et **Mr Doukouré** actuellement à l'antenne INHP de Ouangolodougou et **Mme Koffi-Yapi** chef d'antenne INHP d'Abengourou. Vous étiez au service de surveillance à mes débuts. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Je remercie le **Dr ATTOH Touré Harvey** et le **Dr COULIBALY Amed** pour votre soutien.

A mes amis de promotion, **N’KRUMAH Tanoh Amany Serges Raymond** et à **ZAMINA-BI Yourou Guillaume**. Je vous dis infiniment merci pour toutes ces années passées ensemble.

Au **CDC-Atlanta** et au **Peuple Américain**.

C’est grâce au financement du **CDC-Atlanta** que ce travail a été effectué.

Merci pour votre contribution financière à la mise en place de la surveillance de la grippe. Merci de m’avoir accordé cette bourse, combien inestimable, qui m’a permis de finir cette thèse.

Merci particulier à Madame **Thelma Williams**, Chef de projets grippe à Atlanta et à Monsieur le Dr **Talla N’zoussouo**, conseiller des projets grippe, basé au Ghana.

Merci également au Docteur **Richard Hopkins**, Epidémiologiste à **University of Florida, Gainesville**.

Merci pour tes conseils avisés.

**DIEU bénisse la Côte d’Ivoire et les Etats-Unis d’Amérique.**

# AVANT-PROPOS

C'est dans le cadre du Doctorat de Biologie Humaine Tropicale, spécialité Environnement, Santé et Développement que nous avons conduit cette thèse. Ce programme est né de la collaboration entre les unités de formations et de recherches des sciences médicales, des sciences pharmaceutiques et biologiques, d'odontostomatologie et de biosciences de l'Université Félix Houphouët-Boigny. La spécialité environnement, santé et développement dans laquelle s'inscrit cette thèse est axée sur les facteurs physiques, chimiques et biologiques qui agissent sur notre santé. "L'environnement est la clé d'une meilleure santé", déclare l'OMS.

L'influence de l'environnement sur notre santé n'est rien de nouveau, déjà Hippocrate (v. 460 - 377 av. J.-C.) ne jugeait pas d'une partie du corps sans connaître le tout, lui-même indissociable de son milieu : "Pour approfondir la santé, il faut considérer d'abord les saisons, connaître la qualité des eaux, des vents, étudier les divers états du sol et le genre de vie des habitants" disait-il.

Ainsi, cette thèse discute de l'épidémiologie des virus grippaux et des facteurs climatologiques qui influencent leur circulation.



## LISTE DES ABREVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

|                |                                                                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>°C :</b>    | Degré Celsius                                                        |
| <b>µm:</b>     | Micromètre                                                           |
| <b>ACF :</b>   | Fonction d'autocorrélation                                           |
| <b>ADF:</b>    | Augmented Dikey-Fuller                                               |
| <b>AIC:</b>    | Akaike Information Criterion                                         |
| <b>ANISE :</b> | Réseau Africain pour la surveillance et l'épidémiologie de la grippe |
| <b>AR :</b>    | Autorégression                                                       |
| <b>ARIMA :</b> | Autorégressifs à moyennes mobiles intégrées                          |
| <b>ARN :</b>   | Acide Ribonucléique                                                  |
| <b>BIC :</b>   | Critère d'Information de Schwarz                                     |
| <b>CCF :</b>   | Fonction de corrélation croisée                                      |
| <b>CCOMS :</b> | Centres Collaborateurs OMS                                           |
| <b>cDNA:</b>   | Complementary desoxyribonucleic acid                                 |
| <b>CDC:</b>    | Centers for Disease Control and Prevention                           |
| <b>CHU :</b>   | Centre Hospitalier Universitaire                                     |
| <b>GISRS :</b> | Système mondial de surveillance et de réponse contre la grippe       |
| <b>HA :</b>    | Hémagglutinine                                                       |
| <b>ILI :</b>   | Influenza Like-Illness                                               |
| <b>INHP :</b>  | Institut National d'Hygiène Publique                                 |
| <b>IRA :</b>   | Infections Respiratoires Aiguës                                      |
| <b>Kb :</b>    | Kilobase                                                             |
| <b>MA :</b>    | Moyenne mobile                                                       |
| <b>MACA :</b>  | Maison d'Arrêt et de Correction d'Abidjan                            |
| <b>MDCK:</b>   | Madin-Darby Canine Kidney                                            |
| <b>mm:</b>     | Millimètre                                                           |
| <b>N95 :</b>   | Respirateur de type N95                                              |
| <b>NA :</b>    | Neuraminidase                                                        |
| <b>NASA :</b>  | National Aeronautics and Space Administration                        |
| <b>NIC :</b>   | National Influenza Centre                                            |
| <b>NP :</b>    | Nucléoprotéine                                                       |

|                   |                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>OMS :</b>      | Organisation Mondiale de la Santé                                                           |
| <b>OMS-AFRO :</b> | Région Africaine de l'Organisation Mondiale de la Santé                                     |
| <b>PACF :</b>     | Fonction d'Autocorrélation Partielle                                                        |
| <b>PCR :</b>      | Polymerase Chain Reaction                                                                   |
| <b>RDC :</b>      | République Démocratique du Congo                                                            |
| <b>RNPs:</b>      | Ribonucléoprotéines                                                                         |
| <b>RT-PCR:</b>    | Real Time Polymerase Chain Reaction                                                         |
| <b>SA:</b>        | Acides Sialiques                                                                            |
| <b>SARI :</b>     | Infections Respiratoires Aiguës Sévères                                                     |
| <b>SE :</b>       | Semaine Epidémiologique                                                                     |
| <b>SG :</b>       | Syndrome Grippal                                                                            |
| <b>SODEXAM :</b>  | Société d'Exploitation et de Développement Aéroportuaire,<br>Aéronautique et Météorologique |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|                        | <i>Pages</i>                                                                                                      |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Tableau I</u> :     | Résumé des principales fonctions des protéines codées par le génome des virus de la grippe ..... 9                |
| <u>Tableau II</u> :    | Les sous-types HA et NA du virus grippal A isolés chez l’homme, les mammifères, et les oiseaux..... 11            |
| <u>Tableau III</u> :   | Liste des sites sentinelles de surveillance de la grippe en Côte d’Ivoire, 2007-2012..... 35                      |
| <u>Tableau IV</u> :    | Sites identifiés pour la surveillance sentinelle de la grippe en Côte d’Ivoire, Janvier 2013..... 38              |
| <u>Tableau V</u> :     | Composition du kit Qiagen viral RNA mini, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 50                                        |
| <u>Tableau VI</u> :    | Correspondance quantité AVL et ARN-Carrier pour la préparation du tampon, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 51        |
| <u>Tableau VII</u> :   | Préparation du tampon de lavage 1 (AW1), SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016... 51                                           |
| <u>Tableau VIII</u> :  | Préparation du tampon de lavage 2 (AW2), SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016... 51                                           |
| <u>Tableau IX</u> :    | Contenu du KIT du typage des grippes A/B, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016. 51                                            |
| <u>Tableau X</u> :     | Contenu du KIT du typage de la grippe A, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016... 52                                           |
| <u>Tableau XI</u> :    | Contenu du KIT du sous-typage de la grippe A/H5, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 52                                 |
| <u>Tableau XII</u> :   | Contenu du KIT du typage des variants de la grippe B, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 53                            |
| <u>Tableau XIII</u> :  | Contenu du KIT de contrôle positif et de control humain négatif pour extraction, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 53 |
| <u>Tableau XIV</u> :   | AgPath-ID one-step RT-PCR Composition du kit Ambion, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 53                             |
| <u>Tableau XV</u> :    | Schéma du MIX A et typage A, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 57                                                     |
| <u>Tableau XVI</u> :   | Schéma du MIX B et typage B, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 58                                                     |
| <u>Tableau XVII</u> :  | Volume de la réaction, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 59                                                           |
| <u>Tableau XVIII</u> : | Schéma de plaque pour la recherche de virus grippaux A/B SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 59                         |
| <u>Tableau XIX</u> :   | Schéma de plaque pour le typage (H1, H1pdm06, H3, B/Vic, B/Yam), SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016..... 59                 |

|                         |                                                                                                                                         |     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <u>Tableau XX</u> :     | Définition des détecteurs fluorescents, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016.....                                                                   | 60  |
| <u>Tableau XXI</u> :    | Programme d'amplification, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016.....                                                                                | 60  |
| <u>Tableau XXII</u> :   | Interprétation des résultats, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016.....                                                                             | 60  |
| <u>Tableau XXIII</u> :  | Distribution annuelle des cas de grippe, 2007-2010, Abidjan .....                                                                       | 77  |
| <u>Tableau XXIV</u> :   | Distribution mensuelle des cas de grippe selon le type à Abidjan, 2007-2010 .....                                                       | 80  |
| <u>Tableau XXV</u> :    | Distribution mensuelle des cas de grippe A selon le sous type, 2007-2010, Abidjan .....                                                 | 81  |
| <u>Tableau XXVI</u> :   | Comparaison des proportions mensuelles des cas de grippe en circulation à Abidjan, 2007-2010.....                                       | 86  |
| <u>Tableau XXVII</u> :  | Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe à Abidjan, 2007-2010 .....                                                   | 87  |
| <u>Tableau XXVIII</u> : | Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe A et B, Abidjan, 2007-2010.....                                              | 88  |
| <u>Tableau XXIX</u> :   | Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe A, Abidjan, 2007-2010.....                                                   | 89  |
| <u>Tableau XXX</u> :    | Distribution annuelle des cas de grippe à Abidjan, 2007-2012.....                                                                       | 90  |
| <u>Tableau XXXI</u> :   | Corrélation entre le nombre de cas hebdomadaires de grippe et les paramètres climatologiques, Abidjan, 2007-2010.....                   | 94  |
| <u>Tableau XXXII</u> :  | Régression linéaire multiple entre le nombre de cas hebdomadaires de grippe et les paramètres climatologiques, 2007-2010, Abidjan ..... | 95  |
| <u>Tableau XXXIII</u> : | Résumé du test de Dickey-Fuller Augmenté pour les différentes séries temporelles étudiées, 2007-2010, Abidjan .....                     | 96  |
| <u>Tableau XXXIV</u> :  | Correlogramme de la série temporelle principale ' <i>incidence hebdomadaire des cas de grippe</i> ', Abidjan, 2007-2010.....            | 97  |
| <u>Tableau XXXV</u> :   | Différents modèles Arima de de l'incidence hebdomadaire des cas de grippe à Abidjan, 2007-2010.....                                     | 98  |
| <u>Tableau XXXVI</u> :  | Corrélation croisée entre les paramètres climatologiques et l'incidence hebdomadaire des cas de grippe, 2007-2010, Abidjan .....        | 100 |
| <u>Tableau XXXVII</u> : | Différents modèles multivariés avec les variables explicatives (pluviométrie et humidité relative), Abidjan, 2007-2010.....             | 101 |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                     | <i>Pages</i> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <i>Figure1 :</i> <i>Structure et morphologie du virus grippal.....</i>                                                                                                                              | <i>7</i>     |
| <i>Figure 2.</i> <i>Répartition des acides sialiques au niveau des tissus oculaires et des voies respiratoires humains.....</i>                                                                     | <i>20</i>    |
| <i>Figure 3:</i> <i>Schéma montrant l'entrée du virus et le passage de RNPs vers le noyau d'une cellule infectée.....</i>                                                                           | <i>22</i>    |
| <i>Figure 4 :</i> <i>Schéma montrant la synthèse et le transport d'une RNP à l'intérieur d'une cellule infectée.....</i>                                                                            | <i>23</i>    |
| <i>Figure 5 :</i> <i>Les grandes pandémies de grippe depuis 1918 et l'émergence du virus H5N1.....</i>                                                                                              | <i>26</i>    |
| <i>Figure 6:</i> <i>Allures de la courbe de l'excrétion virale et l'évolution de la maladie chez les patients index, en cas d'apparition de la maladie respiratoire aiguë liée à la grippe.....</i> | <i>28</i>    |
| <i>Figure 7 :</i> <i>Le système mondial de surveillance et de réponse contre la grippe.....</i>                                                                                                     | <i>31</i>    |
| <i>Figure 8:</i> <i>Allures saisonnières de la grippe dans quatre sites à travers plusieurs latitudes dans le monde.....</i>                                                                        | <i>32</i>    |
| <i>Figure 9 :</i> <i>Répartition géographique des sites sentinelles de surveillance de la grippe en Côte d'Ivoire, 2007-2012.....</i>                                                               | <i>36</i>    |
| <i>Figure 10 :</i> <i>Répartition des sites sentinelles de surveillance de la grippe à Abidjan, 2007-2012.....</i>                                                                                  | <i>37</i>    |
| <i>Figure 11:</i> <i>Courbes évolutives mensuelles des cas de grippe à Abidjan selon les années, 2007-2010.....</i>                                                                                 | <i>78</i>    |
| <i>Figure 12:</i> <i>Courbes évolutives mensuelles des différents types de cas de grippe à Abidjan, 2007-2010.....</i>                                                                              | <i>79</i>    |
| <i>Figure 13:</i> <i>Courbes évolutives mensuelles des différents sous types de cas de grippe de type A et de type B à Abidjan, 2007-2010.....</i>                                                  | <i>82</i>    |
| <i>Figure 14:</i> <i>Courbes évolutives saisonnières des différents sous types de cas de grippe de type A et de type B à Abidjan, 2007-2010.....</i>                                                | <i>84</i>    |
| <i>Figure 15 :</i> <i>Courbes de l'incidence hebdomadaire des cas de grippe et des facteurs climatologiques, Abidjan, 2007-2010.....</i>                                                            | <i>91</i>    |
| <i>Figure 16 :</i> <i>Courbes évolutives mensuelles des cas de grippe et des facteurs climatologiques, Abidjan, 2007-2010.....</i>                                                                  | <i>92</i>    |

|                    |                                                                                                                                                                                      |            |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <i>Figure 17 :</i> | <i>Nuage de points entre les cas hebdomadaires de grippe et les facteurs climatologiques, Abidjan, 2007-2010.....</i>                                                                | <i>93</i>  |
| <i>Figure 18A</i>  | <i>Courbe prédictive des cas hebdomadaires de grippe incluant ses valeurs passées et la pluviométrie comme covariable selon le modèle Arimax (2,0,0)rf, Abidjan, 2007-2012 .....</i> | <i>103</i> |
| <i>Figure 18B</i>  | <i>Courbe prédictive des cas hebdomadaires de grippe incluant ses valeurs passées et la pluviométrie comme covariable selon le modèle Arimax (2,0,0)rf, Abidjan, 2011-2012.....</i>  | <i>104</i> |

## TABLE DES MATIERES

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Dédicace .....                                                                                         | i         |
| Remerciements .....                                                                                    | iii       |
| A nos maîtres .....                                                                                    | vi        |
| Avant-propos .....                                                                                     | xiii      |
| Liste des abréviations, sigles et acronymes .....                                                      | xiv       |
| Liste des tableaux .....                                                                               | xvi       |
| Liste des figures .....                                                                                | xviii     |
| <b>Introduction .....</b>                                                                              | <b>1</b>  |
| <b>I. Généralités bibliographiques .....</b>                                                           | <b>5</b>  |
| 1.1. Définition de la grippe .....                                                                     | 6         |
| 1.2. Structure et morphologie du virus grippal .....                                                   | 6         |
| 1.3. Réservoirs des virus grippaux.....                                                                | 10        |
| 1.4. Modes de transmission de la grippe.....                                                           | 12        |
| 1.4.1. <i>Transmission par gouttelettes.....</i>                                                       | <i>12</i> |
| 1.4.2. <i>Transmission par aérosols.....</i>                                                           | <i>12</i> |
| 1.4.3. <i>Transmission par contact .....</i>                                                           | <i>13</i> |
| 1.4.4. <i>Modes de transmission des virus grippaux aviaires.....</i>                                   | <i>14</i> |
| 1.5. Facteurs favorisant la transmission de la grippe .....                                            | 15        |
| 1.5.1. <i>Facteurs intrinsèques au virus grippal.....</i>                                              | <i>15</i> |
| 1.5.2. <i>Facteurs liés à l'hôte réceptif.....</i>                                                     | <i>15</i> |
| 1.5.3. <i>Facteurs liés à l'environnement et au climat .....</i>                                       | <i>16</i> |
| 1.6. Hôte réceptif des virus grippaux.....                                                             | 19        |
| 1.7. Physiopathologie des virus de la grippe .....                                                     | 21        |
| 1.7.1. <i>Mécanisme de réplication des virus grippaux.....</i>                                         | <i>21</i> |
| 1.7.2. <i>Mutation, épidémie et pandémie grippale .....</i>                                            | <i>24</i> |
| 1.7.3. <i>Cinétique de l'excrétion virale de la grippe .....</i>                                       | <i>27</i> |
| 1.8. Diagnostic biologique des virus grippaux dans le réseau de surveillance de la Côte d'Ivoire ..... | 29        |
| 1.8.1. <i>L'isolement en culture .....</i>                                                             | <i>29</i> |
| 1.8.2. <i>Les méthodes moléculaires.....</i>                                                           | <i>29</i> |
| 1.9. La surveillance de la grippe.....                                                                 | 30        |
| 1.9.1. <i>Surveillance Mondiale de la grippe.....</i>                                                  | <i>30</i> |

|                                                                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.9.2. Surveillance de la grippe en Afrique .....                                                                                                                     | 33        |
| 1.9.3. Surveillance de la grippe en Côte d'Ivoire.....                                                                                                                | 34        |
| 1.10. Modélisation de la transmission de la grippe à l'aide des facteurs climatologiques ...                                                                          | 39        |
| <b>II. Matériel et méthodes.....</b>                                                                                                                                  | <b>41</b> |
| 2.1. Première partie : Cadre de l'étude et organisation du réseau .....                                                                                               | 42        |
| 2.1.1. Cadre général de l'étude .....                                                                                                                                 | 42        |
| 2.1.2. Collecte des prélèvements et diagnostic biologique.....                                                                                                        | 44        |
| 2.2. Deuxième partie : Première question de recherche ; Quelle est la dynamique de circulation temporelle de la grippe à Abidjan ?.....                               | 65        |
| 2.2.1. Type et période de l'étude .....                                                                                                                               | 65        |
| 2.2.2. Population étudiée .....                                                                                                                                       | 65        |
| 2.2.3. Échantillonnage.....                                                                                                                                           | 65        |
| 2.2.4. Techniques et outils de collecte des données.....                                                                                                              | 66        |
| 2.2.5. Facteurs étudiés.....                                                                                                                                          | 66        |
| 2.2.6. Analyse de données.....                                                                                                                                        | 66        |
| 2.3. Troisième partie : Deuxième question de recherche ; Les facteurs climatologiques ont-ils des effets sur la circulation temporelle de la grippe à Abidjan ? ..... | 68        |
| 2.3.1. Type d'étude .....                                                                                                                                             | 68        |
| 2.3.2. Période de l'étude .....                                                                                                                                       | 68        |
| 2.3.6. Facteurs étudiés.....                                                                                                                                          | 69        |
| 2.3.7. Analyse de données.....                                                                                                                                        | 69        |
| 2.4. Considérations éthiques .....                                                                                                                                    | 75        |
| <b>III. Résultats .....</b>                                                                                                                                           | <b>76</b> |
| 3.1. Dynamique de circulation temporelle des cas de grippe .....                                                                                                      | 77        |
| 3.1.1. Distribution annuelle des cas de grippe .....                                                                                                                  | 77        |
| 3.1.2. Distribution mensuelle des cas de grippe.....                                                                                                                  | 78        |
| 3.1.3. Distribution mensuelle des différents types de cas de grippe.....                                                                                              | 79        |
| 3.1.4. Distribution mensuelle des sous types de grippe A .....                                                                                                        | 81        |
| 3.1.5. Distribution mensuelle des sous types de grippe A et de la grippe B.....                                                                                       | 82        |
| 3.1.6. Distribution saisonnière des sous types de grippe A et de la grippe B .....                                                                                    | 84        |
| 3.1.7. Comparaison des proportions mensuelles des cas de grippe .....                                                                                                 | 86        |
| 3.1.8. Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe .....                                                                                               | 87        |
| 3.1.9. Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe A et B.....                                                                                         | 88        |
| 3.1.10. Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe A .....                                                                                            | 89        |



|                                                                                                                                       |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.2. Effets des facteurs climatologiques sur la circulation temporelle de la grippe à Abidjan .....                                   | 90         |
| 3.2.1. <i>Distribution temporelle des cas confirmés de grippe</i> .....                                                               | 90         |
| 3.2.2. <i>Type de relation entre la circulation temporelle de la grippe et les facteurs climatologiques</i> .....                     | 91         |
| 3.2.3. <i>Modélisation de la circulation temporelle des cas de grippe à l'aide des paramètres climatologiques</i> .....               | 96         |
| <b>IV. Discussion .....</b>                                                                                                           | <b>105</b> |
| 4.1. Dynamique de la circulation temporelle de la grippe .....                                                                        | 106        |
| 4.2. Effets des facteurs climatologiques sur la circulation temporelle des cas de grippe à Abidjan .....                              | 108        |
| 4.2.1. <i>Corrélation entre les facteurs climatologiques et la circulation temporelle de la grippe dans la ville d'Abidjan.</i> ..... | 108        |
| 4.2.2. <i>Modélisation de la circulation temporelle des cas de grippe à Abidjan à l'aide des facteurs climatologiques</i> .....       | 110        |
| 4.3. Limites de l'étude .....                                                                                                         | 112        |
| <b>Conclusion et Perspectives.....</b>                                                                                                | <b>114</b> |
| <b>Références .....</b>                                                                                                               | <b>116</b> |
| <b>Annexes .....</b>                                                                                                                  | <b>125</b> |

# **INTRODUCTION**

---

La grippe est une infection respiratoire aiguë, hautement contagieuse, qui a le potentiel d'induire une maladie grave [Rabarijaona, 2003]. Elle constitue une menace mondiale et pose un problème de santé publique [Nagachinta, 2009]. Dans les régions tempérées, la grippe est une maladie saisonnière hivernale [Viboud, 2003]. Au niveau de l'hémisphère sud, les épidémies de grippe dans la zone tempérée ont lieu principalement au cours de l'hiver austral de mai à septembre. Dans l'autre zone tempérée de l'hémisphère nord, elles surviennent de novembre à mars [Finkelman, 2007; Hannoun, 2004]. Des études ont montré que, dans ces différentes régions tempérées, les facteurs environnementaux et climatologiques dont les basses températures [Lowen, 2007, 2008], la faible humidité absolue ou relative [Lowen, 2007, 2008], la faible humidité spécifique et rayonnement solaire [Tamerius, 2013] et le chauffage intérieur des maisons sont les premiers facteurs exacerbant l'excès de mortalité hivernale induit par les virus grippaux. Par ailleurs dans les régions subtropicales (20-40°N/S), les pics épidémiques de grippe surviennent pendant la saison des pluies de Mai à Septembre pour certains pays [Zaman, 2009], tandis que dans d'autres pays, les pics sont observés dans la période hivernale [Chan, 2009; Soebiyanto, 2010]. Les épidémies de grippe dans cette zone subtropicale sont tantôt associées au froid et à l'humidité et tantôt associées à la chaleur et à l'humidité [Reichert, 2004].

Au niveau de la zone tropicale, les premières études ont montré que, la grippe circulait sur toute l'année [Hannoun, 2004]. Mais des travaux récents et les données de surveillance disponibles dans certains pays, font état des épidémies grippales régulières aussi bien en saisons pluvieuses qu'en saisons sèches [Alonso, 2007; Viboud, 2006; Gessner, 2011]. En Afrique tropicale en particulier, les systèmes de surveillance épidémiologique et virologique de la grippe sont récents, les laboratoires de diagnostic de la grippe sont rares et sont au nombre de 18 repartis dans les 46 pays constituant la région Africaine de l'OMS. Plus encore, le coût du diagnostic virologique d'un échantillon nasopharyngé de suspicion de la grippe reste élevé. Par conséquent, cette rareté des données de surveillance rend ardue la détermination de la saisonnalité de la grippe en Afrique [Schoub, 2010]. Mais également, il existerait des indices contradictoires sur le rôle des facteurs environnementaux dans la survie, la stabilité et la transmissibilité des virus de la grippe dans la zone tropicale [Sooryanarain and Elankumaran, 2015].

En Côte d'Ivoire, la question de la saisonnalité de la grippe n'est pas encore élucidée et l'action des facteurs climatologiques conduisant cette circulation grippale n'est pas décrite. Toutefois, un système de surveillance sentinelle, fonctionnel, a été mis en place dans le pays depuis 2007.

La ville d'Abidjan abrite 15 sites sentinelles contre 9 pour les autres villes du pays. Les rapports annuels de surveillance disponibles ont montré une stabilité du système de surveillance à Abidjan. En plus, cette ville connaît un climat tropical humide subdivisé en 4 saisons bien définies, dont : 2 saisons des pluies et 2 saisons sèches. Dans cette optique, une question se pose :

**Question de recherche 1 : Quelle est la dynamique de circulation temporelle de la grippe à Abidjan ?**

L'hypothèse découlant de cette question est la suivante :

**Hypothèse : La dynamique temporelle de la grippe dans la ville d'Abidjan suit la circulation saisonnière climatologique ;**

En effet, la connaissance de la saisonnalité de la grippe et des facteurs climatologiques qui pourraient influencer cette dynamique, peut aider à prédire les épidémies et à y répondre précocement avec des stratégies de lutte appropriées au contexte tropical. C'est d'ailleurs dans cette optique qu'est inscrit l'objectif 13 du développement durable (ODD) des Nations Unies qui recommande aux pays de protéger la santé des populations des risques climatiques [OMS, 2016]. De ce problème, il ressort la question suivante :

**Question de recherche 2 : Les facteurs climatologiques ont-ils des effets sur la circulation temporelle de la grippe à Abidjan ?**

Cette question suscite deux hypothèses :

**Hypothèse 1 : Des facteurs climatologiques influencent la circulation de la grippe à Abidjan.**

**Hypothèse 2 : Des facteurs climatologiques permettent de modéliser la circulation temporelle de la grippe à Abidjan.**

Ainsi donc, cette étude poursuit les objectifs spécifiques suivants :

- 1- Décrire la circulation temporelle de la grippe dans la ville d'Abidjan ;**
- 2- Etudier la corrélation entre les facteurs climatologiques et la distribution temporelle de la grippe dans la ville d'Abidjan.**
- 3- Modéliser la circulation temporelle de la grippe à Abidjan à l'aide des facteurs climatologiques.**

# **I. GENERALITES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

### 1.1. DEFINITION DE LA GRIPPE

Le mot français ‘grippe’ aurait une origine germanique, ‘*grippen*’ signifiant «*agripper, saisir brusquement*». Autrement dit : on n’attrape pas la grippe, c’est elle qui nous «*agrippe* ». La grippe était aussi nommée «*follette* » en 1733 [Inconnu, 2014].

C’est une maladie aiguë des voies respiratoires, souvent caractérisée par la fièvre, des céphalées, une myalgie, la prostration, des rhinorrhées, la pharyngite et la toux [OMS, 2008; OMS, 2014]. La grippe ne peut être distinguée des autres maladies respiratoires virales, sans la confirmation au laboratoire [OMS, 2008]. Elle touche les oiseaux et certains mammifères dont le porc, le phoque, et l’être humain [OMS, 1982; Webster, 1992; OMS, 2014].

### 1.2. STRUCTURE ET MORPHOLOGIE DU VIRUS GRIPPAL

Il existe quatre types de virus grippaux, A, B, C et D (Thogotovirus). Sur la base des antigènes de surface des virus de type A, l’hémagglutinine (H1 à H18) et la neuraminidase (N1 à N11), plusieurs sous-types sont distingués. En effet, 198 combinaisons différentes de protéines HA et NA sont possible [Nelson, 2007; Tong, 2012, 2013; Webster, 1992].

Les virus grippaux sont des virus enveloppés, de forme sphérique, ovale ou allongée, possédant une nucléocapside à symétrie hélicoïdale [Beby-Defaux, 2003]. L’enveloppe lipidique est hérissée de spicules formés par les glycoprotéines de surface [Manuguerra, 2001]. Le virion, observable en microscopie électronique, possède un diamètre moyen de 100 nm [Beby-Defaux, 2003]. Le génome du virus grippal de type A a une longueur totale d’environ 13 kb [Nelson, 2007]. Le génome viral est un ARN monocaténaire, de polarité négative, segmenté comprenant huit segments pour les virus de type A et B et sept segments pour le virus de type C, correspondant chacun à un gène (*Figure1*).

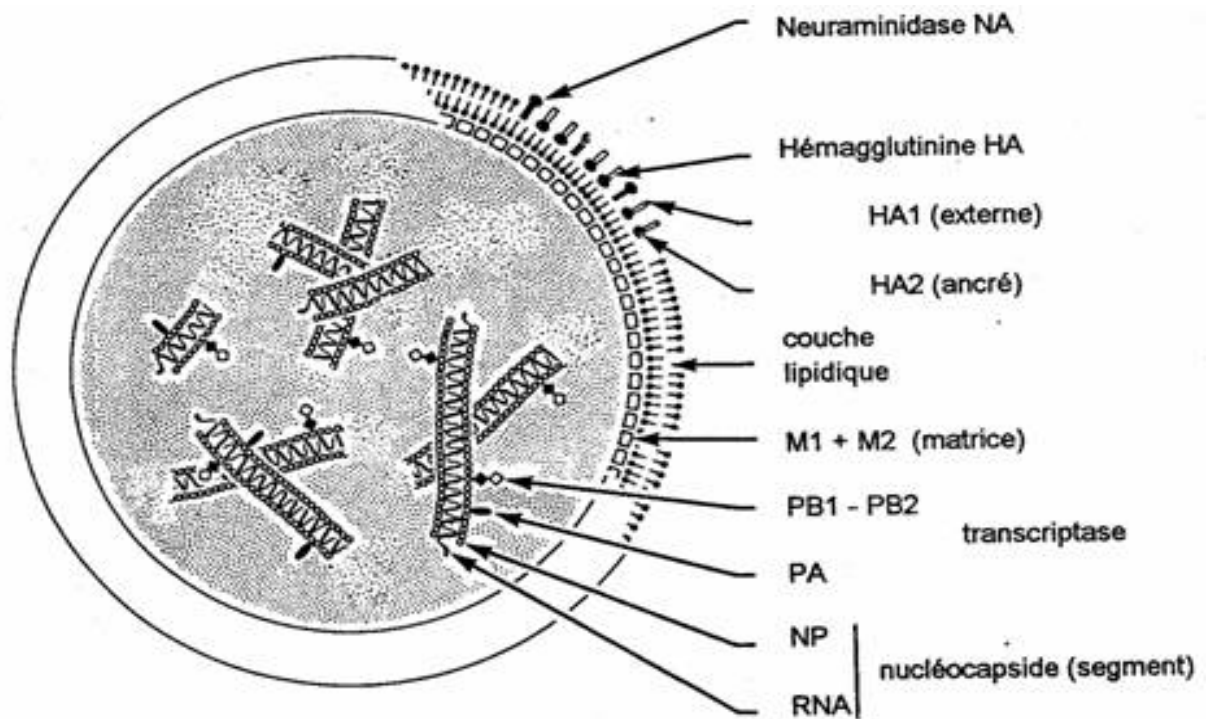


Figure1 : Structure et morphologie du virus grippal [Decoster, 2014].



Les segments d'ARN codent 8 ou 10 polypeptides dont la plupart sont des protéines structurales. Chaque segment d'ARN viral est associé au complexe de transcription et de réplication du virus constitué des protéines PB1, PB2 et PA (ou P3 pour les virus de type C) ainsi qu'à une nucléoprotéine NP majoritaire qui assure la cohésion de l'ensemble pour former la ribonucléoprotéine (RNP) [Manuguerra, 2001; Hampson, 2006]. L'ensemble (RNP) est plié dans une enveloppe correspondant à la double couche phospholipidique issue de la membrane de la cellule hôte qui est sous-tendue par la protéine virale M1 dont la fonction est de conférer une stabilité à l'enveloppe virale.

L'enveloppe comporte également une protéine M2 transmembranaire pour le type A, dénommée NB pour le type B et CM2 pour le type C. Une protéine d'export nucléaire NEP (anciennement NS2) est également associée à M1 dans la particule virale. Cependant la NS1, codée également par le segment 8, est une protéine non structurale présente uniquement dans les cellules infectées. La protéine NEP médie l'export extranucléaire des RNP tardivement au cours du cycle infectieux. La protéine NS1 inhibe l'activation des protéines inductibles par l'interféron et régule l'expression de messagers cellulaires et viraux par divers mécanismes.

Enfin, les glycoprotéines transmembranaires HA et NA sont les principales cibles des anticorps neutralisants [Manuguerra, 2001; Hampson, 2006]. La HA est composée de trois chaînes polypeptidiques assemblées de manière non covalente. L'infectivité virale se manifeste après clivage du précurseur HA0 en deux sous-unités HA1 et HA2. Les deux (HA1 et HA2) sont liées ensemble par des liaisons S-S (pont disulfure). La HA est responsable de l'agglutination des érythrocytes (Manuguerra, 2001b).

La neuraminidase (ou N-acétyl-neuraminyl-hydrolase), est une sialidase présente sous la forme d'homotétramères à la surface de la particule virale [Hutchinson, 2013]. C'est l'antigène le plus important pour l'infectiosité du virus. Elle est surtout essentielle pour assurer le clivage de la liaison HA-acide sialique afin de libérer les virus néoformés et de permettre leur dissémination [Manuguerra, 2001; Hampson, 2006] (*Tableau I*).

Tableau I : Résumé des principales fonctions des protéines codées par le génome des virus de la grippe [Beby-Defaux, 2003]

| <b>Segment d'ARN</b> | <b>Protéine</b>                                                               | <b>Fonction</b>                                                                                                   |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>             | <b>PB2</b>                                                                    | Sous-unité de la polymérase : transcription de l'ARN (clivage ARNm cellulaires)                                   |
| <b>2</b>             | <b>PB1</b>                                                                    | Sous-unité de la polymérase : réplication et transcription de l'ARN                                               |
| <b>3</b>             | <b>PA (types A et B) et P3 (type C)</b>                                       | Sous-unité de la polymérase : réplication de l'ARN                                                                |
| <b>4</b>             | <b>HA (types A et B) HE (type C)</b>                                          | Hémagglutinine : attachement et fusion<br>Hémagglutinine estérase : attachement, fusion, destruction du récepteur |
| <b>5</b>             | <b>NP</b>                                                                     | Nucléoprotéine : nucléocapside                                                                                    |
| <b>6</b>             | <b>NA (types A et B) NB (type B)</b>                                          | Neuraminidase : destruction du récepteur<br>Canal ionique                                                         |
| <b>7*</b>            | <b>M1</b><br><b>M2 (type A)</b><br><b>BM2 (type B)</b><br><b>CM2 (type C)</b> | Protéine de matrice<br>Canal ionique<br>Inconnue<br>Canal ionique                                                 |
| <b>8**</b>           | <b>NS1</b><br><b>NS2 ou NEP</b>                                               | Inhibiteur de la réponse à l'interféron<br>Protéine d'export nucléaire                                            |

*\*Segment 6 pour le type C ; \*\* Segment 7 pour le type C.*

### **1.3. RESERVOIRS DES VIRUS GRIPPAUX**

L'Homme est le principal hôte naturel du virus grippal de type C alors que le type A se retrouve chez de nombreuses autres espèces de mammifères mais surtout les oiseaux [Manuguerra, 2001; Soebiyanto, 2010]. Le virus B était spécifique à l'espèce humaine mais il a été isolé également chez les phoques [Manuguerra, 2001] (*Tableau II*).

Chez de nombreux oiseaux, la grippe est asymptomatique et les virus grippaux se reproduisent préférentiellement dans les cellules qui tapissent l'intestin et sont excrétés à des concentrations élevées dans les fèces [Beby-Defaux, 2003].

**Tableau II :** Les sous-types HA et NA du virus grippal A isolés chez l'homme, les mammifères, et les oiseaux [RÖHM, 1996; Tong, 2013, 2012; Webster, 1992].

| Sous types | Virus trouvé dans les espèces d'origine* |              |                |               |                                                             |
|------------|------------------------------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------|
|            | Humains                                  | Porcs        | Chevaux        | Chauve-souris | Oiseaux                                                     |
| <b>H1</b>  | PR/8/34                                  | Sw/Ia/15/30  | **             | -             | Dk/Alb/35/76                                                |
| <b>H2</b>  | Sing/I/57                                | -            | -              | -             | Dk/Ger/1215/73                                              |
| <b>H3</b>  | HK/1/68                                  | Sw/Taiwan/70 | Eq/Miami/1/63  | -             | Dk/Ukr/1/63                                                 |
| <b>H4</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Dk/Cz/56                                                    |
| <b>H5</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Tern/S.A./61                                                |
| <b>H6</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Ty/Mass/3740/65                                             |
| <b>H7</b>  | -                                        | -            | Eq/Prague/I/56 | -             | FPV/Dutch/27                                                |
| <b>H8</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Ty/Ont/6118/68                                              |
| <b>H9</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Ty/Wisl/66                                                  |
| <b>H10</b> | -                                        | -            | -              | -             | Ck/Ger/N/49                                                 |
| <b>H11</b> | -                                        | -            | -              | -             | Dk/Eng/56                                                   |
| <b>H12</b> | -                                        | -            | -              | -             | Dk/Alb/60/76                                                |
| <b>H13</b> | -                                        | -            | -              | -             | Gull/Md/704/77                                              |
| <b>H14</b> | -                                        | -            | -              | -             | Dk/Guijev/263/82                                            |
| <b>H15</b> | -                                        | -            | -              | -             | duck/Australia/341/83 et shearwater/West Australia/2576/79, |
| <b>H16</b> | -                                        | -            | -              | -             | Black-headed Gull/Sweden/2/99                               |
| <b>H17</b> | -                                        | -            | -              | bat/Guat/09   | -                                                           |
| <b>H18</b> | -                                        | -            | -              | A/bat/Peru/10 | -                                                           |
| <b>N1</b>  | PR/8/34                                  | Sw/Ia/15/30  | -              | -             | Ck/Scot/59                                                  |
| <b>N2</b>  | Sing/i/57                                | Sw/Taiwan/70 | -              | -             | Ty/Mass/3740/65                                             |
| <b>N3</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Tern/S.A./61                                                |
| <b>N4</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Ty/Ont/6118/68                                              |
| <b>N5</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Sh/Austral/1/72                                             |
| <b>N6</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Dk/Cz/56                                                    |
| <b>N7</b>  | -                                        | -            | Eq/Prague/I/56 | -             | FPV/Dutch/27                                                |
| <b>N8</b>  | -                                        | -            | Eq/Miami/1/63  | -             | Dk/Ukr/1/63                                                 |
| <b>N9</b>  | -                                        | -            | -              | -             | Dk/Mem/546/74                                               |
| <b>N10</b> | -                                        | -            | -              | bat/Guat/09   | -                                                           |
| <b>N11</b> | -                                        | -            | -              | A/bat/Peru/10 | -                                                           |

\*Souches de référence du virus grippal ou premiers isolats provenant de ces espèces.

\*\* Souches non retrouvé chez cette espèce.

- Souches pouvant être retrouvée chez cette espèce

#### **1.4. MODES DE TRANSMISSION DE LA GRIPPE**

Trois modes de transmission de la grippe humaine sont largement acceptés [Brankston, 2007; Killingley, 2013]:

##### **1.4.1. Transmission par gouttelettes**

La transmission se fait par l'intermédiaire de grosses gouttelettes (*supérieure ou égale à 5  $\mu\text{m}$  de diamètre*) générées par les voies respiratoires de la personne infectée lorsqu'elle tousse ou éternue, parle ou pendant les procédures comme l'aspiration ou la bronchoscopie. Ces gouttelettes sont projetées sur une distance de moins d'un mètre dans l'air. Elles peuvent se déposer sur les muqueuses des voies respiratoires supérieures telles que la bouche et le nez ou sur les conjonctives du nouvel hôte ou dans son environnement immédiat. Ces grosses gouttelettes ne restent pas en suspension dans l'air. Par conséquent, une ventilation spéciale n'est pas nécessaire puisque l'aérosolisation ne se produit pas [Bridges, 2003; Brankston, 2007; Killingley, 2013]. Des gouttelettes peuvent également être inhalées et atteindre les poumons [Killingley, 2013]. Bien que la transmission par gouttelettes peut, à première vue, être facilement acceptée, certains auteurs la considère comme un événement rare [Killingley, 2011; Killingley, 2013]. Cependant d'autres ont affirmé que la transmission par gouttelettes est le principal mode de transmission de la grippe [Bridges, 2003].

##### **1.4.2. Transmission par aérosols**

La toux et les éternuements produisent un mélange d'aérosols infectieux qui peuvent rester en suspension dans l'atmosphère et être emportées par les courants qui les transportent parfois sur de grandes distances [Killingley, 2013]. Ces micro-organismes sont largement dispersés et peuvent être inhalés à une certaine distance des patients ou des personnes sources, même dans des pièces différentes ou dans des services hospitaliers différents [Brankston, 2007]. Les aérosols sont des suspensions dans l'air [Tellier, 2006]. La transmission par aérosol est une voie de transmission potentiellement importante dans les locaux fermés (habitat, de lieu de séjour et de manufacture, moyens de transport) [Cowling, 2013; Hugentobler, 2009]. Les particules d'aérosols sont petites (*inférieur à 5  $\mu\text{m}$* ) et peuvent être inhalées et atteindre rapidement les voies respiratoires inférieures. Elles peuvent aussi être déposées sur les muqueuses des voies respiratoires supérieures [Killingley, 2013]. Lors de l'inhalation, les particules d'aérosol peuvent,

sans problème, traverser les masques de protection courants et les plus petites d'entre elles peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires. Dès que les particules d'aérosols ont un diamètre inférieur à 3  $\mu\text{m}$ , elles ne se déposent plus dans les alvéoles pulmonaires, mais retournent à l'environnement par l'air exhalé [Hugentobler, 2009; Tellier, 2006]. Une seule particule d'aérosol peut suffire à transporter des virus en nombre suffisant pour transmettre la grippe humaine [Bridges, 2003; Hugentobler, 2009]. Les particules d'aérosols contenant les virus grippaux peuvent survivre dans l'air pendant des périodes assez longtemps (jusqu'à 24 heures) à faible humidité relative pour permettre la transmission [Bridges, 2003; Killingley, 2013]. Le taux de transmission par aérosol dépend fortement de l'hygrométrie et de la température de l'air [Hugentobler, 2009; Lowen, 2007].

#### **1.4.3. Transmission par contact**

Les particules infectieuses sont transférées aux muqueuses des voies respiratoires supérieures directement par contact physique entre une personne infectée ou colonisée et un hôte susceptible [Brankston, 2007; Weber, 2008; Killingley, 2013]. La transmission peut impliquer la projection directe de virus par la toux et les éternuements (le diamètre des projections est supérieur à 100  $\mu\text{m}$ ) sur les yeux, les narines et les lèvres d'un individu susceptible [Jones, 2011]. Elle se fait également par contact indirect qui est un transfert passif de particules d'un objet intermédiaire à un individu susceptible. Les objets intermédiaires sont les mains contaminées (non lavées entre les patients), les instruments contaminés, les aiguilles et les compteurs contaminés ou d'autres objets inanimés dans l'environnement immédiat du patient ou d'une personne contaminée [Brankston, 2007; Weber, 2008; Killingley, 2013]. Cependant, l'importance de ce mode de transmission dépend éventuellement du type de surface, de la température et de l'humidité et de la concentration de virus dans l'inoculum [Bridges, 2003; Killingley, 2011; Killingley, 2013]. Mais, en général, selon les données disponibles, la survie est plus longue sur les surfaces dures (non-poreuses) que sur les surfaces douces (poreuses) [Killingley, 2013]. La transmission par vecteur passif peut être réduite totalement en recouvrant une toux par l'utilisation de la partie supérieure du bras ou pli du coude ou à l'aide de tissus pour éliminer les virus [Zhao, 2012].

#### **1.4.4. Modes de transmission de la grippe aviaire**

La transmission inter-espèces de la grippe aviaire de ses hôtes réservoirs-oiseaux aquatiques sauvages- à la volaille terrestre et à l'homme est basée sur les différents modes de transmission de la grippe humaine [Reperant, 2012].

La transmission et la persistance des virus de la grippe aviaire chez les oiseaux sauvages sont des processus d'origine hydrique régulées par la densité des hôtes et d'autres facteurs non biologiques. La survivance des virus grippaux aviaire à la fois faiblement pathogène et hautement pathogène influenza est influencée par des facteurs physico-chimiques, tels que le pH, la salinité et la température. Une récente étude sur les effets des paramètres physico-chimiques dans les échantillons d'eau de surface prélevés à partir de 38 habitats de la sauvagine différentes réparties à travers les États-Unis a montré que le virus de la grippe a persisté pendant une période plus longue à basse température ( $<17^{\circ}\text{C}$ ), pH neutre basique (7,0 - 8,5) et une faible concentration en ammoniac ( $<0,5\text{ mg/L}$ ). Les données actuelles soutiennent l'idée que même des fluctuations mineures de la température, le pH et la salinité dans les habitats aquatiques peuvent augmenter ou diminuer la persistance et l'infectiosité des virus de la grippe aviaire, mais la façon dont ces variables influent sur les sous-types de la grippe aviaire de façon individuelle est inconnue [Sooryanarain et Elankumaran, 2015].

## **1.5. FACTEURS FAVORISANTS DE LA TRANSMISSION DE LA GRIPPE**

Plusieurs facteurs semblent expliquer la transmission de la grippe. Ces facteurs sont liés d'une part au virus grippal et à son hôte humain et d'autre part à l'environnement dans lequel vivent les deux [Carmo, 2003].

### **1.5.1. Facteurs intrinsèques au virus grippal**

La pathogénicité importante des virus grippaux est liée à leur génome ARN segmenté [Hannoun, 2004]. Ainsi, il leur permet d'évoluer très rapidement soit par l'introduction d'erreurs de recopiage au cours de la réplication soit par des phénomènes de réassortiment qui induisent un nouveau sous type de virus [Webster, 1992; Hannoun, 2004]. Le virus grippal circulant est donc le principal facteur de l'ampleur de l'excès de mortalité [Reichert, 2004]. Par exemple, le gène NS expliquerait la virulence du virus H5N1. La protéine NS1 qu'il code diminuerait l'expression des gènes qui interviennent dans la cascade moléculaire avertissant le système immunitaire de la libération de cytokines [Webster, 2003].

Plusieurs gènes participent à l'expression de la virulence des souches grippales. Ainsi, la présence d'une séquence multi basique au niveau du site de clivage de la HA, conduisant à HA1 et HA2, a été corrélée à une augmentation de la virulence [Horimoto, 1995; Senne, 1996]. La présence d'une lysine en C terminal de la NA, associée à une absence de glycosylation en position 146, permet à la NA de recruter le plasminogène et d'activer le clivage de l'HA. La virulence s'en trouve donc accrue par élargissement du tropisme tissulaire [Goto, 1998]. D'autres études ont montré le rôle du complexe de transcription et de réplication dans la virulence (Reid et al., 1996, 2000).

### **1.5.2. Facteurs liés à l'hôte réceptif**

Les facteurs pouvant induire la vulnérabilité de l'hôte, sont essentiellement, son état de santé général, son état nutritionnel, son âge, la coexistence de maladies chroniques, son statut immunitaire et son état vaccinal vis-à-vis de la grippe [Reichert, 2004]. Lorsque le rôle de l'hôte est joué par la population humaine dans son ensemble, la propagation des épidémies et des pandémies de grippe est liée à la structure hétérogène de cette population c'est-à-dire à ses caractéristiques sociodémographiques très variées [Webster, 1992; Merler, 2010] et à sa distribution spatiale (densité et mobilité) [Grais, 2003; Mutsch, 2005; Merler, 2010]. Par



exemple, les activités sociales en milieux confinés (écoles, bureaux, moyens de transports) sont susceptibles de promouvoir la promiscuité dans ces regroupements [Webster, 1992; Hannoun, 2004] d'où l'accroissement de la transmission communautaire de la grippe [Brownstein, 2006].

En effet, la propagation des particules d'aérosol chargées de virus de personne à personne est grandement renforcée en présence d'une forte densité de population d'individus sensibles autour de chaque sujet infectieux, maximisant ainsi le potentiel de propagation de l'infection.

Sur le plan fondamental, il est plausible que le regroupement et les modèles comportementaux-sociaux saisonniers soient une source de la saisonnalité de la grippe. Le regroupement n'est pas la cause principale de la croissance de l'incidence saisonnière de la grippe, mais un facteur contribuant, amplifiant, ce qui serait autrement un changement subtil et peut-être moins marquée dans la biologie du virus, la transmission ou de la réponse de l'hôte [Lofgren, 2007].

Il est également décrit que les épidémies et les pandémies de grippe suivent les voies de communication humaines notamment les déplacements professionnels, ou touristiques (lignes aériennes domestiques et internationales) ou les migrations saisonnières liées aux activités sociales surtout les vacances d'hiver [Grais, 2003; Mutsch, 2005].

Par exemple, le rôle du voyage en avion dans la propagation de la maladie peut être subdivisé en deux types. Le premier rôle porte sur la propagation de la grippe après une épidémie ou l'apparition d'une souche pandémique émergente. Dans une deuxième catégorie d'études portant sur l'impact du transport aérien il a été montré qu'il est possible de prévoir le fardeau de la saison grippale en se basant sur les modèles de la circulation aérienne [Lofgren, 2007].

Mais il demeure toujours que les oiseaux migrateurs, hôtes naturels des virus grippaux, constituent un moyen important de dissémination inter hémisphérique [Webster, 1992].

### **1.5.3. Facteurs liés à l'environnement et au climat**

L'agent pathogène est capable d'infecter l'hôte et se développer si l'environnement est favorable à sa survie et à sa transmission [Webster, 1992]. Ainsi, plusieurs facteurs environnementaux directs et indirects sont soupçonnés de conduire les épidémies saisonnières et les pandémies de grippe [Hall, 2007; Hugentobler, 2009]. Le froid et l'humidité exacerbent les différents modes de transmission de la grippe, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur des maisons, en faisant croître de

façon efficace la survivance et la transmission des virus grippaux [Hugentobler, 2009; Shaman, 2009]. Une autre plausibilité biologique est que la faible température ambiante augmente les stress physiologiques et les dépenses énergétiques pour la thermorégulation. Ces mécanismes peuvent, à leur tour affaiblir le système immunitaire, ce qui augmente la susceptibilité à l'infection pour un niveau d'exposition inchangé. Un autre facteur possible lié à la température ambiante est que les particules virales grippales sont capables de persistance prolongée dans des environnements froids [Lofgren, 2007].

La faible humidité relative (20 à 35%) et la basse température (5°C) sont très favorables à la transmission virale grippale [Hermann, 2007; Lowen, 2007, 2008]. En effet, le faible niveau d'humidité, augmente l'évaporation et cause la transformation des larges particules en des gouttelettes infectieuses qui peuvent être dispersées en des endroits distants. Les particules infectieuses grippales sont souvent transportées par la poussière [Cannell, 2008]. Certaines études ont montré l'association entre les précipitations et les maladies respiratoires saisonnières [Webster, 1992; Greer, 2008]. Les infections respiratoires aiguës basses dans les pays pauvres ont été associées à des facteurs de risques environnementaux importants tels que le type de logement, la ventilation, la fraîcheur, le système d'assainissement des eaux usées, et à des facteurs comportementaux comme la promiscuité [Smith, 2003]. Le niveau de chauffage intérieur des maisons augmente quand la température baisse, avec une très faible humidité de l'air dans les pays tempérés [Lofgren, 2007].

Une récente revue systématique a trouvé des preuves solides et suffisantes sur l'association entre la ventilation, les mouvements d'air dans les bâtiments, et la transmission et la propagation de maladies infectieuses, comme la rougeole, la tuberculose, la varicelle, la grippe, la variole, et le SRAS. Alors que dans la transmission liée au vent, la direction de propagation du virus suit celle du vent [Li, 2007].

La transmission de la grippe est contrôlée par l'effet direct des rayons ultraviolets du soleil sur l'hôte [Bridges, 2003; Shaman, 2009]. Le mécanisme d'action des rayons ultraviolets du soleil sur la réduction de l'incidence des infections respiratoires virales telles que la grippe est lié à une production énorme de vitamine D dans l'organisme [Cannell, 2006, 2008].

Cependant, la viabilité du virus de la grippe est également influencée par des facteurs environnementaux tels que les rayons ultraviolets (UV), la concentration en sel de l'eau, la

surface poreuse ou non d'un vecteur passif, et le plein air. Concernant les rayons UV du soleil, leur capacité à inactiver le virus de la grippe varie de moins 2,3 à 9,4 log<sub>10</sub>/jour, en fonction de la situation géographique et de la saison. Spécifiquement ces rayons détruisent l'ARN des virus [Sagripanti and Lytle, 2007].

De nombreuses études météorologiques essayant de lier les paramètres climatologiques à la grippe saisonnière ont été effectuées. En plus de la température et de l'humidité, la pollution de l'air, les rayonnements UV, et les précipitations affectent la transmissibilité du virus de la grippe. La pollution atmosphérique représente une préoccupation majeure dans les milieux urbains [Sooryanarain and Elankumaran, 2015]. Dans une étude de sept ans (2001 à 2008) menée à Brisbane en Australie, les effets de l'interaction entre les niveaux d'ozone, les particules polluantes, et le niveau d'oxyde d'azote ont été comparés à la température ambiante pendant les épidémies de grippe pédiatrique. L'étude a révélé une association significative entre les particules polluantes et la température ambiante moyenne pendant les épidémies de grippe pédiatrique, alors que la relation 'incidence grippe-niveau d'ozone' était indépendante de la température ambiante [Xu et al., 2013].

Des liens entre les épisodes d'El Niño et les maladies infectieuses ont été largement rapportés pour un certain nombre de maladies différentes. Les oscillations climatiques « *El Niño* » ont été associées à la fois à la morbidité et à la mortalité grippales en France entre 1971 et 2002, avec une hausse pendant les périodes froides du cycle ENSO (*El Niño Southern Oscillation*) [Viboud, 2004]. Aucun mécanisme biologique de cette association n'a été mis en avant, mais il a été suggéré que les variations atmosphériques et climatiques causés par les cycles ENSO peuvent conduire à la transmission par aérosol ou augmenter le regroupement en raison des intempéries [Lofgren, 2007].

En somme, une analyse théorique montre que la structure de l'enveloppe des virus grippaux détermine sa persistance et sa transmission dans diverses conditions environnementales. Les propriétés physico-chimiques des particules virales et leur interaction avec les processus atmosphériques ainsi que la disponibilité et la sensibilité des hôtes génèrent la saisonnalité remarquable répandue dans les zones tempérées et le manque apparent de celle-ci dans les régions tropicales [Minhaz Ud-Dean, 2010].

## 1.6. HOTE RECEPTIF DES VIRUS GRIPPAUX

Les portes d'entrée des virus grippaux sont largement définies par les interactions entre les particules virales et leurs récepteurs au niveau de la surface cellulaire [Grove, 2011].

Le virus de la grippe A s'attache aux cellules hôtes par une liaison entre les HA et les acides sialiques (SA) présents à la surface de la cellule hôte. La fixation est suivie par l'entrée via les voies d'endocytose délivrant le virus à l'environnement acide de l'endosome tardif qui déclenche la fusion médiée par la HA [de Vries, 2012].

Les glycoprotéines des cellules épithéliales de l'hôte portant des acides sialiques terminaux (SA) sont distribués dans tout le tractus respiratoire et le tissu oculaire humain (*Figure 2*) et servent de récepteur cellulaire pour plusieurs virus respiratoires (Belser et al., 2013).

Chez les humains, les récepteurs  $\alpha 2$ -6-liés-SA dominant dans la muqueuse nasale et la trachée, alors que les récepteurs  $\alpha 2$ -3-liés-SA se trouvent en plus grande abondance dans les tissus des voies respiratoires inférieures et du tissu oculaire [Kumlin, 2008; Shinya, 2006; van, 2006]. L'épithélium du sac lacrymal et le canal lacrymo-nasal humain portent les deux types de liaison SA [Paulsen, 1998].

Les virus grippaux humains préfèrent les récepteurs  $\alpha 2$ -6-liés-SA, et ainsi, leur réplication est généralement limitée aux voies respiratoires supérieures, tandis que les virus de la grippe aviaire se lient de préférence avec les  $\alpha 2$ -3-liés-SA et sont capables de réplication efficace dans les tissus des voies respiratoires inférieures, où ces récepteurs sont les plus répandus.

L'abondance de  $\alpha 2$ -3-liés-SA sur l'épithélium de la cornée et de la conjonctive peut partiellement diriger le tropisme observé avec certains sous-types du virus de la grippe. Toutefois, il a été montré que les virus de la grippe humaine et aviaire peuvent se lier au tissu oculaire humain, ce qui démontre que la liaison de préférence de récepteur n'est pas le seul déterminant de cette propriété [Munster, 2007; Olofsson, 2005].

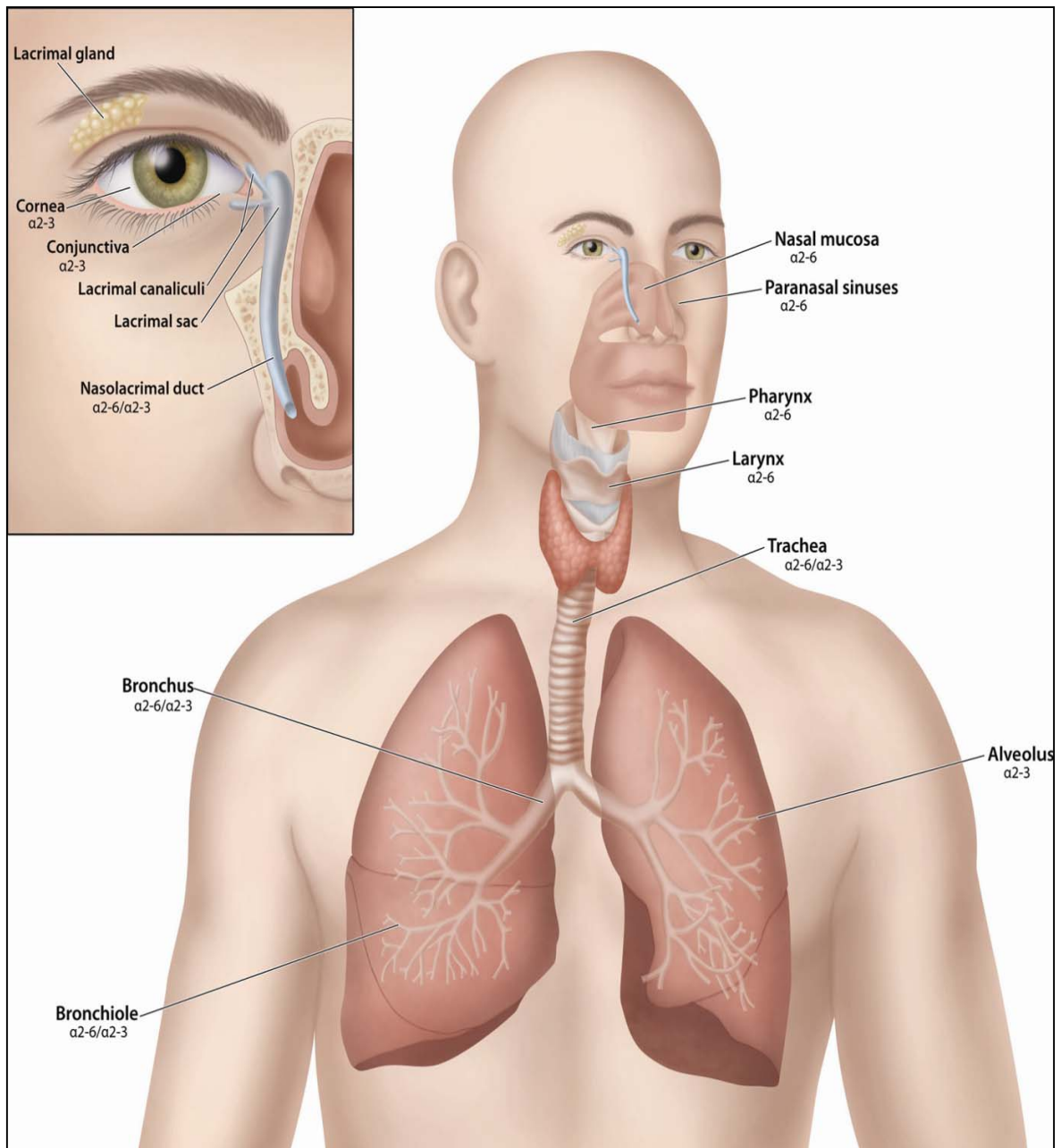


Figure 2. Répartition des acides sialiques au niveau des tissus oculaires et des voies respiratoires humains [Belser, 2013]

## 1.7. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION GRIPPALE

### 1.7.1. Mécanisme de réplication des virus grippaux

Chaque segment d'ARN est encapsidé par des protéines virales en un complexe de ribonucléoprotéines (RNPs). Les RNPs constituent les unités répliquatives minimales des orthomyxovirus. Contrairement à la majorité des virus à ARN dont le cycle de réplication est confiné dans le cytoplasme, dans la famille des orthomyxovirus les RNPs pénètrent dans le noyau d'une cellule infectée pour la transcription et la réplication [Hutchinson, 2013].

À l'échelon cellulaire, le cycle de multiplication virale peut se schématiser en plusieurs étapes (*figure 3 et 4*). La première étape correspond à l'attachement du virion à la surface de la cellule. L'hémagglutinine virale (HA1) entre en contact de façon spécifique avec son récepteur cellulaire constitué de glycoprotéines contenant de l'acide sialique [Ito, 1998]. L'étape suivante est l'internalisation du virus dans la cellule par endocytose [Yewdell, 2002; Zambon, 2001]. L'abaissement du pH au sein de l'endosome entraîne la fusion entre l'enveloppe du virus et la membrane de l'endosome médiée par la molécule HA2. Il s'en suit une activation de la protéine M2 qui permet la dissociation de la protéine M1 des RNPs. Ensuite, les segments d'ARN viral se dirigent vers le noyau pour être transcrits à l'aide du complexe PB1-PB2-PA que le virus apporte avec lui. Pour effectuer cette transcription, le virus doit emprunter à la cellule un petit fragment coiffé d'ARN messager qui lui servira d'amorce pour démarrer sa transcription.

Les segments complémentaires auront deux destinées : certains se comporteront en messagers viraux en étant traduits en protéines et d'autres seront transcrits en ARN complémentaires qui constitueront les génomes viraux des virions néoformés. À ce stade de la multiplication virale, la protéine NEP permet le transfert des RNPs néoformées du compartiment nucléaire vers le cytoplasme et la protéine M1 assure leur maintien dans le cytoplasme. Les stades terminaux de la multiplication virale correspondent à l'assemblage des RNPs avec l'enveloppe virale et à la libération du virus par bourgeonnement. Les glycoprotéines virales de surface s'insèrent dans la membrane cytoplasmique et les nucléocapsides se positionnent sous la membrane en entraînant la formation d'un bourgeon à la surface cellulaire. La NA grâce à son activité sialidasique assure la libération des nouveaux virions et évite la formation d'agrégats de virus en assurant sa diffusion dans le mucus [Beby-Defaux, 2003].

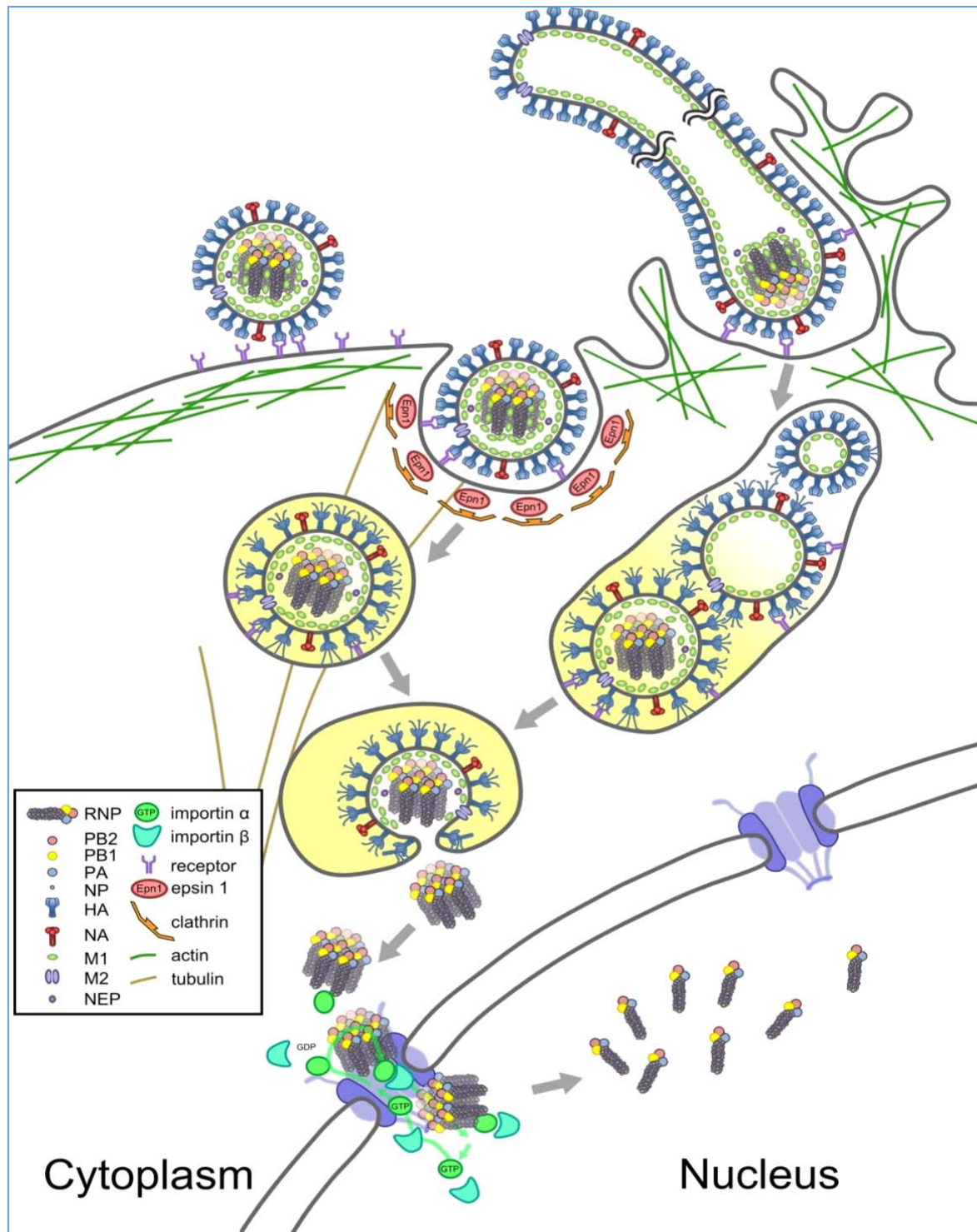


Figure 3 : Schéma montrant l'entrée du virus et le passage de RNPs vers le noyau d'une cellule infectée [Hutchinson, 2013].



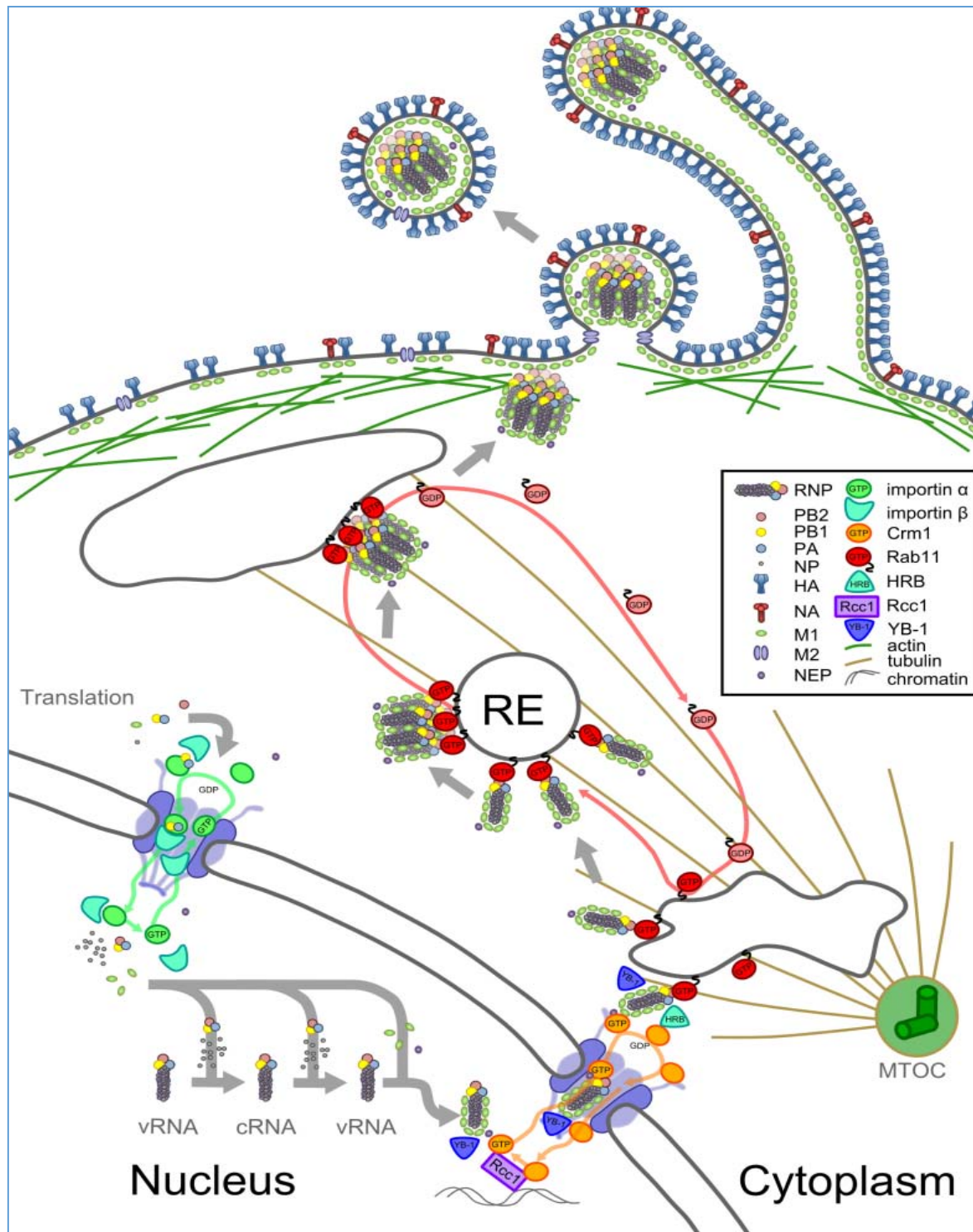


Figure 4 : Schéma montrant la synthèse et le transport d'une RNP à l'intérieur d'une cellule infectée, la traduction des protéines virales dans le cytoplasme et leur importation dans le noyau [Hutchinson, 2013].



### **1.7.2. Mutation, épidémie et pandémie grippale**

Les virus grippaux sont, en effet, capables de considérables variations génétiques selon deux mécanismes : 1) les mutations ponctuelles ou glissements antigéniques, 2) les réassortiments génétiques lors de la coïnfection de deux virus parentaux, générant ainsi un virus nouveau dont le génome est hybride. Un autre type de réassortiment est la recombinaison proprement dite qui est un échange de fragments d'ARN entre deux segments nécessitant au moins un crossing-over [Manuguerra, 2001].

#### **1.7.2.1. Les mutations ponctuelles**

La dérive antigénique (glissement, «drift») résulte de l'accumulation de mutations ponctuelles dans les gènes de la HA et de la NA. Elles sont dues aux erreurs de recopiage de l'ARN polymérase durant la réplication virale. Cet aspect est lié au caractère peu fidèle de la polymérase et à la pression de sélection du système immunitaire de l'hôte ou aux conditions environnementales [Beby-Defaux, 2003]. Ces variations géniques par dérive surviennent pour les types A et B, avec une plus grande fréquence pour le type A [Beby-Defaux, 2003; Buonagurio, 1986]. La dérive antigénique est un phénomène progressif qui apparaît à l'intérieur d'un même sous-type et donne des variants qui vont s'éloigner progressivement de la souche d'origine. Ainsi, les variants A(H3N2) actuels sont très différents de la souche A(H3N2) initiale apparue en 1968, en particulier au niveau de l'hémagglutinine. Ces modifications antigéniques mineures, bien connues dans la grippe saisonnière, sont responsables d'épidémies. Les épidémies surviennent à intervalles de 2 à 3 ans pour le type A et de 4 à 5 ans pour le type B [Beby-Defaux, 2003; Amiel, 2010]. D'autres mutations interviennent dans l'adaptation du virus à son nouvel hôte. Ces mutations concernent l'ensemble des segments viraux même si l'évolution des protéines internes (PB1, PB2, PA et NP) est plus lente que celle de H ou N. Par exemple, quand les gènes aviaires PB1, H et N ont été introduits chez l'homme lors des épidémies de 1957 et 1968, des mutations sont progressivement apparues sur ces gènes comme autant de preuves d'une adaptation à l'hôte. L'évolution des protéines internes peut être différente selon leurs contraintes. PB1 qui présente des contraintes fonctionnelles limiterait son taux d'évolution lorsqu'elle passe d'une espèce à l'autre alors que PB2, PA et NP co-évolueraient plus facilement et parallèlement [Naffakh, 2008; Amiel, 2010].

Toutes ces mutations continues impliquent une surveillance des virus circulants afin de réactualiser la composition du vaccin grippal trivalent chaque année.

#### **1.7.2.2. Les réassortiments**

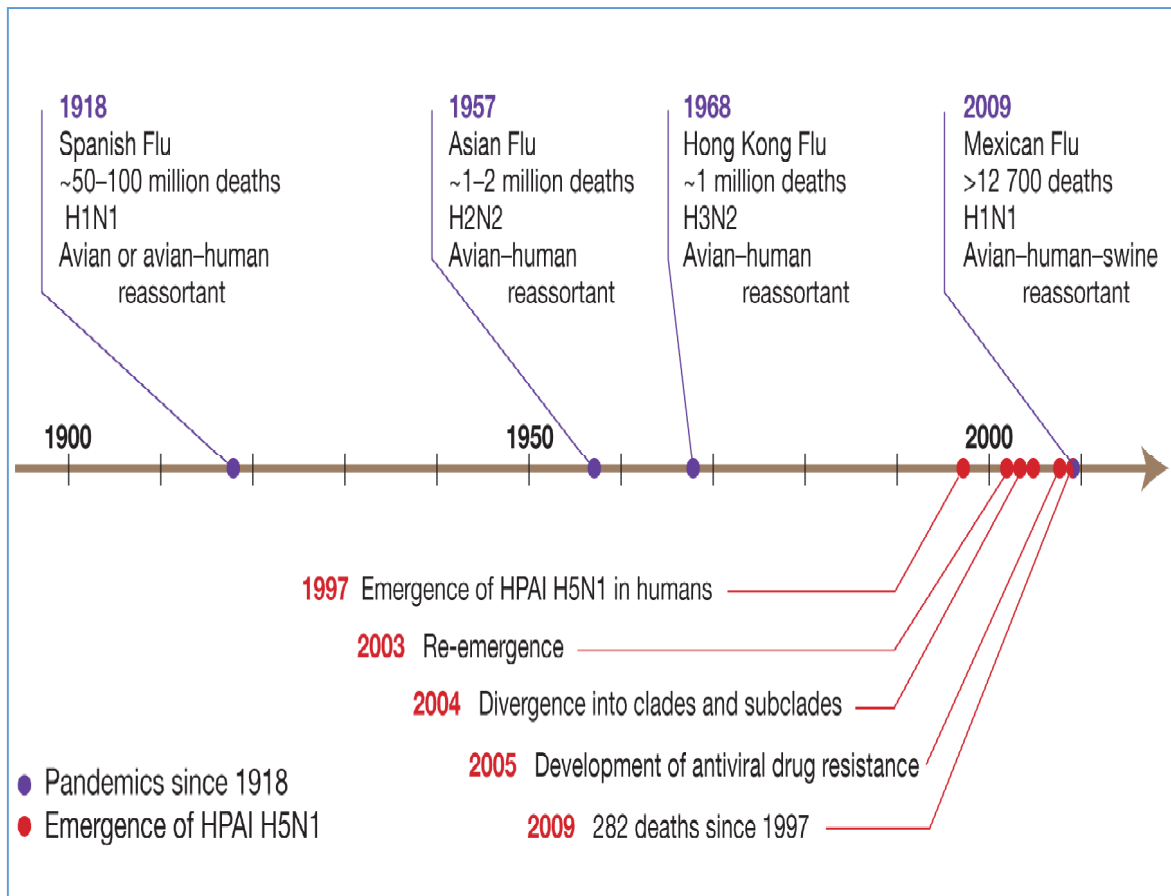
Il s'agit de cassure « shift ». Ce sont des variations génétiques brutales puisqu'elles correspondent à des échanges de segments de gènes qui se font lorsqu'une cellule est infectée par deux virus différents. Ils se feraient préférentiellement chez le porc et sont à l'origine de nouveaux sous-types et de pandémies [Amiel, 2010] (*figure5*). Le changement complet de la protéine HA d'un virus, correspondant à la constitution d'un nouveau virus, tout différent dans ses caractères antigéniques [Manuguerra, 2001; Vabret, 2010].

Le porc est un acteur important dans le franchissement de la barrière d'espèce par les virus grippaux et donc dans la genèse des pandémies, du fait de la présence au niveau de son épithélium respiratoire des deux types de récepteurs ( $\alpha 2,3$ -SA et  $\alpha 2,6$ -SA) qui favorisent les co-infections et donc des phénomènes de réassortiments.

En général, ces nouveaux virus entraînent des pandémies [Vaillant, 2009; Viboud, 2010]. La figure 5 ci-dessous montre les différentes pandémies apparues aux XXe et XXIe siècles.

Le virus H1N1 responsable de la pandémie de 1918 est d'origine aviaire. Le virus H2N2 serait un réassortant entre un virus de canard auquel il aurait emprunté les segments HA, NA et PB1 et les 5 autres segments au virus H1N1 humain en circulation à ce moment-là. Le virus H3N2 serait un virus hybride ayant emprunté les gènes HA et PB1 à un virus de canard et les autres gènes au virus H2N2 humain en circulation [Horimoto, 2001].

La pandémie apparue en avril 2009 est liée au virus A(H1N1). Il s'agit d'un triple réassortiment pour les 2 segments (N et M) qui sont originaires du porc eurasien et non pas du porc classique nord-américain [Vaillant, 2009; Viboud, 2010].



Note: HPAI; Highly Pathogenic Avian Influenza

Figure 5 : Les grandes pandémies de grippe depuis 1918, le sérotype des virus impliqués et les caractéristiques des virus réassortis sont présentés ainsi que les informations sur le virus H5N1. [Singh, 2011].

### **1.7.2.3. Mutation génétiques et autres virus grippaux**

Le sous-type A (H1N2) est apparu récemment, par réassortiment des virus humains A(H1N1) et A(H3N2). L'analyse des gènes internes de la souche A(H1N2) a montré qu'il s'agissait de virus A(H3N2) qui ont substitué le gène H3, afin de récupérer le gène H1 qui semble avoir une meilleure affinité pour les récepteurs cellulaires que H3.

Le virus A(H2N2) apparu en 1957, est responsable de la pandémie de grippe dite asiatique. Au cours de cette pandémie, il a été enregistré environ 2 millions de morts.

Ces deux virus (H2N2) et H1N1 ont disparu [Lina, 2004]

Bien que les virus aviaires du sous-type H5N1, H6N1, H7N3, H7N7, H9N2, et H10N7 [Rejmanek, 2015] ne possèdent pas actuellement la capacité de transmission interhumaine durable, des centaines de cas documentés de maladies humaines causées par ces sous-types démontrent la capacité de ceux-ci d'infecter l'homme avec des efficacités variables et par des voies différentes.

La majorité des cas humains de grippe aviaire H5 et H7 ont été associés à la transmission par contact direct suite à une exposition à des volailles malades ou mortes, souvent à la suite de l'abattage et à la préparation des volailles malades pour la consommation [Abdel-Ghafar, 2008]. Pour une minorité de cas dus aux H5N1, le seul facteur de risque identifié était la visite d'un marché de volaille, ce qui suggère que la voie de transmission pourrait être l'inhalation de matières fécales infectieuses de volailles aérosolisées ou tout autre matériel [Abdel-Ghafar, 2008; Uyeki, 2009]. L'infection humaine par le virus H5N1 a également été documentée suite à la consommation de sang non cuits de canards infectés H5N1 [Abdel-Ghafar, 2008].

### **1.7.3. Cinétique de l'excrétion virale de la grippe**

La période d'incubation du virus grippal dure en moyenne 1 à 2 jours [Machala, 2006]. Pour les virus de la grippe saisonnière et de la grippe pandémique, l'excrétion virale moléculaire, cesse généralement 5 à 7 jours après le début de la maladie. Les symptômes respiratoires peuvent persister jusqu'à 10 jours après le début de la maladie (*figure 6*) [Cowling, 2010].

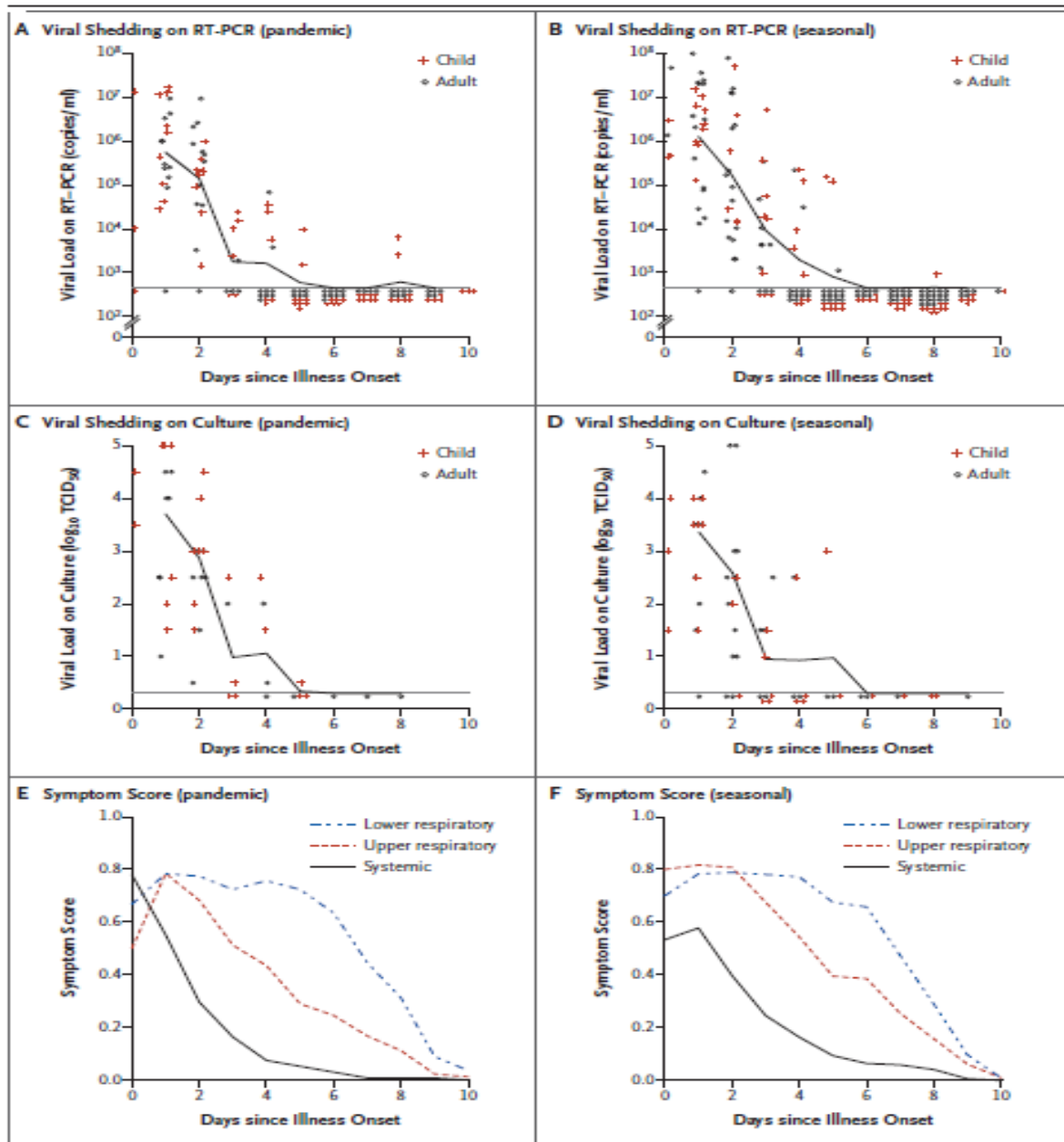


Figure 6: Allures de la courbe de l'excrétion virale et l'évolution de la maladie chez les patients index, en cas d'apparition de la maladie respiratoire aiguë liée à la grippe [Cowling, 2010].

## **1.8. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA GRIPPE DANS LE RESEAU DE SURVEILLANCE DE LA COTE D'IVOIRE**

Le diagnostic virologique de la grippe au laboratoire du centre national de référence grippe de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire repose sur des techniques telles que l'isolement du virus dans des prélèvements respiratoires et sur des méthodes moléculaires.

### **1.8.1. L'isolement en culture**

La culture virale est la technique de référence pour détecter le virus de la grippe [Kim, 2013]. C'est un isolement du virus grippal en culture sur œuf de poule embryonné ou sur des cellules de mammifères cultivées in vitro. Les cellules rénales de chien sont utilisées pour l'isolement (*MDCK : Madin-Darby Canine Kidney*) [Tobita, 1975], les cellules de rein de singe et les cellules A549 [Mahony, 2008; López, 2011]. D'autres cellules commercialisées sont le R-Mix [Feng, 2007] et le R-mix Too [Higgins, 2010]. La méthode de culture de la coquille de flacon (*shell vial culture (SVC) method*) [Operario, 2010] combinée avec certains anticorps monoclonaux a été trouvée à même de réduire le temps de traitement avec une sensibilité et une spécificité accrues [Matthey, 1992]. La culture est un système d'amplification virale puissant, capable en théorie, de donner un résultat positif à partir d'un seul virus présent dans l'échantillon. Elle permet d'étudier la variabilité antigénique et génétique, ou le profil de sensibilité à un antiviral du virus grippal. Lorsque ces souches sont obtenues en culture sur œuf, elles peuvent éventuellement être retenues dans la composition du vaccin antigrippal [Jao, 1970]. Mais, le délai de réponse de la culture pour le diagnostic de la grippe est de quatre à six jours, et un délai supplémentaire de quelques jours est souvent nécessaire pour identifier le sérotype viral [Vabret, 2010].

### **1.8.2. Les méthodes moléculaires**

La RT-PCR est considérée comme le meilleur test de diagnostic des virus, dont le virus de la grippe. L'ARN extrait de l'échantillon de grippe est purifié et transcrit en utilisant les oligonucléotides spécifiques de la séquence cible produisant un cDNA [Wang, 2010]. Le premier test de PCR pour détecter les virus de la grippe a été décrit en 1991 [Zhang, 1991]. Depuis lors, de nombreuses modifications et méthodes très sensibles basées sur la PCR ont été développées : la PCR-immuno-enzymatique [Ellis, 1997], la RT-PCR suivie par la spectrométrie de masse à

ionisation [Chen, 2010]. D'autres tests de PCR tels que ResPlex II, MultiCode PLx RVP, Seeplex RV, NGEN RVA ASR, xTAG RVP, ProFlu + et ProFlu-1 sont également disponibles [Mahony, 2008]. Par contre, les essais d'amplification d'acides nucléiques basés sur les séquences sont connus pour être plus sensibles que les analyses de RT-PCR pour la détection des virus de la grippe [Ge, 2011; Kim, 2013]. Plusieurs autres techniques de diagnostic moléculaire de la grippe sont approuvées par la FDA à savoir Verigene® [Inconnu, 2014] et Cepheid [Kim, 2013].

## **1.9. LA SURVEILLANCE DE LA GRIPPE**

### **1.9.1. Surveillance Mondiale de la grippe**

Le réseau mondial de surveillance de la grippe est devenu récemment le système mondial de surveillance et de réponse contre la grippe (*GISRS*) [OMS, 2014]. Le GISRS est composé de 141 centres nationaux de la grippe (NIC) dans le monde qui collectent et analysent les échantillons biologiques. Les NIC soumettent des échantillons aux 6 centres collaborateurs OMS (CCOMS) et aux 4 laboratoires essentiels de réglementation pour la caractérisation des souches (*figure 10*). Les principaux objectifs du système sont de suivre l'évolution de l'antigénicité du virus de la grippe, pour guider la sélection des souches pour le vaccin annuel contre la grippe pour les hémisphères nord et sud [OMS, 2014]. Il fonctionne également comme un mécanisme d'alerte mondiale en cas d'émergence de nouveaux virus grippaux présentant un potentiel pandémique. Au cours des dernières années, il a été trouvé nécessaire de développer la surveillance de la grippe et d'inclure des informations épidémiologiques pour compléter les données virologiques recueillies par GISRS [OMS, 2014].

#### **1.9.1.1. FluNet (*Flu Network*) et FluID (*Flu Informed Decisions*)**

Le FluNet est un outil mondial pour la surveillance virologique de la grippe. Les données virologiques entrées sur le site web du FluNet ([www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/flunet/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/)), sont essentiels pour le suivi de la circulation des virus grippaux à l'échelle mondiale et pour l'interprétation des données épidémiologiques associées. Les données sont fournies par les centres nationaux grippe (NIC) au système mondial (GISRS) et par d'autres laboratoires nationaux de référence de la grippe collaborant activement avec le GISRS [OMS, 2014].

Le FluID ([http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/fluid/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/fluid/en/)) est une plate-forme de partage des données épidémiologiques nationales et régionales de la grippe à la base de données mondiale unique de l'OMS. Il complète l'outil de collecte des données virologiques existant c'est-à-dire le FluNet. La plate-forme compte à la fois des données qualitatives et quantitatives qui facilitent le suivi des tendances mondiales, la propagation, l'intensité et l'impact de la grippe [OMS, 2014].

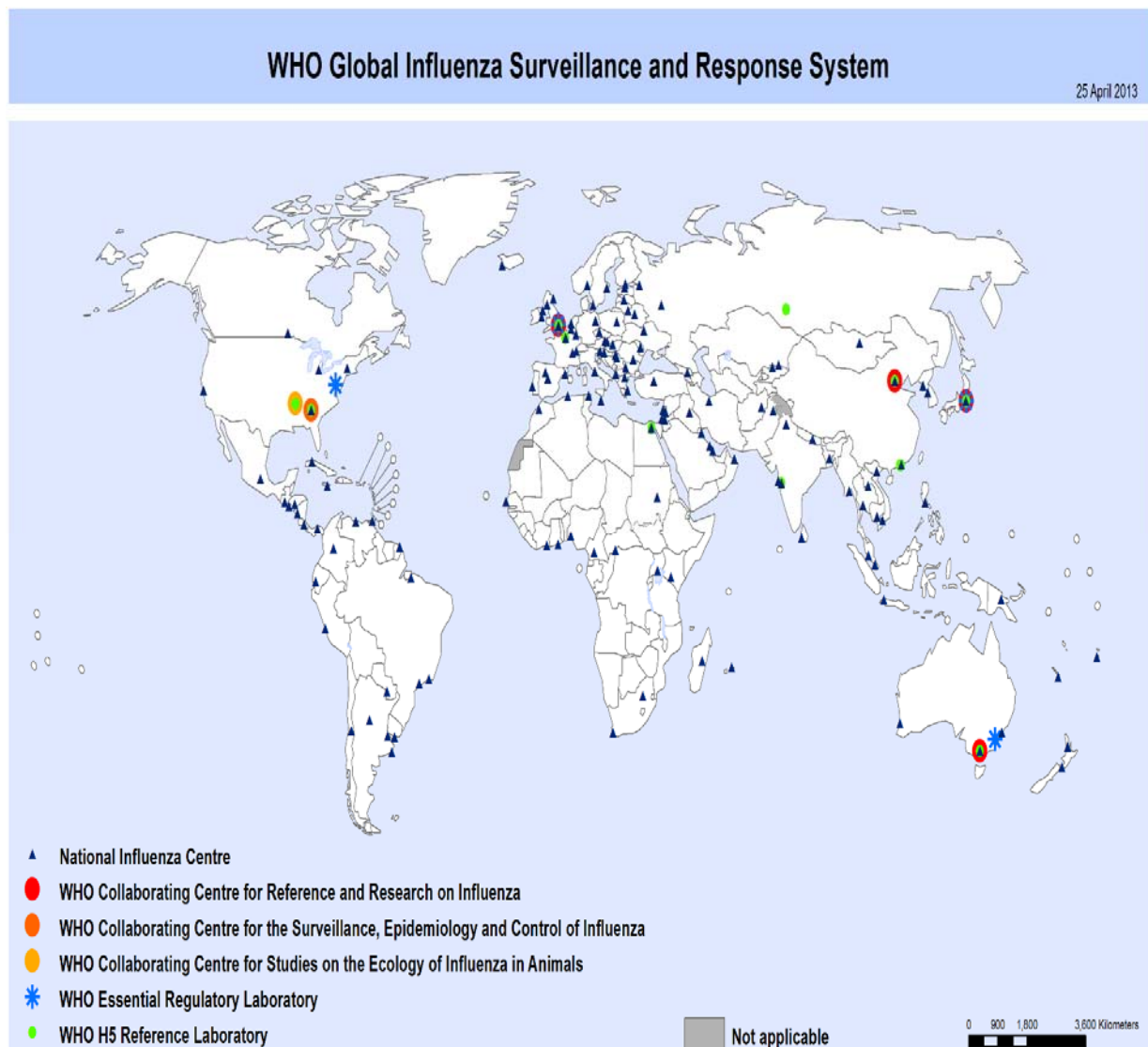
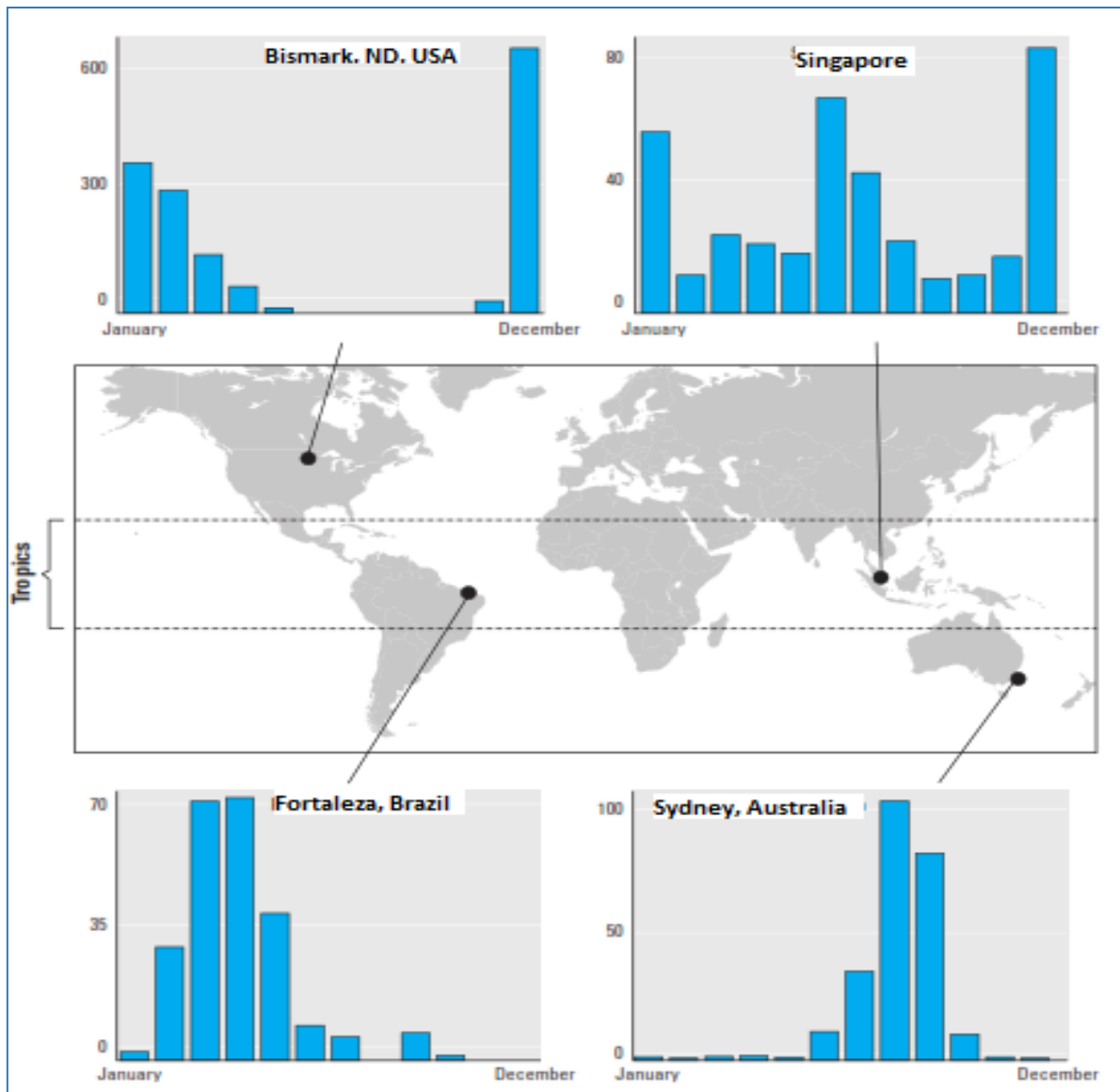


Figure 7 : Le système mondial de surveillance et de réponse contre la grippe [OMS, 2014]





Note : Les graphiques indiquent le nombre moyen mensuel de cas de grippe détectés (axe des y) sur plusieurs années à Singapour [Chew, 1998], Fortaleza, Brésil [Moura, 2009], Bismarck, Dakota du Nord, Etats-Unis [Irmen, 2000] et Sydney, en Australie [Tamerius, 2011]

Figure 8: Allures saisonnières de la grippe dans quatre zones situées à différentes latitudes dans le monde.

### 1.9.2. Surveillance de la grippe en Afrique

Dans la Région africaine de l'OMS, les premiers pays qui ont mis en place une surveillance de la grippe avec des centres nationaux de référence fonctionnant de manière permanente étaient l'Afrique du Sud, Madagascar et Sénégal. De nombreux centres nationaux de référence de la grippe, notamment ceux de Centrafrique, de la Côte d'Ivoire et du Kenya ont connu des difficultés pour assurer le maintien de la surveillance et des tests de diagnostic de la grippe [OMS, 2008].

Mais, dans la crainte de la survenue d'une éventuelle pandémie de grippe aviaire, plusieurs pays africains ont reçu l'appui technique et financier d'organismes internationaux, particulièrement du CDC, et se sont investis dans la mise en place des sites sentinelles et l'équipement des laboratoires nationaux de référence ainsi que dans la formation des agents de santé et des biologistes pour la surveillance de la grippe en Afrique depuis 2006. C'est le cas des quinze pays africains : Angola, Côte d'Ivoire, République Démocratique du Congo (RDC), Egypte, Ethiopie, Ghana, Kenya, Madagascar, Maroc, Nigeria, Rwanda, Afrique du Sud, Tanzanie, Ouganda et Zambie. Dans ce cadre et dans l'optique de produire et de diffuser les données épidémiologiques de la grippe en Afrique, il a été mis en place, en 2009, un réseau Africain pour la surveillance et l'épidémiologie de la grippe (ANISE) [Radin, 2012]. Malgré ces efforts, en 2010, sur les 46 pays constituant la région Africaine de l'OMS (AFRO), seulement 18 avaient des centres nationaux de la grippe, dont dix seulement étaient en mesure d'effectuer l'analyse biologique de la grippe par PCR [Schoub, 2010].

Dans les régions tropicales, la grippe peut engendrer des épidémies régulières, parfois avec un ou deux pics pendant la saison des pluies, sans activité épidémique importante dans le reste de l'année [Moura, 2010]. Les flambées épidémiques commencent soudainement, atteignent leurs pics en deux ou trois semaines, et durent pour un total de 5 à 10 semaines [Eric, 2006] (*figure 8*). En Afrique, dans les régions de l'Ouest, de l'Est et du centre, les pics épidémiques saisonniers sont moins définis [Muyembe, 2012]. L'Afrique de l'Est par exemple, a une plus forte incidence de la grippe de juillet à Octobre [Radin, 2012].

### 1.9.3. Surveillance de la grippe en Côte d'Ivoire

En Côte d'Ivoire, les sites sentinelles de surveillance de la grippe ont été mis en place en 2007 avec l'appui du Gouvernement Américain à travers le CDC-Atlanta.

Les objectifs du système de surveillance étaient de suivre les tendances évolutives de la grippe afin de détecter précocement les épidémies, de déterminer le profil épidémiologique des cas, de caractériser les souches circulantes, de préconiser et suivre l'impact des mesures de contrôle [INHP, 2007].

Jusqu'à fin Décembre 2012, ce réseau était composé de 24 sites (*figure 9*) dont quinze (15) à Abidjan (*figure 10*). L'Institut National d'Hygiène Publique assure la coordination du réseau.

Les sites sentinelles du réseau avaient été choisis selon les critères cités ci-dessous :

- La fréquence élevée des consultations ;
- La réalisation des consultations de pédiatrie et/ou de médecine générale ;
- La situation dans une localité où un ou plusieurs foyers de grippe aviaire ont été découverts ;
- La disponibilité du personnel médical à mener l'activité de surveillance ;
- L'existence d'une chaîne de froid ;
- Le statut public, privé, confessionnel ... ;
- La disponibilité des ressources financières et matérielles pour la surveillance.

Tableau III : Liste des sites sentinelles de surveillance de la grippe en Côte d'Ivoire, 2007-2012 [INHP, 2012]

| Sites sentinelles |                                                                                   |    |                                                                    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------|
| Intérieur du Pays |                                                                                   |    |                                                                    |
|                   |                                                                                   | 3  | Hôpital Militaire d'Abidjan (Adjamé)                               |
| 1                 | Hôpital Général d'Alépé                                                           | 4  | Service de Réanimation du CHU de Cocody**                          |
| 2                 | Hôpital Général d'Adzopé                                                          | 5  | Service de Pneumo-Phthisiologie du CHU de Cocody**                 |
| 3                 | Hôpital Général d'Akoupé                                                          | 6  | Service de Pédiatrie du CHU de Treichville                         |
| 4                 | Centre Hospitalier Régional d'Abengourou                                          | 7  | Service de Réanimation du CHU de Yopougon**                        |
| 5                 | Hôpital Général d'Agnibilékrou                                                    | 8  | Dispensaire de Williamsville*                                      |
| 6                 | Hôpital général de Soubré                                                         | 9  | Formation Sanitaire Urbaine à base Communautaire d'Abobo Sagbé*    |
| 7                 | Centre Hospitalier Régional de Korhogo                                            | 10 | Dispensaire de la Caritas de Port-Bouët*                           |
| 8                 | Centre Hospitalier Régional de Daloa                                              | 11 | Clinique Médicale du Grand Centre                                  |
| 9                 | Services de Médecine et de pédiatrie du CHU de Bouaké                             | 12 | Centre de santé de l'Opération des Nations Unies en Côte d'Ivoire* |
| Abidjan           |                                                                                   | 13 | Dispensaire des sapeurs-pompiers de l'Indénié*                     |
| 1                 | Centre de Santé Spécialisé de la Maison d'Arrêt et de Correction d'Abidjan (Maca) | 14 | Centre principale de Santé d'Agban Gendarmerie*                    |
| 2                 | Centre de Santé 'Agefosyn' de Yopougon Niangon                                    | 15 | Hôpital Général Attécoubé*                                         |

\* Sites sentinelles surveillant uniquement les syndromes grippaux (ILI)

\*\* Sites surveillant uniquement les infections respiratoires aiguës sévères (SARI)

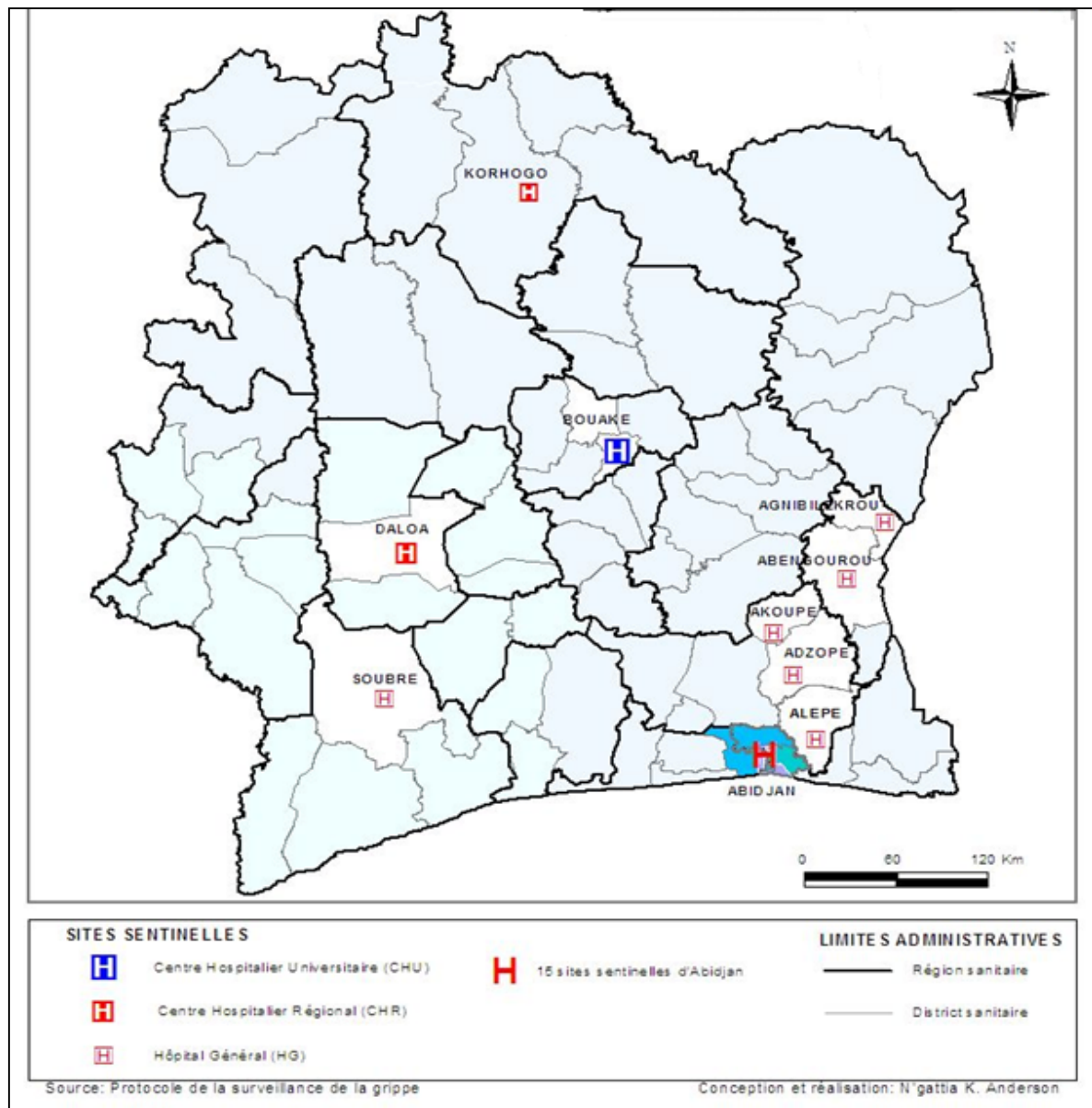


Figure 9 : Répartition géographique des sites sentinelles de surveillance de la grippe en Côte d'Ivoire, 2007-2012

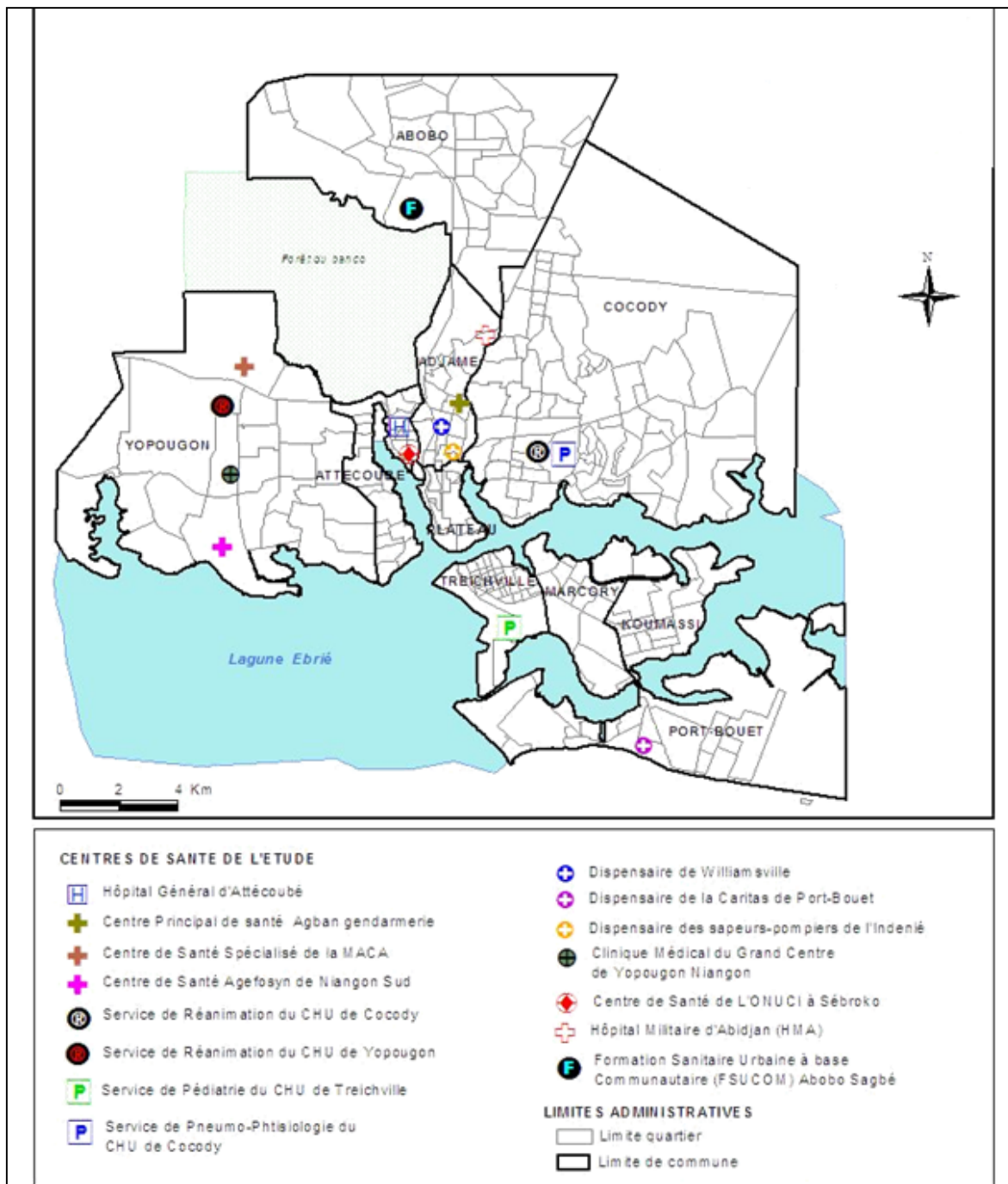


Figure 10 : Répartition des sites sentinelles de surveillance de la grippe à Abidjan, 2007-2012

A partir de Janvier 2013, sur la base de critères tels que la faisabilité et la pérennisation de la surveillance dans le site, de la représentativité du site sentinelle et de sa capacité à estimer le fardeau de la grippe, certains sites ont été retirés et des nouveaux ont été rajoutés au réseau pour passer à neuf sites [INHP, 2012].

**Tableau IV** : Sites sentinelles de surveillance de la grippe en Côte d'Ivoire, 2013 [INHP, 2012]

| Sites sentinelles |                                                       |         |                                                  |
|-------------------|-------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------|
| Intérieur du Pays |                                                       | Abidjan |                                                  |
| 1                 | Hôpital Général d'Agnibilékrou                        | 1       | Service de Pédiatrie CHU Treichville             |
| 2                 | Centre Hospitalier Régional de Korhogo                | 2       | Hôpital Général de Yopougon Attié                |
| 3                 | Services de Médecine et de pédiatrie du CHU de Bouaké | 3       | Maison d'arrêt et de correction d'Abidjan (MACA) |
| 4                 | Centre Hospitalier Régional de Man                    | 4       | Hôpital Général d'Attécoubé*                     |
| 5                 | Centre Hospitalier Régional de San Pedro              |         |                                                  |

*\*Tous les sites surveillent les syndromes grippaux (ILI) et les infections respiratoires aiguës sévères (SARI) sauf le site d'attécoubé qui surveille uniquement les ILI.*

Depuis 2013, les objectifs assignés à ce système de surveillance sont au nombre de dix :

- Décrire la saisonnalité de la grippe en Côte d'Ivoire ;
- Détecter précocement les épidémies de grippe en Côte d'Ivoire ;
- Identifier et suivre les groupes à risque ;
- Déterminer les facteurs de sévérité de la grippe en Côte d'Ivoire ;
- Déterminer le fardeau de la grippe en Côte d'Ivoire ;
- Identifier les types et sous types de virus grippaux circulants en Côte d'Ivoire ;
- Déterminer la corrélation entre les souches virales et la sévérité de la maladie;
- Etudier la sensibilité des virus grippaux aux antiviraux ;
- Contribuer à la sélection des souches vaccinales ;
- Décrire les caractéristiques antigéniques et génétiques des virus grippaux.

### **1.10. MODELISATION DE LA TRANSMISSION DE LA GRIPPE A L'AIDE DES PARAMETRES CLIMATOLOGIQUES.**

Les paramètres climatologiques sur lesquels notre étude se base pour la modélisation de la distribution de la grippe sont l'humidité relative, la température et la pluviométrie.

L'humidité relative ou degré hygrométrique correspond au rapport de la pression partielle de la vapeur d'eau contenue dans l'air sur la pression de vapeur saturante (ou tension de vapeur) à la même température. Elle est donc une mesure du rapport entre le contenu en vapeur d'eau de l'air et sa capacité maximale à en contenir dans ces conditions. Elle est mesurée à l'aide d'un hygromètre et l'unité est en pourcentage.

La température est un état énergétique de l'air se manifestant par un échauffement ou un refroidissement plus ou moins important. L'instrument de mesure de la température est le thermomètre et l'unité couramment utilisé est le degré Celsius (°C, ou "degré centigrade").

La précipitation pluviométrique dont il est question dans notre étude est la quantité de pluie liquide tombée et mesurée dans la ville d'Abidjan pendant la période d'étude. Elle est ramenée en millimètre d'équivalence en eau par mètre carré de surface et est mesurée par un pluviomètre. L'unité de mesure varie selon que le type de précipitations est solide ou liquide, mais elle est ramenée en millimètre d'équivalence en eau par mètre carré de surface à fin de comparaisons.

En somme, certains paramètres climatologiques jouent un rôle essentiel dans la distribution saisonnière de plusieurs maladies chez les populations des différentes zones climatiques du globe. Concernant la grippe, sa tendance saisonnière évidente qui la caractérise au niveau des régions tempérées a longtemps suggéré un lien de cause à effet entre les fluctuations saisonnières des facteurs climatologiques et les comportements sociaux et sa transmission [Lipsitch, 2009; Tamerius, 2011].

Au sujet de la modélisation, en 2013, Tamerius a recherché les associations entre les facteurs climatiques et les pics épidémiques de grippe saisonnière dans 78 villes réparties à travers le monde. Pour cela, il a élaboré des modèles pour prédire la survenue des pics mensuels de l'activité grippale pour chaque ville en fonction des variables climatiques. A ce propos il a utilisé



les modèles de régression logistique univariée et multivariée et les fonctions polynômes du second degré pour l'analyse exploratoire des prédicteurs climatiques.

Les résultats ont montré que la pluviométrie a été un faible prédicteur de pics de grippe au niveau global, mais elle était un bon prédicteur dans des villes situées entre l'équateur à la latitude 12,5°Nord/Sud. L'étude a également révélé qu'en général, les villes équatoriales ou tropicales qui connaissent de faibles niveaux d'humidité spécifique et de température (moins de 11-12g/kg et 18-21°C) pour au moins un mois au cours de l'année, sont caractérisées par une activité grippale saisonnière au cours des mois avec niveau minimal d'humidité spécifique et de température [Tamerius, 2013].

Le travail de Soebiyanto poursuivait le même objectif que celui de Tamerius, mais cette fois-ci l'étude s'est passée dans deux villes à savoir Hong Kong (22°N) et Maricopa, Arizona, USA (33°N). En revanche, il a utilisé la méthode des modèles autorégressifs à moyennes mobiles intégrées (ARIMA) avec des paramètres climatologiques mesurés à partir des stations terrestres et des satellites de la NASA. Les résultats de cette étude ont révélé que la température, les précipitations et l'humidité relative étaient des bons prédicteurs de pics de la grippe à Hong Kong. Cependant pour le comté de Maricopa, la pression atmosphérique maximum et la température moyenne ont été trouvées être de bons prédicteurs de pics épidémiques de grippe [Soebiyanto, 2010].

## **II. MATERIEL ET METHODES**

---

## **2.1. PREMIERE PARTIE : CADRE DE L'ETUDE ET ORGANISATION DU RESEAU**

### **2.1.1. Cadre général de l'étude**

Notre étude s'est déroulée à Abidjan, la capitale économique de la Côte d'Ivoire. Elle est également la ville la plus peuplée de l'Afrique de l'Ouest francophone, et la deuxième plus grande ville et troisième plus grande agglomération au sein de la Francophonie. Abidjan est considérée comme le carrefour culturel ouest-africain. Abidjan compte, en 2014, 4.395.243 millions d'habitants avec une densité de 14 528 hab/km<sup>2</sup> soit 20 % de la population totale du pays

#### **2.1.1.1. Géographie**

L'agglomération d'Abidjan est située au sud de la Côte d'Ivoire, au bord du Golfe de Guinée et traversée par la lagune Ébrié. La ville d'Abidjan s'étend sur une superficie de 422 km<sup>2</sup> alors que le district d'Abidjan s'étend sur 2 119 km<sup>2</sup>. Abidjan est situé à 5°20'11" latitude Nord et 4° 01' 36" longitude Ouest. Son altitude est comprise entre 209 et 431 mètres [Le Loeuff, 1993].

#### **2.1.1.2. Climat**

La ville d'Abidjan jouit du climat Attiéen qui s'étend sur la majeure partie de la forêt méridionale. Il est caractérisé par quatre (4) saisons :

- une grande saison des pluies (Avril à Juillet) correspondant à la montée du Front Inter-Tropical (FIT) vers le nord, pendant laquelle tombent les deux tiers du total annuel de pluie ; les précipitations records sont enregistrées en Juin.
- une petite saison sèche (Août à Septembre);
- une petite saison des pluies (Octobre à Novembre) qui correspond au deuxième passage du FIT avec des averses coupées d'éclaircies ;
- une grande saison sèche (Décembre à Mars) qui connaît toutefois quelques pluies. Avec 22 mm, le mois de Janvier est le plus sec.

Les précipitations sont abondantes. Il tombe en moyenne 1784 mm de pluie par an.

Mais, la variabilité interannuelle de la pluviométrie à la cote du Gofe de guinée pouvait être anormalement ralentie par la présence d'eaux chaudes à certaines années (ENSO) dans le pacifique equatorial.

La température moyenne à Abidjan est de 24,4°C. Le mois de Mars est le mois le plus chaud de l'année. La température moyenne est de 28,2 °C à cette période. Le record de chaleur est de 43°C enregistré le samedi 27 février 1999. Le mois le plus froid de l'année est celui d'Août avec une température moyenne de 24.4 °C.

Le degré d'hygrométrie annuel moyen est supérieur à 80 %. L'humidité relative forte la nuit (100 %) tombe à 82% vers midi. Les brouillards persistent jusqu'à 8h, parfois plus. Le ciel reste couvert la majeure partie de la journée par des nuages stratiformes et des altocumulus.

L'humidité relative moyenne mensuelle est de 84,2%, avec un maximum de 88,1% pendant le mois d'Août et un minimum de 81,5% en Décembre.

La pression atmosphérique augmente plus sur la côte ivoirienne entre les mois de Mai et de Juin (2,6hPa à Abidjan) qu'à Sainte-Hélène (1,9 hPa) à la latitude 16' Sud.

Les relevés de la période 1949-2000 montrent une insolation mensuelle supérieure à 100 heures soit en moyenne, 2152 heures d'ensoleillement par an. L'insolation varie de 115 heures en Août à 222 heures en Mars. La vitesse moyenne du vent enregistrée sur les côtes d'Abidjan est de 4m/s en été boréal avec un maximum de 5 à 6 m/s d'Avril à Octobre [Le Loeuff, 1993].

#### **2.1.1.3. Qualité de l'air et pollution**

Quelques estimations des concentrations de polluants dans la ville d'Abidjan indiquent qu'environ 3000 tonnes de gaz carbonique sont rejetées chaque jour par les véhicules en circulation. L'expérience-test Polca1 qui s'est déroulée en Février-Mars 2004 dans huit capitales africaines dont Abidjan a révélé une concentration de dioxyde d'azote (puissant irritant des voies pulmonaires) de 30µg/m<sup>3</sup> dans cette ville [Liousse and Galy-Lacaux, 2010].

#### **2.1.1.4. Végétation et Hydrographie**

Le District d'Abidjan fait partie de la zone forestière de la Côte d'Ivoire. Aujourd'hui, il ne reste qu'environ quelques hectares de cette forêt, représentée par le Parc National du Banco (3750 hectares), la forêt classée d'Anguédedou (9100 hectares) et par quelques petits lambeaux forestiers. L'agglomération d'Abidjan est bordée par la lagune Ebrié. Cette vaste étendue d'eau s'allonge sur 150 km et possède une superficie de 566 km<sup>2</sup>. Elle est alimentée en eau douce par trois bassins versants (Agnéby, Comoé et Mé) et par quelques petites

rivières côtières (Anguédédou, Gougbo, Banco). La lagune Ebrié est reliée à la mer par le canal de Vridi, porte d'entrée des navires dans le port d'Abidjan [Le Loeuff, 1993].

Notre étude s'est déroulée à l'Institut National d'Hygiène Publique. Cette institution, à travers son service de surveillance épidémiologique, coordonne le système de surveillance sentinelle de la grippe en Côte d'Ivoire. Par conséquent, l'INHP dispose de la base de données de la grippe.

### **2.1.2. Collecte des prélèvements et diagnostic biologique**

Chaque semaine, les professionnels de la santé du réseau de surveillance sentinelle de la grippe, collectent des prélèvements nasopharyngés chez les patients venus en consultation pour syndrome grippal ou chez les patients hospitalisés pour infection respiratoire aiguë sévère dans l'hôpital sentinelle. La collecte de prélèvements biologiques chez un patient est faite si ce cas est conforme à la définition de cas recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

#### **2.1.2.1. Définition de cas standard de grippe**

##### **2.1.2.1.1. Cas suspect de syndrome grippal**

- Tout sujet présentant une :
  - une fièvre (température  $>38^{\circ}\text{C}$ ) d'apparition brutale et
  - des signes respiratoires (toux, rhinorrhée, pharyngite, éternuement, ...).
  
- Tout sujet en provenance depuis moins de 7 jours d'un pays où sévit une épizootie de grippe aviaire ou une épidémie liée à un nouveau sous type de virus et qui présente une fièvre (température  $>38^{\circ}\text{C}$ ) et des signes respiratoires (toux, rhinorrhée, pharyngite, difficultés respiratoires,...)

#### 2.1.2.1.2. Cas suspects d'infection respiratoire aiguë sévère (IRAS)

➤ **Age supérieur ou égal à 5ans :**

Tout sujet présentant une fièvre (température  $>38^{\circ}\text{C}$ ) d'apparition brutale et des signes respiratoires (Toux, rhinorrhée,...) et des difficultés respiratoires, et dont l'état nécessite une hospitalisation.

➤ **Age inférieur à 5ans :**

- Tout enfant âgé de 2 mois à 5 ans, avec une toux ou des difficultés respiratoires et une fréquence respiratoire supérieure à 50 par minute (2 mois à 1 an) ou une fréquence respiratoire supérieure à 40 par minute (1 à 5 ans).
- Les nouveaux nés d'âge inférieur à 2 mois et ayant une fréquence respiratoire supérieure à 60 par minute sont traités pour infection bactérienne grave.
- Tout enfant âgé de 2 mois à moins de 5 ans avec une toux ou une difficulté respiratoire et tout autre signe de gravité (incapacité à boire, vomissement, convulsion, léthargie, perte de conscience) ou une infiltration pulmonaire chez un enfant calme et dont l'état nécessite une hospitalisation.

#### 2.1.2.2.Cas confirmé de grippe

Tout cas suspect d'ILI ou de SARI confirmé par le centre national de référence grippe à travers la mise en évidence du virus grippal par :

- RT-PCR conventionnel ;
- RT-PCR en temps réel ;
- Isolement viral sur culture de cellules MDCK.

#### 2.1.2.3.Prélèvement, conditionnement, acheminement des prélèvements biologiques

Lorsqu'un patient présente les signes d'un syndrome grippal ou d'une infection respiratoire aiguë sévère conformément à la définition de cas recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le praticien l'enregistre à la fois sur une fiche épidémiologique et sur une fiche laboratoire. Ces deux fiches contiennent les mêmes items sociodémographiques, épidémiologiques, cliniques et virologiques (voir annexe 1).

Un prélèvement nasopharyngé est effectué par le praticien à l'aide d'un écouvillon et déposé dans un milieu de transport viral de type universel. Ce milieu se compose d'une protéine qui

assure sa stabilité, d'antibiotiques pour minimiser la contamination bactérienne et fongique et d'un tampon pour maintenir un pH neutre. Il est utilisé dans le réseau de surveillance, et est conçu pour le transport d'échantillons cliniques contenant des virus, des chlamydiae, des mycoplasmes ou des uréaplasmes depuis le site de prélèvement jusqu'au laboratoire d'analyse. Ce milieu est stable à température ambiante et peut préserver la viabilité (et le pouvoir infectant) d'une pluralité d'organismes importants sur le plan clinique jusqu'au laboratoire d'analyse.

Lorsque le patient est alité, le prélèvement nasopharyngé est effectué au lit du malade.

Lorsque le patient est en soin intensif, un lavage-aspiration nasale est effectué par le praticien à l'aide d'un écouvillon ou d'une sonde.

Les échantillons nasopharyngés prélevés sont conservés au réfrigérateur entre 4 et 8°C au niveau du site sentinelle.

L'INHP collecte les échantillons dans les sites d'Abidjan le lundi, le mercredi et le vendredi pour les acheminer au centre national de référence de la grippe (NIC) de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire pour analyse. Pour les sites sentinelles situés dans d'autres villes, les échantillons acheminés à Abidjan sont collectés quotidiennement dans les gares routières et sont acheminés également au NIC. Toutefois, les échantillons doivent être acheminés au NIC dans les 72h suivant leur prélèvement. La fiche de laboratoire accompagne le prélèvement au NIC tandis que la fiche épidémiologique est déposée à l'INHP.

#### **2.1.2.4. Réception des prélèvements naso-pharyngés au laboratoire**

Les prélèvements naso-pharyngés contenus dans une glacière avec des accumulateurs de glace sont acheminés au laboratoire national de référence grippe du département des virus Epidémiques (DVE) de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire (IPCI) à Adiopodoumé par une équipe de l'INHP. Ces échantillons sont reçus par un membre du personnel du DVE. Les modalités de réception des échantillons naso-pharyngés, répondent aux exigences de la démarche qualité et aux règles de fonctionnement de l'IPCI. A la réception des échantillons, un membre du personnel du DVE:

1. Porte des EPI (gant, sur-blouse, Masque filtrant de classe FFP2) ;
2. Recouvre la table de réception de papier absorbant ;
3. Dispose sur la table de réception un plateau en plastique dont la surface est recouverte de papier essuie tout ;

4. Mouille le papier essuie tout de solution chlorée à 1% ;
5. Vérifie l'intégrité de l'emballage primaire (triple emballage exigé) ;
6. Asperge toutes les surfaces externes de l'emballage primaire avec la solution chlorée à 1% ;
7. Ouvre l'emballage primaire ;
8. Asperge toutes les surfaces internes de l'emballage primaire et les surfaces externes de l'emballage secondaire avec la solution chlorée à 1% ;
9. Sort l'emballage secondaire pour l'immerger dans le seau contenant la solution chlorée pendant 1 mn ;
10. Dispose l'emballage secondaire sur le plateau préalablement imbibé de solution chlorée à 1% ;
11. Ouvre l'emballage secondaire ;
12. Fait glisser doucement le flacon contenant l'échantillon pour le déposer dans le plateau ;
13. Asperge de solution chlorée à 1% toute la surface externe du récipient contenant l'échantillon ;
14. Enroule toute la surface externe du récipient contenant le produit biologique dans le papier essuie tout imbibée de solution chlorée à 1% ;
15. Dépose le récipient contenant l'échantillon sur le portoir et ;
16. Contrôle la qualité du colis en s'assurant des bonnes conditions d'emballage (Triple emballage), vérifiant le délai d'acheminement (72 H maximum), la chaîne de froid (+4) et la concordance des informations du formulaire d'enquête et l'identification du tube de prélèvement.

Si aucune anomalie n'est observée, ce personnel enregistre les échantillons dans le cahier de registre tout venant et les achemine dans le laboratoire.

Si des anomalies sont observées, celui-ci remplit la fiche de non-conformité, enregistre les échantillons dans le cahier de registre tout venant et les achemine dans le laboratoire.



#### 2.1.2.5. Enregistrement des prélèvements naso-pharyngés

Une fois les échantillons naso-pharyngés réceptionnés, le personnel procède à l'enregistrement des échantillons à travers le :

1. Contrôle de la conformité des références sur le tube de prélèvement et sur la fiche d'enquête (nom & prénoms, référence site)
2. Attribution d'un numéro épidémiologique au prélèvement sur la fiche d'enquête. Ce numéro épidémiologique comprend 15 caractères :
  - a. Les caractères 1, 2 et 3 correspondent au code du pays de résidence du malade. (CIV= Côte d'Ivoire)
  - b. Les caractères 4, 5, et 6 correspondent aux trois premières lettres de la région de résidence du malade. ( MON=Montagne)
  - c. Les caractères 7, 8, et 9 correspondent aux trois premières lettres du District de résidence du malade. (MAN= Man)
  - d. Les caractères 10 et 11 correspondent aux deux derniers chiffres de l'année (ex. 16 = 2016)
  - e. Les caractères 12, 13, 14 et 15 correspondent aux numéros d'ordre de l'échantillon (0001). NB : les différents groupes de caractères sont séparés par le tiret du 6. **Exemple : CIV-MON-MAN-16-0001**
3. Attribution d'une référence laboratoire au prélèvement sur la fiche de notification. La référence laboratoire est composée de 8 caractères :
  - a. Les caractères 1 et 2 correspondent aux deux premières lettres du mot Grippe (GR)
  - b. Les caractères 3, 4, 5 et 6 correspondent aux numéros d'ordre de l'échantillon (0001)
  - c. Le caractère 7 est le symbole du slache /
  - d. Les caractères 8 et 9 correspondent aux deux derniers chiffres de l'année en cours (2016=16)
  - e. **Exemple : GR 0001/16**
4. Enregistrement de l'échantillon dans le cahier de registre (Réf labo, Nom & prénom, sexe, âge,)
5. Enregistrement de l'échantillon dans la base de données électronique

#### **2.1.2.6.Prétraitement des échantillons naso-pharyngés**

Les échantillons naso-pharyngés réceptionnés et enregistrés subissent un prétraitement. Pour ce faire, le personnel commis à cette tâche :

1. Porte des équipements de protection individuel (blouse, sur-blouse, masque, gant)
2. Désinfecte le PSM avec de l'alcool à 70° ;
3. Dispose le bac à solution chlorée 1% dans la cabine du PSM ;
4. Dispose les poubelles pour déchets infectieux et déchets non infectieux à portée de main ;
5. Vortexe pendant 30s le tube contenant l'échantillon ;
6. Ouvre le tube ;
7. Reparti à l'aide d'une pipette de 2ml, au moins 500µl d'échantillon dans deux tubes de nunc. Un tube pour l'isolement viral et un tube pour la réserve. Une quantité d'environ 200µl est laissée dans le tube contenant l'échantillon pour la PCR ;
8. Conserve les tubes à -80°C ;
9. NB : en cas de quantité insuffisante de matériel biologique, il privilégie l'isolement viral sur culture cellulaire. (MDCK) ;
10. Désinfecte la hotte ;
11. Allume les UV et
12. Elimine les déchets.

#### **2.1.2.7.Extraction de l'ARN des virus grippaux**

Cette étape décrit les modalités de l'extraction de l'ARN des virus grippaux par le KIT QIAGEN en vue de la PCR. En plus des exigences de la démarche qualité du DVE et des règles de fonctionnement de l'IPCI, cette étape nécessite l'application de consignes de biosécurité. En effet, les virus grippaux sont des virus hautement pathogène et très contagieux. Leur manipulation au laboratoire requière une attention particulière. Ainsi, le technicien:

1. Ajoute 140 µl Du prélèvement naso-pharyngé à chaque tube contenant 560 µl de tampon de lyse (AVL+ ARNCarrier)
2. Ajoute 140 µl d'eau RNASE-free à 560 µl de tampon de lyse (NTC)
3. Mélange au vortex pendant 15 secondes
4. Incube à température ambiante pendant 10 minutes.
5. Ajoute 560 µl d'éthanol 95-100 % dans chaque tube et vortexe pendant 15 secondes.

6. Centrifuge brièvement le tube dans une micro-centrifugeuse, pour récupérer les gouttelettes sur le couvercle du tube.
  7. Ajoute 630 µl du mélange à une colonne de purification Qiagen et centrifuge à 8000 tr / min pendant 1mn
  8. Vide le tube de collecte et répète l'étape 6.
  9. Enlève la colonne du tube de collecte et la placer dans un nouveau tube de collecte propre.
  10. Ajoute 500 µl de tampon AW1 et centrifuge à 8000 tr / min pendant 1 min.
  11. Enlève la colonne du tube de collecte et la place dans un nouveau tube de collecte propre.
  12. Ajoute 500 µl de tampon AW2 et centrifuge 14000 tr / mn pendant 3mn
  13. Enlève la colonne du tube de collecte et la place dans un tube Eppendorff de 1.5 stérile étiqueté.
  14. Ajoute 60 µl de tampon AVE et incube 1 min à température ambiante.
  15. Centrifuge à 8000 tr / min pendant 1 min.
  16. Jette la colonne
  17. Place le tube contenant l'ARN dans la glace pilée ou un portoir glacé
  18. Conserve l'ARN à -20°C dans la salle d'isolement viral pour une utilisation future.
- Mais avant, l'extraction, le technicien responsable de l'extraction doit préparer le kit Qiagen à partir de la préparation des tampons AVL-ARN Carrier et Lavage 1 et 2.

Tableau V : Composition du kit Qiagen viral RNA mini, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| <b>Désignation</b>        | <b>KIT 50 tests</b> | <b>250 tests</b> |
|---------------------------|---------------------|------------------|
| QIAamp Mini Spin Columns  | 50                  | 250              |
| Collection Tubes (2 ml)   | 200                 | 1000             |
| Buffer AVL*               | 31ml                | 5X31ml           |
| Buffer AW1* (concentrate) | 19ml                | 95ml             |
| Buffer AW2† (concentrate) | 13ml                | 66ml             |
| Buffer AVE‡               | 3x2ml               | 8x2ml            |
| Carrier RNA (poly A)      | 310µg               | 5x310µg          |

Tableau VI : Correspondance quantité AVL et ARN-Carrier pour la préparation du tampon, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| Nombre échantillon | Quantité AVL en µl | Quantité ARN-Carrier en µl |
|--------------------|--------------------|----------------------------|
| 1                  | 560                | 5.6                        |
| 2                  | 1120               | 11.2                       |
| 3                  | 1680               | 16.8                       |
| N                  | 560 x N            | 5.6 x N                    |

Tableau VII : Préparation du tampon de lavage 1 (AW1), SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| KIT       | Volume AW1 concentré (ml) | Volume Ethanol (ml) | Volume final (ml) |
|-----------|---------------------------|---------------------|-------------------|
| 50 tests  | 19                        | 25                  | 44                |
| 250 tests | 95                        | 125                 | 220               |

Tableau VIII : Préparation du tampon de lavage 2 (AW2), SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| KIT       | Volume AW1 concentré (ml) | Volume Ethanol (ml) | Volume final (ml) |
|-----------|---------------------------|---------------------|-------------------|
| 50 tests  | 13                        | 30                  | 43                |
| 250 tests | 66                        | 160                 | 226               |

#### 2.1.2.8.RT-PCR temps réel, influenza virus, protocole CDC

Les modalités d'amplification de l'ARN des virus grippaux se font selon le protocole du CDC-Atlanta. Il répond également aux exigences de la démarche qualité du DVE et aux règles de fonctionnement de l'IPCI.

Tableau IX : Contenu du KIT du typage des gripes A/B, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| Etiquette des réactifs | Désignation réactif         | Quantité/tube | Réactions/tube |
|------------------------|-----------------------------|---------------|----------------|
| InfA-F                 | Influenza A forward Primer  | 20 nmol       | 1000           |
| InfA-R                 | Influenza A reverse Primer  | 20 nmol       | 1000           |
| InfA-P                 | Influenza A Probe           | 5 nmol        | 1000           |
| InfB-F                 | Influenza B forward Primer  | 20 nmol       | 1000           |
| InfB-R                 | Influenza B reverse Primer  | 20 nmol       | 1000           |
| InfB-P                 | Influenza B Probe           | 5 nmol        | 1000           |
| RP-F                   | Human RNaseP forward primer | 20 nmol       | 1000           |
| RP-R                   | Human RNaseP reverse primer | 20 nmol       | 1000           |
| RP-P                   | Human RNaseP Probe primer   | 5 nmol        | 1000           |

Tableau X : Contenu du KIT du typage de la grippe A, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| <b>Etiquette des réactifs</b> | <b>Désignation réactif</b>           | <b>Quantité/tube</b> | <b>Réactions/tube</b> |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| InfA-F                        | Influenza A forward Primer           | 20 nmol              | 1000                  |
| InfA-R                        | Influenza A reverse Primer           | 20 nmol              | 1000                  |
| InfA-P                        | Influenza A Probe                    | 5 nmol               | 1000                  |
| H1-F                          | Influenza seasonal H1 Forward primer | 20 nmol              | 1000                  |
| H1-R                          | Influenza seasonal H1 reverse primer | 20 nmol              | 1000                  |
| H1-P                          | Influenza seasonal H1 Probe          | 5 nmol               | 1000                  |
| H3-F                          | Influenza seasonal H3 Forward primer | 20 nmol              | 1000                  |
| H3-R                          | Influenza seasonal H3 reverse primer | 20 nmol              | 1000                  |
| H3-P                          | Influenza seasonal H3 Probe          | 5 nmol               | 1000                  |
| Pdm infA-F                    | Pdm influenza A Forward primer       | 20 nmol              | 1000                  |
| Pdm infA-R                    | Pdm influenza A reverse primer       | 20 nmol              | 1000                  |
| Pdm infA-P                    | Pdm influenza A Probe                | 5 nmol               | 1000                  |
| Pdm H1-F                      | Pdm H1 Forward primer                | 20 nmol              | 1000                  |
| Pdm H1-R                      | Pdm H1 Reverse primer                | 20 nmol              | 1000                  |
| Pdm H1-P                      | Pdm H1 Probe                         | 5 nmol               | 1000                  |
| RP-F                          | Human RNaseP forward primer          | 20 nmol              | 1000                  |
| RP-R                          | Human RNaseP reverse primer          | 20 nmol              | 1000                  |
| RP-P                          | Human RNaseP Probe primer            | 5 nmol               | 1000                  |

Tableau XI : Contenu du KIT du sous-typage de la grippe A/H5, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| <b>Etiquette des réactifs</b> | <b>Désignation réactif</b>   | <b>Quantité/tube</b> | <b>Réactions/tube</b> |
|-------------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|
| InfA-F                        | Influenza A forward Primer   | 20 nmol              | 1000                  |
| InfA-R                        | Influenza A reverse Primer   | 20 nmol              | 1000                  |
| InfA-P                        | Influenza A Probe            | 5 nmol               | 1000                  |
| H5a-F                         | Influenza H5a Forward primer | 20 nmol              | 1000                  |
| H5a-R                         | Influenza H5a reverse primer | 20 nmol              | 1000                  |
| H5a-P                         | Influenza H5a Probe          | 5 nmol               | 1000                  |
| H5b-F                         | Influenza H5b Forward primer | 20 nmol              | 1000                  |
| H5b-R                         | Influenza H5b reverse primer | 20 nmol              | 1000                  |
| H5b-P                         | Influenza H5b Probe          | 5 nmol               | 1000                  |
| RP-F                          | Human RNaseP forward primer  | 20 nmol              | 1000                  |
| RP-R                          | Human RNaseP reverse primer  | 20 nmol              | 1000                  |
| RP-P                          | Human RNaseP Probe primer    | 5 nmol               | 1000                  |

Tableau XII : Contenu du KIT du typage des variants de la grippe B, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| Etiquette des réactifs | Désignation réactif                        | Quantité/tube | Réactions/tube |
|------------------------|--------------------------------------------|---------------|----------------|
| InfB-F                 | Influenza B forward Primer                 | 20 nmol       | 1000           |
| InfB-R                 | Influenza B reverse Primer                 | 20 nmol       | 1000           |
| InfB-P                 | Influenza B Probe                          | 5 nmol        | 1000           |
| VIC-F                  | Influenza B/Victoria Linage forward Primer | 20 nmol       | 1000           |
| VIC-R                  | Influenza B/Victoria Linage reverse Primer | 20 nmol       | 1000           |
| VIC-P                  | Influenza B/Victoria Linage Probe          | 5 nmol        | 1000           |
| YAM-F                  | Influenza B/Yamagata Linage forward Primer | 20 nmol       | 1000           |
| YAM-R                  | Influenza B/Yamagata Linage reverse Primer | 20 nmol       | 1000           |
| YAM-P                  | Influenza B/Yamagata Linage Probe          | 5 nmol        | 1000           |
| RP-F                   | Human RNaseP forward primer                | 20 nmol       | 1000           |
| RP-R                   | Human RNaseP reverse primer                | 20 nmol       | 1000           |
| RP-P                   | Human RNaseP Probe primer                  | 5 nmol        | 1000           |

Tableau XIII : Contenu du KIT de contrôle positif et de control humain négatif pour extraction, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| Etiquette des réactifs | Désignation réactif                | Quantité/tube   |
|------------------------|------------------------------------|-----------------|
| PIPC                   | Pooled Influenza Positive Controle | 1 tube de 500µl |
| HSC                    | Human specimen control             | 1 tube de 500µl |
| H5VC                   | Influenza H5N1 positive control    | 1 tube de 500µl |
| IBPC                   | Influenza B positive control       | 1 tube de 500µl |

Tableau XIV: AgPath-ID one-step RT-PCR Composition du kit Ambion, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| Désignation réactif | Quantité | Volume | Nombre de tests |
|---------------------|----------|--------|-----------------|
| 2X RT-PCR Buffer    | 1        | 14 ml  | 1120            |
| Detection Enhancer  | 5        | 1.2 ml | 12000           |
| 25X RT-PCR Enzyme   | 1        | 1.1 ml | 2200            |
| Nuclease-free Water | 1        | 25 ml  | 5000            |

Mais pour que l'utilisation de ces réactifs puisse donner des résultats probants, des conditions strictes doivent être respectées notamment:

1. Avant la réhydratation, les primers et les sondes sont conservés à +4°C. Après la réhydratation, ils sont conservés à -20°C ou à une température plus basse ;
2. Tous les contrôles (HSC, PIPC, H5VC, IBPC) sont conservés à -20°C ;
3. Avant d'utiliser chaque réactif, le technicien du DVE, vérifie sa date de péremption. Car en effet, il ne faut jamais utiliser un réactif périmé ;
4. Pendant l'utilisation, le technicien du DVE, doit protéger toutes les sondes contre la lumière ;
5. Les primers, les probes, les enzymes, les contrôles y compris les aliquots à l'utilisation doivent être décongelés et conservés dans un bloc glacé durant tout le temps de la préparation du mix ;
6. Ne pas congeler et décongeler le probe.

#### **2.1.2.8.1. Préparation des primers et probes**

Au DVE pour la préparation des primers et des probes, le personnel suit le mode opératoire suivant :

1. Lors de la réception, il doit conserver les primers et probes lyophilisés entre 2°C-8°C ;
2. Pour la réhydratation, il faut :
  - a. Sortir les primers et les sondes du réfrigérateur ;
  - b. Laisser les primers et les sondes à température ambiante pendant 15 mn ;
  - c. Centrifuger brièvement ;
  - d. Ajouter 500µl d'eau RNase free dans les primers et les probes ;
  - e. Permettre aux amorces et aux sondes de se réhydrater complètement pendant au moins 15 minutes à la température ambiante ;
  - f. Vortexer ;
3. Pour l'aliquotage, il doit :
  - a. Etiqueter des tubes Eppendorf stériles (nom du primer ou du probe, N° lot, date de péremption) ;
  - b. Aliquoter 100µl chaque primer et tube et conserver à -20°C jusqu'à la date de péremption ;
  - c. Une fois l'aliquot de primer ou de probe décongelé, il doit le conserver à +4°C pendant 3 mois ;
  - d. Protéger les probes contre la lumière.

#### 2.1.2.8.2. Préparation des pools de contrôle positif des virus influenza (PIPC)

Le réactif de préparation du PIPC est composé de virus de la grippe inactivé sous forme liquide dans du PBS. Le PIPC contient : A/H1, A/H3, A/H1pdm09 le virus B. le volume est 500µl et donne environ 5ml de contrôle positif ARN. Il n'est pas à diluer et se conserve à -20°C ou une température plus basse. Le mode opératoire pour la préparation du PIPC suit également des étapes spécifiques :

- a. PIPC est extrait comme un échantillon avant utilisation. Le volume final de l'élua d'ARN est égal au volume du matériel utilisé pour l'extraction ;
- b. Noter les références de l'ARN :
  - i. N° du lot
  - ii. Date d'expiration
- c. Diluer l'ARN au 1/10 dans de l'eau RNASE free ;
- d. Aliquoter dans des tubes stériles 0.2ml :
  - i. 15µL pour le contrôle des tests d'A/B ;
  - ii. 20µl pour le contrôle des tests de typage A (H1, H1pdm09, H3) ;
- e. Conserver à – 20°C ou une température plus basse pendant 6 mois ;
- f. Utiliser un tube par réaction ;
- g. Ne jamais utiliser de reste d'ARN comme témoin positif.

#### 2.1.2.8.3. Préparation des pools de contrôle positif des virus influenza B (IBPC)

Le réactif de préparation du PIPC est composé de virus de la grippe inactivé sous forme liquide dans du PBS. L'IBPC contient : B/Victoria, B/Yamagata. Le volume est 500µl et donne environ 5ml de contrôle positif ARN. Il n'est pas à diluer et se conserve à -20°C ou une température plus basse. Le mode opératoire pour la préparation du PIPC suit également des étapes spécifiques :

- a. PIPC est extrait comme un échantillon avant utilisation. Le volume final de l'élua d'ARN est égal au volume du matériel utilisé pour l'extraction ;
- b. Noter les références de l'ARN :
  - i. N° du lot ;
  - ii. Date d'expiration ;
- c. Diluer l'ARN au 1/10 dans de l'eau RNASE free ;
- d. Aliquoter dans des tubes stériles 0.2ml
  - i. 15µL pour le contrôle des tests de B/Vic et B/Yam ;
- e. Conserver à – 20°C ou une température plus basse pendant 6 mois ;



- f. Utiliser un tube par réaction ;
- g. Ne jamais utiliser de reste d'ARN comme témoin positif.

#### **2.1.2.8.4. Lieu de conservation des réactifs**

Tous les kits non réhydratés ainsi que les aliquots de réserve sont conservés dans le congélateur.

Une fois réhydraté les solutions de travail sont conservées au congélateur dans la salle de mix et les solutions de réserve sont conservées à -20°C dans le congélateur.

#### **2.1.2.8.5. Préparation du Master Mix**

Tous les réactifs et échantillons doivent être décongelés complètement, mélanger par la pipette et centrifugés brièvement avant utilisation.

Tableau XV : Schéma du MIX A et typage A, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| Désignation réactif | Volume en µl pour 1 échantillon | Volume pour N échantillon |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------|
| <b>Mix A</b>        |                                 |                           |
| InfA-F              | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| InfA-R              | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| InfA-P              | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| 25X RT-PCR Enzyme   | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Detection Enhancer  | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Nuclease-free Water | 5                               | ( N+1) x 5                |
| 2X RT-PCR Buffer    | 12.5                            | ( N+1) x 12.5             |
| Volume total        | 20                              |                           |
| <b>Mix typage A</b> |                                 |                           |
| H1-F                | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| H1-R                | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| H1-P                | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| H3-F                | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| H3-R                | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| H3-P                | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Pdm09 InfA-F        | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Pdm09 InfA-R        | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Pdm09 InfA-P        | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Pdm09 H1-F          | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Pdm09 H1-R          | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Pdm09 H1-P          | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| 25X RT-PCR Enzyme   | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Detection Enhancer  | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Nuclease-free Water | 5                               | ( N+1) x 5                |
| 2X RT-PCR Buffer    | 12.5                            | ( N+1) x 12.5             |
| <b>Mix RP</b>       |                                 |                           |
| RP-F                | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| RP-R                | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| RP-P                | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| 25X RT-PCR Enzyme   | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Detection Enhancer  | 0.5                             | ( N+1) x 0.5              |
| Nuclease-free Water | 5                               | ( N+1) x 5                |
| 2X RT-PCR Buffer    | 12.5                            | ( N+1) x 12.5             |

Tableau XVI : Schéma du MIX B et typage B, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| Désignation réactif | Volume en $\mu\text{l}$ pour un échantillon | Volume pour N échantillon |
|---------------------|---------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Mix B</b>        |                                             |                           |
| InfB-F              | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| InfB-R              | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| InfB-P              | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| 25X RT-PCR Enzyme   | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| Detection Enhancer  | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| Nuclease-free Water | 5                                           | (N+1) x 5                 |
| 2X RT-PCR Buffer    | 12.5                                        | (N+1) x 12.5              |
| Volume total        | 20                                          |                           |
| <b>Mix typage B</b> |                                             |                           |
| VIC-F               | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| VIC-R               | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| VIC-P               | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| YAM-F               | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| YAM-R               | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| YAM-P               | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| 25X RT-PCR Enzyme   | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| Detection Enhancer  | 0.5                                         | (N+1) x 0.5               |
| Nuclease-free Water | 5                                           | (N+1) x 5                 |
| 2X RT-PCR Buffer    | 12.5                                        | (N+1) x 12.5              |

#### 2.1.2.8.6. Préparation de la réaction RT-PCR Temps réel

Le personnel du DVE effectuant la manipulation:

1. Distribue dans la salle de MIX, 20 $\mu\text{l}$  de chaque mix dans les puits correspondants ;
2. Ajoute 5  $\mu\text{l}$  d'eau (NC) dans le puits correspondant au témoin négatif (NC) ;
3. Dans la salle d'ajout des extraits, il ajoute 5 $\mu\text{l}$  d'ARN dans les puits correspondants ;
4. Dans la salle d'ajout des témoins positifs, il ajoute 5 $\mu\text{l}$  d'ARN de (IPPC) (IBPC) dans les puits correspondants ;
5. Ferme le plateau de réaction de 96 puits avec un film adhésif optique approprié, les tubes de réaction avec des couvercles appropriés ;
6. Centrifuge la plaque à 96 puits de réaction dans une centrifugeuse à rotor en forme de plaque de microtitrage pendant 30 secondes à environ 3000 rpm.

Tableau XVII : Volume de la réaction, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| <b>Réaction</b>                  |       |
|----------------------------------|-------|
| Master Mix                       | 20 µl |
| Echantillon, NC, NTC, IPPC, IBPC | 05 µl |
| Total volume                     | 25 µl |

Tableau XVIII : Schéma de plaque pour la recherche de virus grippaux A/B SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

|          | 1              | 2 | 3 | 4 | 5 | 6           | 7              | 8 | 9 | 10 | 11 | 12          |
|----------|----------------|---|---|---|---|-------------|----------------|---|---|----|----|-------------|
|          | <b>Virus A</b> |   |   |   |   |             | <b>Virus B</b> |   |   |    |    |             |
| <b>A</b> | <b>NC</b>      |   |   |   |   |             |                |   |   |    |    |             |
| <b>B</b> | <b>HSC</b>     |   |   |   |   |             |                |   |   |    |    |             |
| <b>C</b> |                |   |   |   |   |             |                |   |   |    |    |             |
| <b>D</b> |                |   |   |   |   |             |                |   |   |    |    |             |
| <b>E</b> |                |   |   |   |   |             |                |   |   |    |    |             |
| <b>F</b> |                |   |   |   |   |             |                |   |   |    |    |             |
| <b>G</b> |                |   |   |   |   |             |                |   |   |    |    |             |
| <b>H</b> |                |   |   |   |   | <b>IPPC</b> |                |   |   |    |    | <b>IPPC</b> |

Tableau XIX : Schéma de plaque pour le typage (H1, H1pdm06, H3, B/Vic, B/Yam), SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

|          | 1           | 2           | 3                | 4 | 5           | 6           | 7           | 8 | 9            | 10 | 11           | 12          |
|----------|-------------|-------------|------------------|---|-------------|-------------|-------------|---|--------------|----|--------------|-------------|
|          | <b>H1N1</b> |             | <b>H1N1pdm09</b> |   |             | <b>H3N2</b> |             |   | <b>B/VIC</b> |    | <b>B/YAM</b> |             |
| <b>A</b> | <b>NC</b>   |             |                  |   |             |             |             |   |              |    |              |             |
| <b>B</b> | <b>HSC</b>  |             |                  |   |             |             |             |   |              |    |              |             |
| <b>C</b> |             |             |                  |   |             |             |             |   |              |    |              |             |
| <b>D</b> |             |             |                  |   |             |             |             |   |              |    |              |             |
| <b>E</b> |             |             |                  |   |             |             |             |   |              |    |              |             |
| <b>F</b> |             |             |                  |   |             |             |             |   |              |    |              |             |
| <b>G</b> |             |             |                  |   |             |             |             |   |              |    |              |             |
| <b>H</b> |             | <b>IPPC</b> |                  |   | <b>IPPC</b> |             | <b>IPPC</b> |   | <b>IBPC</b>  |    |              | <b>IBPC</b> |

### 2.1.2.8.7. Programmation de l'appareil à PCR temps réel (ABI 7500 fast)

Tableau XX : Définition des détecteurs fluorescents, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| Target                                   | Detector Name | Reporter | Quencher |
|------------------------------------------|---------------|----------|----------|
| Influenza A specific RNA                 | Inf A         | FAM      | None     |
| Pdm09 influenza A specific RNA           | Pdm09 InfA    | FAM      | None     |
| Influenza A/H1 specific RNA              | A/H1          | FAM      | None     |
| Pdm09 H1 specific RNA                    | A/pdm09H1     | FAM      | None     |
| Influenza A/H3 specific RNA              | A/H3          | FAM      | None     |
| Influenza B specific RNA                 | Inf B         | FAM      | None     |
| Influenza B/Victoria specific RNA        | B/Victoria    | FAM      | None     |
| Influenza B/Yamagata Linage specific RNA | B/Yamagata    | FAM      | None     |
| RNaseP specific RNA                      | RP            | FAM      | None     |

Tableau XXI : Programme d'amplification, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

|                       | Stage   | Cycle Repeats | Acquisition | Temperature | Time        |
|-----------------------|---------|---------------|-------------|-------------|-------------|
| Reverse Transcriptase | Hold    | 1             | -           | 50°C        | 30min       |
| Denaturation          | Hold    | 1             | -           | 95°C        | 2min        |
| Amplification         | Cycling | 45            | -           | 95°C        | 15 secondes |
|                       |         |               | V           | 55°C        | 30 secondes |

### 2.1.2.8.8. Résultats de la RT-PCR Temps réel

Tableau XXII : Interprétation des résultats, SOP IPCI/DVE/UVR03, 2016

| Identification des échantillons | InfA | InfB | H1 | Pdm09 H1 | H3 | B/ VIC | B/ YAM | Interpretation des résultats |
|---------------------------------|------|------|----|----------|----|--------|--------|------------------------------|
| A                               | +    | -    | -  | +        | -  | -      | -      | A/pdm09H1                    |
| B                               | +    | -    | -  | -        | +  | -      | -      | A/H3N2                       |
| C                               | -    | +    | -  | -        | -  | +      | -      | B/VIC                        |
| D                               | -    | +    | -  | -        | -  | -      | +      | B/YAM                        |

**- Invalidité des tests**

Un test de RT-PCR temps réel n'est pas valide, si une courbe de témoin positif n'est pas apparue. Dans le cas d'un test de diagnostic invalide, répéter les essais en utilisant l'acide nucléique purifié restant ou commencer à partir de l'échantillon original à nouveau.

**- Validation du test**

1. Les tests de RT-PCR temps réels sont réalisés par le technicien en charge des tests sous la supervision du superviseur technique ;
2. Les résultats de PCR obtenus par le technicien sont contrôlés par le superviseur technique et validés par le chef de l'Unité des Virus respiratoires.

**- Gestion des résultats PCR**

Les résultats de PCR obtenus, contrôlés et validés sont transmis quotidiennement par courrier électronique aux autorités de l'IPCI et de l'INHP.

Ces résultats également sont transmis au chaque Jeudi par courrier électronique à l'OMS Côte d'Ivoire, OMS Afro et au CDC-Atlanta.

**2.1.4.9. Isolement des virus grippaux sur des cellules MDCK**

Les procédures d'isolement des virus grippaux répondent également aux exigences de la démarche qualité du DVE et aux règles de fonctionnement de l'IPCI.

Le milieu de culture cellulaire et les cellules se contaminent très rapidement de bactéries et d'éléments fongiques. Pour ce faire, il faut travailler toujours dans des conditions stériles et porter toujours une blouse. Les échantillons cliniques sont tous traités sous le PSM.

Tout le matériel contaminé est disposé dans le récipient contenant l'eau de Javel.

A la fin de la manipulation, il faut désinfecter toute la surface de travail avec de l'alcool à 70° avant de fermer la cabine.

Cependant, il est conseillé de ne jamais manipuler en même temps les échantillons cliniques et les souches ou de manipuler dans le même laboratoire les échantillons cliniques humains et animaux.

Les étapes suivantes sont absolument nécessaires pour effectuer l'isolement viral.

Le technicien:

1. Vérifie au microscope inversé à l'objectif x40 pour sélectionner les tubes dont la confluence est comprise entre 70 et 80% ;

2. Décante le milieu de croissance des cellules ;
3. Lave trois fois avec du PBS contenant 1µg/ml de trypsine TPCK (A 2ml de PBS ou Hanks stérile ajouter 1µl de trypsine TPCK à 2mg/ml) ;
4. Vortexe l'échantillon pendant 10 secondes ;
5. Décante le PBS contenant 1µg/ml de trypsine TPCK avec une pipette stérile ;
6. Ajoute 200µl de l'échantillon;
7. Laisse l'inoculum adsorbé à 37°C pendant 45mn ;
8. Ajoute 2ml du milieu de croissance viral contenant 2µg/ml de trypsine TPCK sans SVF (Pour 1ml de milieu ajouter 1µl de trypsine TPCK à 2mg/ml) ;
9. Incube à 37°C et observer chaque jour pendant 3 jours ;
10. A J3, il fait systématiquement les tests de HA sur tous les surnageant de culture cellulaire ;
11. Les surnageant de culture cellulaire ayant un titre de  $HA \geq 32$  sont identifiés par un test de IHA ;
12. Les tubes ayant un titre de  $HA < 32$  sont reinoculés le même jour en l'absence de toute congélation ;
13. Les cellules ainsi reinoculées sont incubés à 37°C pendant 3 jours ;
14. A J3 (J6), il fait systématiquement les tests de HA sur tous les surnageant de culture cellulaire ;
15. Les surnageant de culture cellulaire ayant un titre de  $HA \geq 32$  sont identifiés par un test de IHA ;
16. Les surnageant de culture cellulaire ayant un titre de  $HA < 32$  sont reinoculés le même jour en l'absence de toute congélation ;
17. A J3 (J9), il fait systématiquement les tests de HA sur surnageant de culture cellulaire les tubes ;
18. Les surnageant de culture cellulaire ayant un titre de  $HA \geq 32$  sont identifiés par un test de IHA ;
19. Les surnageant de culture cellulaire ayant un titre de  $HA < 2$  sont déclarés négatifs ;
20. En cas de contamination, il filtre sur une membrane de 0,22µm et re-inocule.

#### **2.1.4.9.1. Test de l'hémagglutination (HA)**

Le test de l'hémagglutination (HA) permet de mettre en évidence la présence de virus grippaux dans le surnageant de culture cellulaire. Les protéines de surface HA des virus grippaux ont la particularité de se lier aux molécules réceptrices des globules rouges appelé acide sialique et de les détruire. A cet effet, le personnel commis à cette tâche:

1. Identifie chaque ligne de puits de la plaque de sorte que chaque ligne de puits de la plaque corresponde à un échantillon.
2. Ajoute dans tous les puits 50µl de PBS
3. Dans les cupules de la colonne 1, il ajoute 50µl du surnageant de l'échantillon correspondant au puits.
4. Procède aux dilutions en série d'ordre 2 au moyen de l'automate (50µl des cupules de la colonne 1 aux cupules de la colonne 12), rejeter 50µl des puits de la colonne 12
5. Ajoute 50µl d'hématies dans tous les puits
6. Laisse sédimenter 45mn au moins à la température du laboratoire se référer au témoin négatif.
7. Lit le titre de la suspension virale : il est indiqué par la dernière dilution donnant encore une hémagglutination complète.

La lecture se fait avec une microplaque 96 puits en U ou en V.

#### **2.1.4.9.2. Résultats**

Une réaction est dite négative s'il y a absence d'agglutination c'est-à-dire les hématies se déposent au fond du puits. La réaction est positive c'est-à-dire la présence de virus est marqué par l'absence de dépôt d'hématie au fond des puits. On dit qu'il y a agglutination des hématies ou hémagglutination. Le titre du virus est indiqué par la dilution la plus élevée donnant encore une hémagglutination complète qui correspond à une <<unité>> hémagglutinante.

#### **2.1.4.9.3. Le test de l'inhibition de l'hémagglutination (IHA)**

Le test de l'inhibition de l'hémagglutination (IHA) permet de déterminer le type de virus grippaux présent dans le surnageant de culture cellulaire. En présence d'anticorps spécifique l'action des protéines de surface HA des virus grippaux sur les globules rouges est inhibée. Le type du virus est déterminé par les puits de la ligne où l'hémagglutination des hématies est



inhibée. Le titre IHA est donné par le dernier puits où l'hémagglutination est inhibée. Le technicien de laboratoire du DVE effectuant ce test:

1. Dilue le surnageant de culture cellulaire de façon à obtenir 4UHA (voir tableau ci-dessus)
2. Divise la plaque de 96 puits en deux parties égales (1<sup>ère</sup> partie 6 colonnes, 2<sup>ème</sup> partie 6 colonnes)
3. Etiquette le plan de plaque selon schéma ci-dessous
4. Répartit les 25µl d'antisérums (H1pdm, H3, B/Vic, B/Yam, C) dans les premières cupules de chaque colonne correspondante.
5. Répartit 25µl de PBS à la pipette multicanaux dans toutes les cupules d'épreuve
6. Procède aux dilutions en série d'ordre 2 à l'aide de la pipette multicanaux (25µl des cupules A1 aux cupules H8), et rejette les 25µl des cupules H8
1. Répartit 25µl des suspensions virales à 4UHA dans les puits correspondants
2. Incuber 15mn à 37°C.
3. Répartit 50µl de la suspension d'hématies dans tous les puits.
4. Incube 30 mn à la température du laboratoire.
5. Lit les titres IHA des virus. Ils sont indiqués par la dilution la plus élevée donnant une inhibition de l'hémagglutination.
6. Aliquote les souches identifiées 500µl/tube
7. Etiquette les tubes : (Ref labo, titre HA, Nom du virus, date et conserver à -80°C)

## **2.2. DEUXIEME PARTIE : PREMIERE QUESTION DE RECHERCHE, QUELLE EST LA DYNAMIQUE DE CIRCULATION TEMPORELLE DE LA GRIPPE A ABIDJAN ?**

### **2.2.1. Type et période de l'étude**

C'est une étude basée sur les données de surveillance épidémiologique. Elle a permis de décrire et d'analyser la distribution temporelle mensuelle, saisonnière et annuelle des cas de grippe dans la ville d'Abidjan.

A cet effet, nous avons utilisé les données de la base de données du réseau de surveillance sentinelle de la grippe en Côte d'Ivoire. Ces données couvrent la période du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2010.

### **2.2.2. Population étudiée**

Les données extraites de la base de données sont uniquement tous les cas positifs de grippe provenant des sites sentinelles d'Abidjan sur la période indiquée. La taille de cette population est de 921 cas positifs de grippe.

### **2.2.3. Echantillonnage**

Nous avons constitué un échantillon exhaustif. En effet, cet échantillon est constitué de tous les cas positifs de grippe contenus dans la base de données et provenant des sites sentinelles d'Abidjan sur la période du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2010.

#### **2.2.3.1. Critères d'inclusion et de non inclusion**

Nous avons inclus dans cette étude, les données des cas positifs provenant uniquement des 15 sites sentinelles d'Abidjan. Les données des cas positifs des sites sentinelles de l'intérieur du pays n'ont pas été incluses dans notre population d'étude car ces sites sont localisés dans les régions de l'Est, de l'Ouest, du Centre et du Nord du pays où les conditions climatiques et les saisons sont différentes de celles d'Abidjan. Par ailleurs, les données des sites de l'intérieur contenues dans la base de données étaient peu exploitables. Par ailleurs, les données sur les cas testés négatifs et provenant d'Abidjan ou d'une autre ville n'ont pas été incluses dans cette étude.

#### **2.2.4. Techniques et outils de collecte des données**

Les données sur les cas de grippe provenant des sites sentinelles d'Abidjan ont été extraites de la base de données de l'INHP qui était sous *Microsoft ACCESS®2003*. Ces données avaient été saisies à partir du logiciel *Epi-info® 2000*.

Pour l'analyse en vue de notre étude, la base de données extraite a été exportée vers le logiciel statistique *STATA MP 12.0, StataCorp LP, College Station, Texas*.

#### **2.2.5. Facteurs étudiés**

Les données relatives à chaque cas positif de grippe retrouvé dans la base de données ont été classées en deux catégories. Ces catégories ont constitué les facteurs étudiés de nos travaux :

➤ **Les paramètres temporels :**

- Date de notification des cas de grippe (Semaine/Mois/Saison/Année) ;

➤ **Les paramètres épidémiologiques :**

- Type de grippe A et B
- Sous types de grippe A (H1N1, H3N2, pH1N1 (H1N1 pandémique de 2009))
- Grippe A non sous typé (ANT)

#### **2.2.6. Analyse des données**

Les cas de grippe A et B, les sous types de grippe A (H1N1, H3N2, et pH1N1) et le cas de grippe A non sous typé ont été regroupés par mois, saison et année. La répartition saisonnière des cas de grippe a été faite en fonction des différentes saisons climatologiques survenant dans la ville d'Abidjan. Le climat de cette ville est subdivisé en 4 saisons, dont : 2 saisons des pluies et 2 saisons sèches. La grande saison sèche (GSS) part de décembre à mars, la grande saison des pluies (GSP) part d'avril à juillet, la petite saison sèche (PSS) d'août à septembre et la petite saison des pluies (PSP) d'octobre à novembre [MICHEL, 1971].

##### **2.2.6.1. Analyse univariée**

La distribution mensuelle et saisonnière des cas de grippe a été décrite de 2007 à 2010 à travers des tableaux descriptifs et des courbes évolutives. A cet effet, les effectifs, les fréquences relatives et les proportions ou prévalences mensuelles, saisonnières et annuelles

des cas de grippe ont été calculées. Ainsi, les répartitions suivantes ont été effectuées :

- Distribution des cas de grippe selon les années.
- Distribution mensuelle des types de grippe A et B selon les années.
- Distribution mensuelle des sous types de grippe A selon les années.
- Distribution saisonnières des types et sous type de grippe selon les années.

#### **2.2.6.2. Analyse bivariée**

Sur la période de 2007 à 2010, pour déterminer les pics mensuels, saisonniers ou annuels d'un type de grippe par rapport à un autre type, ou d'un sous type de grippe A par rapport à un autre sous type, des tests de comparaisons ont été effectués.

A cet effet, une comparaison des proportions de cas de grippe a été effectuée par le test de  $\chi^2$  de *Pearson*. Cependant, lorsque les conditions du test de  $\chi^2$  de *Pearson* n'étaient pas réunies, le test de Fisher exact était utilisé. Ainsi, les comparaisons suivantes ont été effectuées :

- Comparaison des proportions mensuelles des cas de grippe selon les années.
- Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe selon les années.
- Comparaison des proportions saisonnières des types de grippe A et B selon les années.
- Comparaison des proportions saisonnières des sous types de grippe A selon les années.

### **2.3. TROISIEME PARTIE : DEUXIEME QUESTION DE RECHERCHE : LES FACTEURS CLIMATOLOGIQUES ONT-ILS DES EFFETS SUR LA CIRCULATION TEMPORELLE DE LA GRIPPE A ABIDJAN ?**

#### **2.3.1. Type d'étude**

C'est une étude de type corrélationnelle écologique temporelle qui a permis de modéliser la circulation hebdomadaire des cas de grippe à l'aide des paramètres climatologiques sur le processus ARIMA.

#### **2.3.2. Période de l'étude**

Les données de la période du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2010 ont servi à la comparaison de l'allure des séries liées aux cas de grippe et aux facteurs climatologiques. Les données de cette période ont également servi à l'ajustement du processus ARIMA pour la modélisation de la circulation hebdomadaire des cas de grippe en fonction des facteurs climatologiques.

Les données épidémiologiques et les données climatologiques (pluviométrie cumulée (mm), l'humidité relative moyenne (%) et la température ambiante moyenne (°C)) hebdomadaires du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2012 ont servies à faire de la prédiction.

La Société d'Exploitation et de Développement Aéroportuaire, Aéronautique et Météorologique (SODEXAM) nous a fourni les données climatiques.

##### **2.3.2.1. Taille de l'échantillon**

Nous avons constitué 2 types de populations pour notre étude :

- Pour l'étude de corrélation et l'ajustement du processus ARIMA de la modélisation, nous avons 921 cas de grippe détectés et repartis sur 208 semaines épidémiologiques avec les données climatologiques.
- Pour la prédiction (*one-step-ahead forecasts*), nous avons 887 cas de grippe détectés et repartis sur 104 semaines épidémiologiques avec les données climatologiques.

### 2.3.3. Facteurs étudiés

En plus des données relatives à chaque cas de grippe retrouvé dans la base de données et les données climatologiques ont été classées par semaine épidémiologique.

➤ **Les paramètres climatologiques :**

- o La pluviométrie hebdomadaire ;
- o l'humidité relative moyenne hebdomadaire et la
- o température ambiante moyenne hebdomadaire.
- o Date de mesure de l'indicateur (semaine/mois/année).

### 2.3.4. Analyse des données

#### 2.3.4.1. Type de relation entre la circulation temporelle de la grippe et les facteurs climatologiques

##### 2.3.4.1.1. Etude univariée

En plus des courbes évolutives, la relation fonctionnelle entre la série temporelle expliquée '*incidence hebdomadaire des cas de grippe*' et celle des différentes séries temporelles explicatives la '*pluviométrie hebdomadaire, l'humidité relative hebdomadaire moyenne, et la température ambiante hebdomadaire moyenne*' a été mise en évidence graphiquement à travers le nuage de point. Cette observation a été effectuée pour déterminer les semaines où il y a eu des superpositions et des dissociations au niveau des séries.

##### 2.3.4.1.2. Etude bi-variée : Test de corrélation de Pearson

Toutes les quatre séries sont des variables quantitatives. Le test de corrélation de Pearson a donc consisté à déterminer le coefficient de corrélation de *Pearson* ( $r$ ) en vue d'étudier l'association entre la série expliquée et chaque série explicative. La méthode de calcul est identique pour les 3 coefficients de corrélation. Le coefficient de corrélation est calculé à partir des estimations de la covariance et des variances du couple de variables ( $x$  et  $y$ ) sur l'échantillon.

- $-1 \leq r \leq 1$  ;
- Si  $r = 0$ ,  $x$  et  $y$  sont indépendantes, alors  $y$  fluctue autour d'une constante quelle que soit la valeur de  $x$  et vice-versa ;
- Si  $r > 0$ ,  $x$  et  $y$  sont corrélées, alors il y a une liaison linéaire croissante entre  $x$  et  $y$  ;

- Si  $r < 0$ ,  $x$  et  $y$  sont corrélées, alors il y a une liaison linéaire décroissante entre  $x$  et  $y$ .

#### 2.3.4.1.3. Etude multivariée : Régression linéaire multiple

Pour étudier le type de relation entre la série temporelle hebdomadaire expliquée '*l'incidence hebdomadaire des cas de grippe*' et les autres séries temporelles hebdomadaires explicatives '*la pluviométrie hebdomadaire*', '*l'humidité relative hebdomadaire moyenne*', et '*la température ambiante hebdomadaire moyenne*', le test de la régression linéaire multiple a été effectué. La relation est sous forme d'équation entre  $Y$  '*l'incidence hebdomadaire des cas de grippaux*' et les 3 séries explicatives  $X$  qui sont les paramètres climatologiques : la '*pluviométrie hebdomadaire*', '*l'humidité relative hebdomadaire moyenne*', et '*la température ambiante hebdomadaire moyenne*' est la suivante :

$$Y = f(X_1, X_2, X_3) + \varepsilon$$

Où  $\varepsilon$  est un terme d'erreur représentant :

- des erreurs de mesures
- des effets non prévisibles
- des variables omises, . . .

La fonction linéaire est la plus simple :  $Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \varepsilon$

Où les  $\beta_0, \dots, \beta_3$  sont les paramètres de régression.

La valeur d'un paramètre  $\beta_k > 0$  donne le nombre d'unités supplémentaires de  $Y$  associées à une augmentation par une unité de  $X_k$  lorsque toutes les autres variables indépendantes sont constantes (« *ceteris paribus* »).

Les statistiques d'échantillon  $b_0, b_1, b_2, b_3$  servent d'estimations de  $\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ . Ainsi, l'équation estimée de la régression est donnée par :  $\hat{y} = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3$  où  $\hat{y}$  est l'estimation ponctuelle de  $E(Y|X_1, X_2, X_3)$ .

L'estimateur des moindres carrés pour une régression multiple suit la même logique que celle de la régression linéaire simple.

La définition du R-carré (coefficient de détermination multiple) est identique à celle pour la régression linéaire simple.

#### 2.3.4.2. Modélisation de la circulation temporelle des cas de grippe à l'aide des

### paramètres climatologiques

La modélisation de la circulation temporelle des cas de grippe en fonction des paramètres climatologiques a été effectuée à travers une brève description du principe de *Box-Jenkins* (1976) pour les processus ARIMA.

Nous avons utilisé comme variable expliquée '*l'incidence hebdomadaire des cas de grippaux*' et comme variables explicatives la '*pluviométrie hebdomadaire, l'humidité relative hebdomadaire moyenne, la température ambiante hebdomadaire moyenne*'.

Une *variable choc* a été introduite dans le modèle univarié pour corriger les effets du changement intervenu dans la série temporelle principale '*l'incidence hebdomadaire des cas de grippe*' à la semaine 19 de l'année 2009 lié à une augmentation du nombre de cas de grippe. Le type de modèle utilisé est l'ARIMA à savoir '*l'autorégressifs intégrés à moyennes mobiles*'.

#### 2.3.4.2.1. Test de stationnarité des séries

Pour le traitement des différentes séries, nous y avons recherché la présence de racine unitaire à travers le test de *Dickey-Fuller augmenté*.

L'hypothèse nulle de ce test est que la variable contient une racine unitaire. L'hypothèse alternative est qu'elle n'en contient pas et qu'elle est par conséquent générée par un processus stationnaire. Par exemple pour les processus de type  $AR(p)$  le modèle sans constante ni dérive temporelle est le modèle suivant :

$$\Delta Y_t = \phi \cdot Y_{t-1} + \sum_{j=2}^p \beta_j \cdot \Delta Y_{t-j+1} + \varepsilon_t$$

L'hypothèse nulle du test est l'hypothèse de racine unitaire (ou de non-stationnarité) de la variable  $Y_t$ , soit l'hypothèse  $H_0: \phi = 0$

Le test consiste à comparer la valeur estimée du  $t$  de *Student* associé au paramètre  $\phi$  aux valeurs tabulées de cette statistique. Les valeurs critiques de cette statistique sont données par *MacKinnon* (1996). L'hypothèse nulle  $H_0$  de non-stationnarité de la série temporelle est rejetée au seuil de 5% lorsque la valeur observée de *Student* est inférieure à la valeur critique tabulée par *MacKinnon* (1996) où  $t_{obs} < ADF_{0.05}$ .

Le nombre de retards (semaines précédentes) considéré pour le test est déterminé par le critère d'information d'*Akaike* (AIC).

Ce critère est défini par :

$$AIC = -2 \cdot \log (l/T) + 2(k/T)$$



Où  $l$  est la valeur du logarithme de vraisemblance de la fonction,  $k$  est le nombre de paramètres de cette dernière et  $T$  le nombre d'observations. Le nombre de retards retenu est celui qui minimise la valeur du critère  $AIC$ .

S'il ressort des tests que les séries temporelles étudiées prises en logarithme ne sont pas stationnaires selon le modèle sans constante ni dérive temporelle du test ADF, l'hypothèse d'une intégration de premier ordre présentant une constante ou une dérive nulle peut être effectuée.

Si en revanche elle est rejetée, cela amène alors à considérer l'hypothèse d'une intégration sans constante ni dérive temporelles et ainsi de suite.

#### **2.3.4.2.2. La fonction d'autocorrélation ACF et PACF et détermination de l'ordre de AR et MA de l'ARIMA ( $p,d,q$ )**

Nous avons utilisé 208 observations (2007SE1 à 2010SE52) de la série expliquée '*l'incidence hebdomadaire des cas de grippaux*' pour examiner la fonction d'autocorrélation (ACF) et fonction d'autocorrélation partielle (PACF) en vue de déterminer respectivement l'ordre( $q$ ) du processus de la moyenne mobile (MA) et celui ( $p$ ) du processus autorégressif (AR).

Le nombre de pics significatifs présentés par ces deux fonctions représente le nombre d'ordre de la MA et de l'AR.

#### **2.3.4.2.3. Estimation des processus ARIMA**

Des modèles univariés ARIMA ont été d'abord développés. Dans ces modèles, l'incidence hebdomadaire des cas de grippe dépend uniquement de ses valeurs passées, des résidus et d'un choc aléatoire intervenu à la semaine 19 de l'an 2009. Le choc aléatoire fait suite à une augmentation soudaine du nombre de cas de grippe à partir de la semaine épidémiologique 19 de l'année 2009. C'est le résultat de la survenue de la grippe pandémique, mais également il est lié à d'autres facteurs notamment l'installation de nouveaux sites sentinelles et l'acquisition de nouvelles techniques de diagnostic par le laboratoire. Ainsi, une variable choc a été introduit dans les modèles pour corriger les processus. Dans cette partie de l'étude, plusieurs modèles ont été estimés. Ceci a donné des modèles avec des termes significatifs et des résidus non auto-corrélés (bruit blanc) qui ont été acceptés.

Le test de *Portmanteau* a été utilisé pour tester l'autocorrélation des résidus :

$$\text{Hypothèse du test} \begin{cases} H_0 : \varepsilon, \text{ est un bruit blanc} \\ H_1 : \varepsilon, \text{ n'est pas un bruit blanc} \end{cases}$$

Les performances des modèles acceptés ont été évaluées à travers le critère d'information d'*Akaike* (AIC) le plus faible et le critère d'information de Schwarz (BIC) le plus faible.

#### 2.3.4.2.4. Estimation des processus ARIMAX

D'abord, nous avons étudié la corrélation croisée entre '*l'incidence hebdomadaire des cas de grippe*' et chaque paramètre climatologique (*pluviométrie, température et humidité*) à travers le test de corrélation croisée de *Pearson*.

La fonction de corrélation croisée (CCF) de deux séries temporelles est le produit-moment de corrélation en fonction du retard ou du temps de décalage entre les séries.

La fonction de corrélation croisée (CCF) entre les séries climatologiques et la série '*incidence hebdomadaire des cas de grippe*' est alors calculée. Elle permet d'identifier les corrélations aux différents retards. Les séries autocorrélées ont été incluses dans la modélisation ARIMAX.

L'importance de la corrélation croisée est évaluée sur la base de ses deux limites d'erreur standard (significatif au seuil de 5%). Les variables climatologiques qui n'ont pas présenté de corrélations croisées significatives avec la série principale aux différents retards n'ont pas été incluses dans les modèles ARIMAX.

Similairement au processus d'ajustement ARIMA, nous avons estimé les coefficients des termes AR et MA, ainsi que ceux des variables climatologiques retardées. Les séries d'entrée du climat (X) ont été incluses dans les modèles une à une avant de les combiner ensemble. Les modèles avec les coefficients non significatifs ont été rejetés. Le test de l'autocorrélation (test de *Portmanteau*) des résidus a été fait pour chaque estimation. Les modèles avec des résidus autocorrélés ont été rejetés. Les performances des modèles acceptés ont été évaluées par le biais du Critère d'Information d'*Akaike* (AIC) le plus faible et le par le Critère d'Information de Schwarz (BIC) le plus faible.

Le meilleur modèle pour l'estimation de la distribution temporelle de la grippe à Abidjan a été évalué parmi les modèles ARIMA et ARIMAX acceptés à travers le plus faible Critère d'Information d'*Akaike* (AIC) et de Schwarz (BIC).

#### 2.3.4.2.5. Prédiction de la circulation temporelle des cas de grippe à l'aide des paramètres climatologiques

Les deux meilleurs modèles résultant de l'estimation univariée et multivariée ont servi à effectuer la prévision sur les deux dernières années (2011 et 2012). La période de prédiction qui part de la semaine 2011SE1 à la semaine 2012SE52 prend en compte 104 observations.

La méthode utilisée en vue de la prédiction de '*l'incidence hebdomadaire des cas de grippe*' sur la période était le '*one-step-ahead forecast*'.

Les modèles de prédiction univariés et multivariés de la distribution temporelle de la grippe ont été comparés à travers les critères de performances AIC et BIC le plus faible.

Le meilleur modèle de prédiction a permis de prédire l'incidence des cas de grippe ( $Y_{T+l}$ ) une semaine en avant. La semaine en avant est dénommée ( $T+l$ ) dans l'équation de prédiction ci-dessous :

$$Y_{T+l} = \theta_0 + \varphi_1 Y_{T+l-1} + \dots + \varphi_p Y_{T+l-p} + \varepsilon_{T+l} - \theta_1 \varepsilon_{T+l-1} - \dots - \theta_q \varepsilon_{T+l-q}$$

**NB : Le niveau de signification de tous les tests effectués dans ce travail a été fixé au seuil  $\alpha$  de 5%. Donc un test est significatif, si et seulement si p-value est inférieur à 0,05.**

## **2.4. CONSIDERATIONS ETHIQUES**

Les données incluses dans l'étude ont fait l'objet d'anonymisation simple dans le but d'éviter l'identification des patients et des prescripteurs dans notre base de données.

Les noms et prénoms, le lieu de résidence, la profession ainsi que les numéros de téléphone des patients et les noms des prescripteurs ont été supprimés de la base de données que nous avons utilisée. Les données pour la publication scientifiques étaient anonymes. En plus de cela, l'accès à la base de données était limité aux personnes non autorisées.

Nous avons obtenu l'autorisation de l'Institut National d'Hygiène Publique et de la Sodexam pour n'utiliser ces données que dans le cadre strict de cette thèse.

## **III. RESULTATS**

---

### 3.1. DYNAMIQUE DE CIRCULATION TEMPORELLE DES CAS DE GRIPPE

#### 3.1.1. Distribution annuelle des cas de grippe

Tableau XXIII: Distribution annuelle des cas de grippe, 2007-2010, Abidjan

| <b>Année</b> | <b>N(%)</b>      |
|--------------|------------------|
| 2007         | 90 (9,8)         |
| 2008         | 78 (8,5)         |
| 2009         | 474 (51,5)       |
| 2010         | 279 (30,2)       |
| <b>Total</b> | <b>921 (100)</b> |

Au total 921 cas de grippe ont été extraits de la base de données de l'Institut National d'Hygiène Publique. Ces cas provenaient des 15 sites sentinelles de la ville d'Abidjan sur la période de 2007 à 2010.

La plus faible proportion de cas de grippe (8,5%) a été enregistrée en 2008 et plus de la moitié (51,5%) des cas en 2009.

### 3.1.2. Distribution mensuelle des cas de grippe

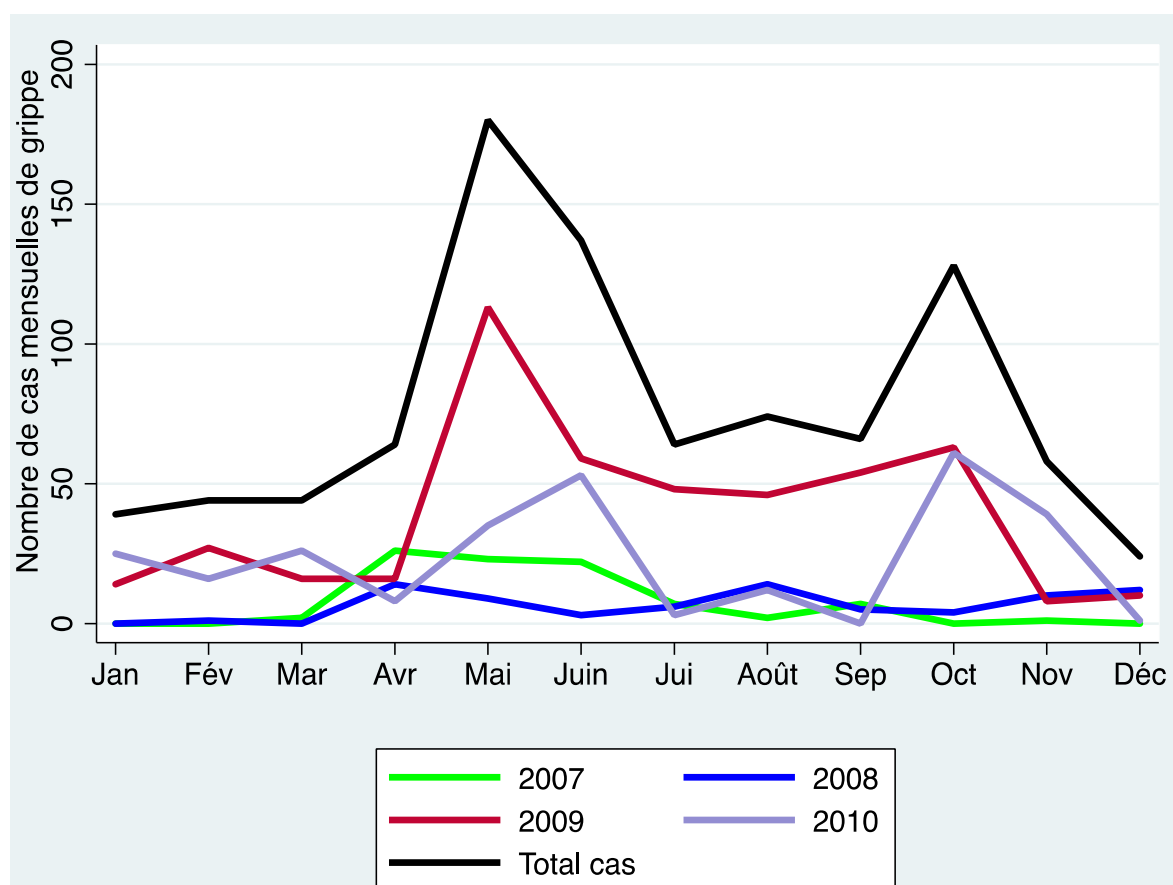


Figure 11 : Courbes évolutives mensuelle des cas de grippe selon les années (2007-2010), Abidjan

L'activité grippale mensuelle cumulée des 4 années était plus élevée dans les mois de Mai et Juin et relativement moins élevée dans le mois d'octobre.

Cependant en 2007, le pic le plus élevé a été observé en Avril.

En 2008, l'activité grippale était plus élevée en Avril, Août, Novembre et Décembre.

En 2009, l'activité grippale a connu 2 pics plus élevés dont l'un en Mai et l'autre en Octobre.

En 2010, les pics les plus élevés ont été observés en Juin et en Octobre.

### 3.1.3. Distribution mensuelle des différents types de cas de grippe

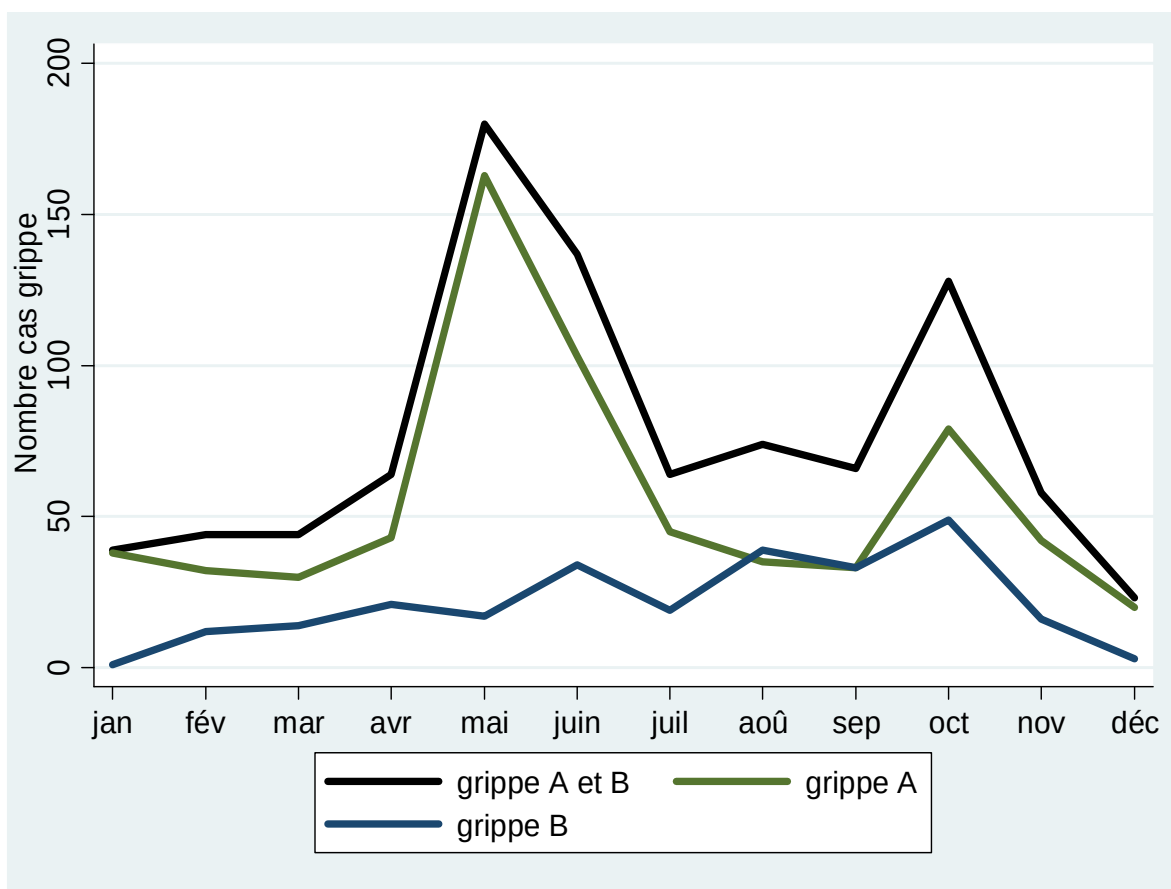


Figure 12: Courbes évolutives mensuelle des différents types de cas de grippe à Abidjan, 2007-2010

La grippe A était principalement détectée au cours des mois de Mai, Juin et Octobre. Quant à la grippe B, son pic a culminé en Août et Octobre.

Mais l'activité de la grippe B a surpassé celle de la grippe A uniquement au cours du mois d'Août.



Tableau XXIV: Distribution mensuelle des cas de grippe selon le type à Abidjan, 2007-2010

| Mois           | Cas de grippe    |                 | Total(%)         |
|----------------|------------------|-----------------|------------------|
|                | A                | B               |                  |
|                | <i>n</i> (%)     | <i>n</i> (%)    |                  |
| Janvier        | 38(5,7)          | 1(0,4)          | 39(4,2)          |
| Février        | 32(4,8)          | 12(4,6)         | 44(4,8)          |
| Mars           | 30(4,5)          | 14(5,4)         | 44(4,8)          |
| Avril          | 43(6,5)          | 21(8,1)         | 64(6,9)          |
| <b>Mai</b>     | <b>163(24,6)</b> | 17(6,6)         | <b>180(19,5)</b> |
| <b>Juin</b>    | <b>103(15,5)</b> | 34(13,2)        | <b>137(14,9)</b> |
| Juillet        | 45(6,8)          | 19(7,4)         | 64(6,9)          |
| Août           | 35(5,3)          | <b>39(15,1)</b> | 74(8,0)          |
| Septembre      | 33(5,0)          | 33(12,8)        | 66(7,2)          |
| <b>Octobre</b> | <b>79(12,0)</b>  | <b>49(19,0)</b> | <b>128(13,9)</b> |
| Novembre       | 42(6,3)          | 16(6,2)         | 58(6,3)          |
| Décembre       | 20(3,0)          | 3(1,2)          | 23(2,5)          |
| <b>Total</b>   | <b>663(100)</b>  | <b>258(100)</b> | <b>921(100)</b>  |

La distribution mensuelle de la grippe a fait ressortir une fréquence élevée pour le type A dans les mois de Mai (163 cas ; 24,6%) et Juin (103 cas ; 15,5%). Pour le type B, la fréquence élevée a été observée dans les mois d’Août (39 cas ; 15,1%) et d’Octobre (49 cas ; 19,0%).

### 3.1.4. Distribution mensuelle des sous types de grippe A

Tableau XXV: Distribution mensuelle des cas de grippe A selon le sous type, 2007-2010, Abidjan

| Mois         | Cas de grippe A |                 |                 |                 | Total(%)         |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
|              | H1N1            | H3N2            | pH1N1           | NT              |                  |
|              | n(%)            | n(%)            | n(%)            | n(%)            |                  |
| Janvier      | 6(10,0)         | 1(0,6)          | 1(2,9)          | 30(7,6)         | 38(5,7)          |
| Février      | 3(5,0)          | 7(3,9)          | 4(11,8)         | 18(4,6)         | 32(4,8)          |
| Mars         | 0(0,0)          | 3(1,7)          | <b>19(55,9)</b> | 8(2,0)          | 30(4,5)          |
| Avril        | 6(10,0)         | 8(4,5)          | 0(0,0)          | 23(7,4)         | 43(6,5)          |
| Mai          | <b>11(18,3)</b> | <b>65(36,8)</b> | 4(11,8)         | <b>83(21,2)</b> | <b>163(24,6)</b> |
| Juin         | 2(3,3)          | 31(16,9)        | 4(11,8)         | 66(16,8)        | <b>103(15,5)</b> |
| Juillet      | 8(13,4)         | 30(18,0)        | 0(0,0)          | 7(1,8)          | 45(6,8)          |
| Août         | 9(15,0)         | 5(2,8)          | 0(0,0)          | 21(5,4)         | 35(5,3)          |
| Septembre    | 3(5,0)          | 8(4,5)          | 0(0,0)          | 22(5,6)         | 33(5,0)          |
| Octobre      | 2(3,3)          | 18(10,2)        | 1(2,9)          | 58(14,8)        | 79(12,0)         |
| Novembre     | 2(3,3)          | 1(0,6)          | 0(0,0)          | 39(10,0)        | 42(6,3)          |
| Décembre     | 8(13,4)         | 0(0,0)          | 1(2,9)          | 11(2,8)         | 20(3,0)          |
| <b>Total</b> | <b>60(100)</b>  | <b>177(100)</b> | <b>34(100)</b>  | <b>392(100)</b> | <b>663(100)</b>  |

L'activité mensuelle des cas de grippe de type A a montré des fréquences élevées dans le mois de Mai pour la grippe H1N1 (11 cas ; 18,3%), la grippe H3N2 (65 cas ; 36,8%) et la grippe A non sous typé (83 cas ; 21,2%).

Concernant les cas de grippe pandémique (pH1N1), ils ont prédominé les autres cas de grippe en Mars (19 cas ; 55,9%).

### 3.1.5. Distribution mensuelle des sous types de grippe A et de la grippe B

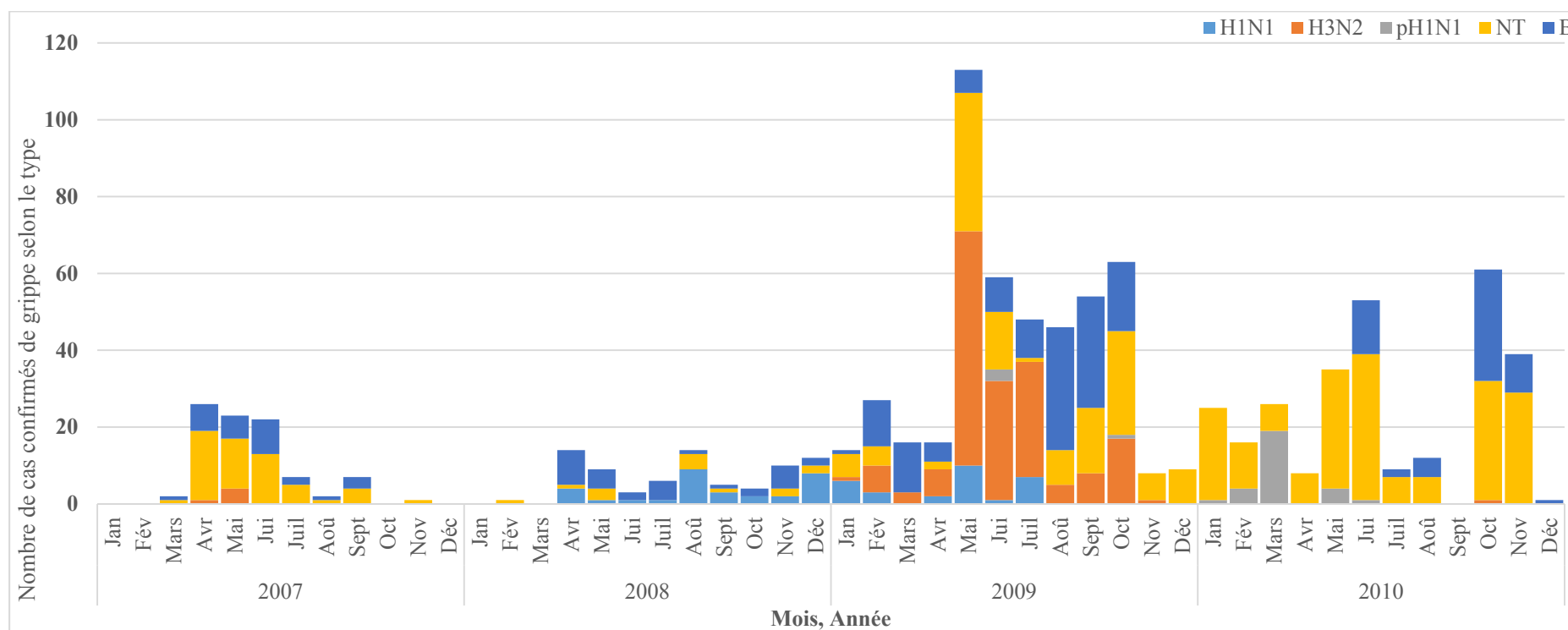


Figure 13 : Courbes évolutives mensuelles des différents sous types de grippe de type A et la grippe de type B à Abidjan, 2007-2010

#### ➤ Grippe de type B

En 2007, l'activité grippale mensuelle du type B, a montré un nombre de cas élevé dans les mois d'Avril (7 cas), Mai (6 cas) et Juin (9 cas). Cette activité grippale du type B s'est accrue en avril (9 cas) en 2008. En 2009, cette activité mensuelle a fait ressortir des nombres élevés de cas de grippe B dans les mois d'Août (32 cas) (Où la grippe B a prédominé les autres grippes)

de Septembre (29 cas) et d'Octobre (18 cas). En 2010, l'activité grippale du type B a commencé en Juin pour culminer en Octobre (29 cas).

➤ **Grippe A non sous typé**

Les cas de grippe A non sous typés ont été détectés dans la quasi-totalité des mois des quatre années d'études.

En 2007, ces cas ont prédominé sur les autres en Avril (18 cas), en Mai (13 cas) et en Juin (13 cas).

La circulation des cas de grippe A non sous typés était faible en 2008, cependant des fréquences plus élevées ont été observées en Mai (3 cas) et en Août (4 cas). Au cours des deux dernières années c'est-à-dire (2009 et 2010), l'activité de cette grippe était importante. Elles ont circulé seul en Décembre 2009 et en Avril 2010 et prédominé toutes les autres grippes d'Octobre 2009 à Novembre 2010 avec deux pics dont l'un en Mai (36 cas) et l'autre en Juin 2010 (38 cas).

➤ **Grippe A(H3N2)**

Détectée en Avril et Mai 2007, la grippe H3N2 est réapparue en Janvier 2009 pour prédominer sur les autres grippes en Mai (61 cas), Juin (31 cas), Juillet (30 cas) de la même année 2009. La grippe A(H3N2) disparue à nouveau en Novembre 2009 est réapparue en Octobre 2010.

➤ **Grippe A(H1N1)**

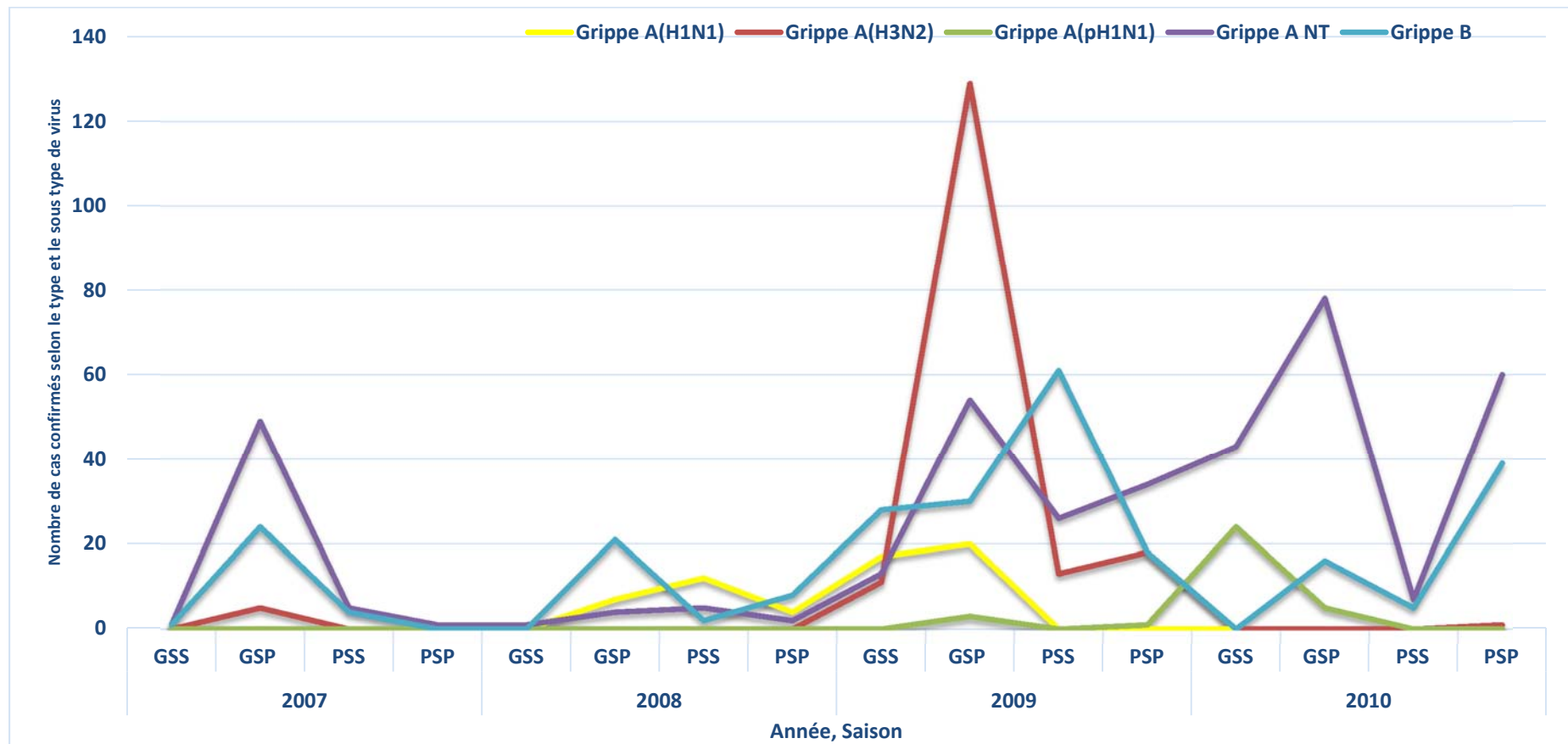
La grippe H1N1 apparue en avril 2008 (4 cas), a atteint un pic en Août (9 cas) et en Décembre (8 cas) de la même année. En outre, son pic le plus élevé a été observé en Mai 2009 (10 cas).

➤ **Grippe A p(H1N1)**

La grippe pandémique pH1N1 a circulé pour la première fois en juin 2009 (3 cas).

Mais son activité a connu son point culminant en mars 2010 (19 cas).

### 3.1.6. Distribution saisonnière des sous types de grippe A et de la grippe B



Note : GSS, Grande Saison Sèche; GSP, Grande Saison des Pluies ; PSS, Petite Saison des Pluies ; PSP, Petite Saison des Pluies

Figure 14: Courbes évolutives saisonnières des cas confirmés de grippe A et de grippe B à Abidjan, 2007-2010

➤ **Grippe B**

Sur les quatre années, les cas de grippe B ont circulé dans la quasi-totalité des saisons sauf dans la Grande Saison Sèche (GSS) et la Petite Saison des Pluies (PSP) de 2007, ainsi que dans la GSS de 2008.

Pendant les deux premières années, ces cas de grippe B ont circulé fortement jusqu'à prédominer les autres grippes pendant la Grande Saison des Pluies (GSP) de 2008 (7 cas). Mais au cours des deux dernières années, la grippe B a prédominé dans la Petite Saison Sèche (PSS) de 2009 (61 cas) et connu une forte fréquence dans la PSP de 2010 (39 cas).

➤ **Grippe A non sous typés**

Les cas de grippe A non sous typé ont supplanté toutes les autres grippes pendant les GSP de 2007 (49 cas) et de la PSP de 2009 à la PSP de 2010 soit pendant une année entière. En outre leur activité grippale a été relativement élevée pendant la GSP et la PSS de 2009.

➤ **Grippe A(H3N2)**

Les cas de grippe A(H3N2) ont circulé pendant la GSP de 2007 (5 cas) et a supplanté toutes les autres grippes au cours de la GSP de 2009 (129 cas).

➤ **Grippe A(H1N1)**

Les cas de grippe A(H1N1) ont fait leur apparition pendant la GSP de 2008 (7 cas) et a supplanté toutes les autres au cours de PSS (12 cas). Des fréquences relativement élevées des cas de cette grippe ont été observées au cours de la GSS et la GSP de 2009. Cette grippe a disparu après cette saison.

➤ **Grippe A p(H1N1)**

L'activité de la grippe pandémique A(H1N1) est apparue dans la GSP de 2009 (3 cas). Mais, le pic le plus élevé a été observé au cours de la GSS de 2010 (24 cas).

### 3.1.7. Comparaison des proportions mensuelles des cas de grippe

Tableau XXVI : Comparaison des proportions mensuelles des cas de grippe en circulation à Abidjan, 2007-2010,

| Mois         | Année           |                 |                  |                 | Total(%)        | p*           |
|--------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|--------------|
|              | 2007<br>n(%)    | 2008<br>n(%)    | 2009<br>n(%)     | 2010<br>n(%)    |                 |              |
| Janvier      | 0(0,0)          | 0(0,0)          | 14(35,9)         | 25(64,1)        | 39(100)         | <b>0,000</b> |
| Février      | 0(0,0)          | 1(2,3)          | 27(61,4)         | 16(36,3)        | 44(100)         |              |
| Mars         | 2(4,5)          | 0(0,0)          | 16(36,4)         | 26(59,1)        | 44(100)         |              |
| Avril        | <b>26(40,6)</b> | 14(21,9)        | 16(25,0)         | 8(12,5)         | 64(100)         |              |
| Mai          | 23(12,8)        | 9(5,0)          | 113(62,8)        | 35(19,4)        | 180(100)        |              |
| Juin         | 22(16,0)        | 3(2,2)          | 59(43,1)         | 53(38,7)        | 137(100)        |              |
| Juillet      | 7(10,9)         | 6(9,4)          | 48(75,0)         | 3(4,7)          | 64(100)         |              |
| Août         | 2(2,7)          | 14(18,9)        | 46(62,2)         | 12(16,2)        | 74(100)         |              |
| Septembre    | 7(10,6)         | 5(7,6)          | <b>54 (81,8)</b> | 0(0,0)          | 66(100)         |              |
| Octobre      | 0(0,0)          | 4(3,1)          | 63(49,2)         | 61(47,7)        | 128(100)        |              |
| Novembre     | 1(1,7)          | 10(17,2)        | 8(13,9)          | <b>39(67,2)</b> | 58(100)         |              |
| Décembre     | 0(0,0)          | <b>12(52,2)</b> | 10(43,5)         | 1(4,3)          | 23(100)         |              |
| <b>Total</b> | 90(9,8)         | 78(8,5)         | 474(51,5)        | 279(30,2)       | <b>921(100)</b> |              |

\*Test de Kki2 pour la comparaison de plusieurs proportions

Au niveau du total, les nombres de cas de grippe les plus élevées ont été observés au cours des mois de **Mai (180 cas)**, de **Juin (137 cas)** et d'**Octobre (128 cas)**. Le nombre de cas de grippe le plus faible a été enregistré en **Décembre (23 cas)**.

Les proportions mensuelles de cas de grippe les plus élevées ont été observées respectivement :

- en 2007 pendant le mois d'**Avril (40,6%)** ;
- en 2008 durant le mois de **Décembre (52,2%)** ;
- en 2009 dans le mois de **Septembre (81,8%)** ;
- en 2010 au cours du mois de Novembre **(67,2%)**.

Cette différence de proportions mensuelles est statistiquement significative selon les années ( $p<0,001$ ).

### 3.1.8. Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe

**Tableau XXVII :** Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe à Abidjan, 2007-2010

| Saisons*     | Année           |                 |                  |                  | Total(%)        | p**          |
|--------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|--------------|
|              | 2 007<br>n(%)   | 2 008<br>n(%)   | 2 009<br>n(%)    | 2 010<br>n(%)    |                 |              |
| GSS          | 2(1,3)          | 13(8,7)         | 67(44,7)         | 68(45,3)         | 150(100)        | <b>0,000</b> |
| GSP          | <b>78(17,5)</b> | 32(7,2)         | 236(53,0)        | 99(22,2)         | 445(100)        |              |
| PSS          | 9(6,4)          | <b>19(13,6)</b> | <b>100(71,4)</b> | 12(8,6)          | 140(100)        |              |
| PSP          | 1(0,5)          | 14(7,5)         | 71(38,2)         | <b>100(53,8)</b> | 186(100)        |              |
| <b>Total</b> | <b>90(9,8)</b>  | <b>66(7,2)</b>  | <b>486(52,8)</b> | <b>278(31,2)</b> | <b>921(100)</b> |              |

\*Le climat de la ville d'Abidjan est subdivisé en 4 saisons, dont : 2 saisons des pluies et 2 saisons sèches. GSS : Grande saison sèche (Décembre à Mars), GSP : Grande saison des pluies (Avril à Juillet), PSS : Petite saison sèche (Août à Septembre), PSP : Petite saison des pluies (Octobre à Novembre).

\*\*Test de K<sub>2</sub> pour la comparaison de plusieurs proportions

La distribution saisonnière a montré des nombres plus élevés des cas de grippe au cours de la grande saison des pluies (**445 cas**) et de la petite saison des pluies (**186 cas**).

Les proportions saisonnières de cas de grippe les plus élevées ont été observées respectivement :

- en 2007 pendant la grande saison des pluies (**17,5%**) ;
- en 2008 durant la petite saison sèche (**13,6%**) ;
- en 2009 dans la petite saison sèche (**71,4%**) ;
- en 2010 au cours de la petite saison des pluies (**53,8%**).

Cette différence de proportions saisonnières est statistiquement significative selon les années ( $p < 0,001$ ).



### 3.1.9. Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe A et B

Tableau XXVIII : Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe A et B, Abidjan, 2007-2010

| Saisons      | Virus grippaux   |                 | Total (%)         | <i>p</i> * |
|--------------|------------------|-----------------|-------------------|------------|
|              | A                | B               |                   |            |
|              | <i>n</i> (%)     | <i>n</i> (%)    |                   |            |
| GSS          | 120(18,1)        | 30(11,6)        | 150(14,1)         | 0,000      |
| GSP          | <b>354(53,4)</b> | <b>91(35,3)</b> | <b>445(49,6)</b>  |            |
| PSS          | 68(10,2)         | 72(27,9)        | 140(15,6)         |            |
| PSP          | 121(18,3)        | 65(25,2)        | <b>186(20,7)</b>  |            |
| <b>Total</b> | <b>663(100)</b>  | <b>258(100)</b> | <b>921(100,0)</b> |            |

\*Test de Kki2 pour la comparaison de plusieurs proportions

Les cas de grippe A (**354 cas**) et B (**91 cas**) ont été principalement rencontrés dans la grande saison des pluies. La proportion des cas de grippe B a été supérieure à celle des cas de grippe A pendant la petite saison sèche (**27,9%** contre **10,2%**) et la petite saison des pluies (**25,2%** contre **18,3%**). La différence de proportions saisonnières des cas de grippe A et B à Abidjan est statistiquement significative ( $p=0,000$ ).

### 3.1.10. Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe A

Tableau XXIX: Comparaison des proportions saisonnières des cas de grippe A, Abidjan, 2007-2010

| Saisons      | Sous types de grippe A |                  |                 |                 | Total(%)        | p            |
|--------------|------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------|
|              | H1N1                   | H3N2             | pH1N1           | NT              |                 |              |
|              | n(%)                   | n(%)             | n(%)            | n(%)            |                 |              |
| GSS          | 17(28,3)               | 11(6,2)          | <b>25(73,5)</b> | 67(17,1)        | 120(15,7)       | <b>0,000</b> |
| GSP          | 27(45,0)               | <b>134(75,7)</b> | 8(23,5)         | 185(47,2)       | 354(54,6)       |              |
| PSS          | <b>12(20,0)</b>        | 13(7,3)          | 0(0,0)          | 43(11,0)        | 68(10,7)        |              |
| PSP          | 4(6,7)                 | 19(10,8)         | 1(3,0)          | <b>97(24,7)</b> | 121(19,0)       |              |
| <b>Total</b> | <b>60(100)</b>         | <b>177(100)</b>  | <b>34(100)</b>  | <b>392(100)</b> | <b>663(100)</b> |              |

\*Test de Kki2 pour la comparaison de plusieurs proportions

Les cas de grippe pandémiques pH1N1 (73,5%) avaient les proportions les plus élevées au cours des grandes saisons sèches. Les cas de grippe H3N2 (75,7%) avaient la plus forte proportion dans les grandes saisons de pluies.

Les cas de grippe H1N1 (20%) avaient les proportions les plus élevées au cours des petites saisons sèches. Cependant, les cas de grippe A non sous typés (24,7%) ont été majoritairement rencontrés dans les petites saisons des pluies.

La différence de proportions saisonnières est statistiquement significative ( $p=0,000$ ).

### 3.2. EFFETS DES FACTEURS CLIMATOLOGIQUES SUR LA CIRCULATION TEMPORELLE DE LA GRIPPE A ABIDJAN

#### 3.2.1. Distribution temporelle des cas confirmés de grippe

Tableau XXX: Distribution annuelle des cas de grippe à Abidjan, 2007-2012,

| <b>Année</b>         | <b>N(%)</b>      |
|----------------------|------------------|
| 2007                 | 90 (9,8)         |
| 2008                 | 78 (8,5)         |
| 2009                 | 474 (51,5)       |
| 2010                 | 279 (30,2)       |
| <b>Total</b>         | <b>921 (100)</b> |
| <b>Année</b>         | <b>N(%)</b>      |
| 2011                 | 655 (73,8)       |
| 2012                 | 232 (26,2)       |
| <b>Total</b>         | <b>887 (100)</b> |
| <b>Total général</b> | <b>1808</b>      |

Au total 1808 cas confirmés de grippe ont été collectés de la base de données de l'Institut National d'Hygiène Publique pour cette partie de l'étude. Ces cas provenaient des 15 sites sentinelles de la ville d'Abidjan sur la période de 2007 à 2012.

Les 921 cas confirmés de grippe étaient repartis sur 208 semaines épidémiologiques de 2007 à 2010. Ces données ont servi à la comparaison des allures des séries liées aux cas de grippe et aux facteurs climatologiques.

Elles ont également servi à l'ajustement des processus ARIMA pour la modélisation de la circulation hebdomadaire des cas de grippe en fonction des facteurs climatologiques.

De 2011 à 2012, 887 cas confirmés de grippe repartis sur 104 semaines épidémiologiques de ont été enregistrés.

### 3.2.2. Type de relation entre la circulation temporelle de la grippe et les facteurs climatologiques

#### 3.2.2.1. Tendence hebdomadaire de la circulation temporelle de la grippe suivant les facteurs climatologiques

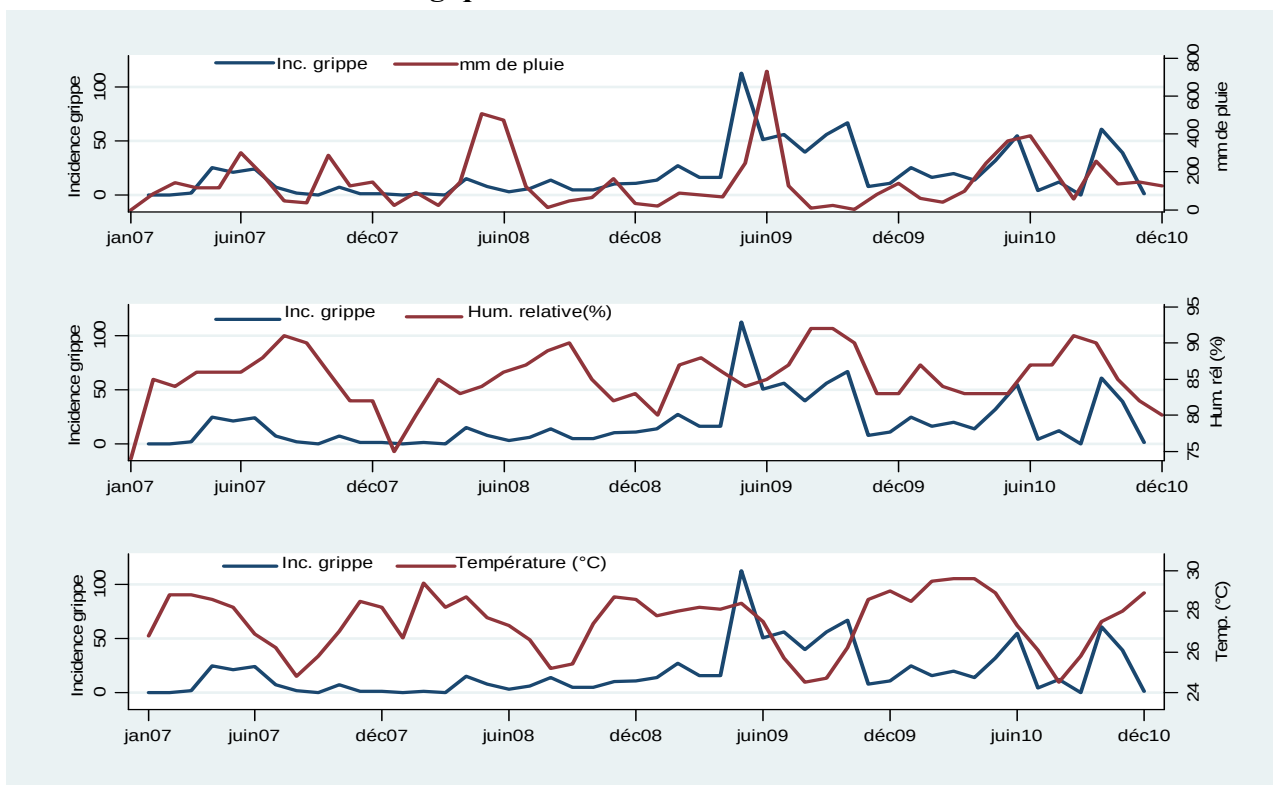


**Note :** **Fréq. Grippe :** incidence hebdomadaire des cas de grippe ; **Hum. rel.** Humidité relative moyenne hebdomadaire ; **Temp. :** Température ambiante moyenne hebdomadaire. **SE :** Semaine Epidémiologique. Ligne verticale verte : Choc structurel intervenu dans la dynamique de circulation des cas de grippe à la semaine 19 de l'an 2009.

*Figure 15 : Courbes de l'incidence hebdomadaire des cas de grippe et des facteurs climatologiques, Abidjan, 2007-2010. 1A : Incidence hebdomadaire des cas de grippe ; 1B : Pluviométrie hebdomadaire ; 1C : humidité relative moyenne hebdomadaire ; 1D : Température ambiante moyenne hebdomadaire.*

La forte activité grippale sur la période (2007-2010) a été à chaque fois soutenue par une augmentation de la pluviométrie et de l'humidité relative et d'une dépression de la température ambiante. Cependant l'activité grippale de la semaine 2010SE42 à 2010SE46, a coïncidé avec une augmentation de la température et une baisse de la pluviométrie et de l'humidité relative.

### 3.2.2.2. Tendance mensuelle de la circulation temporelle de la grippe suivant les facteurs climatologiques



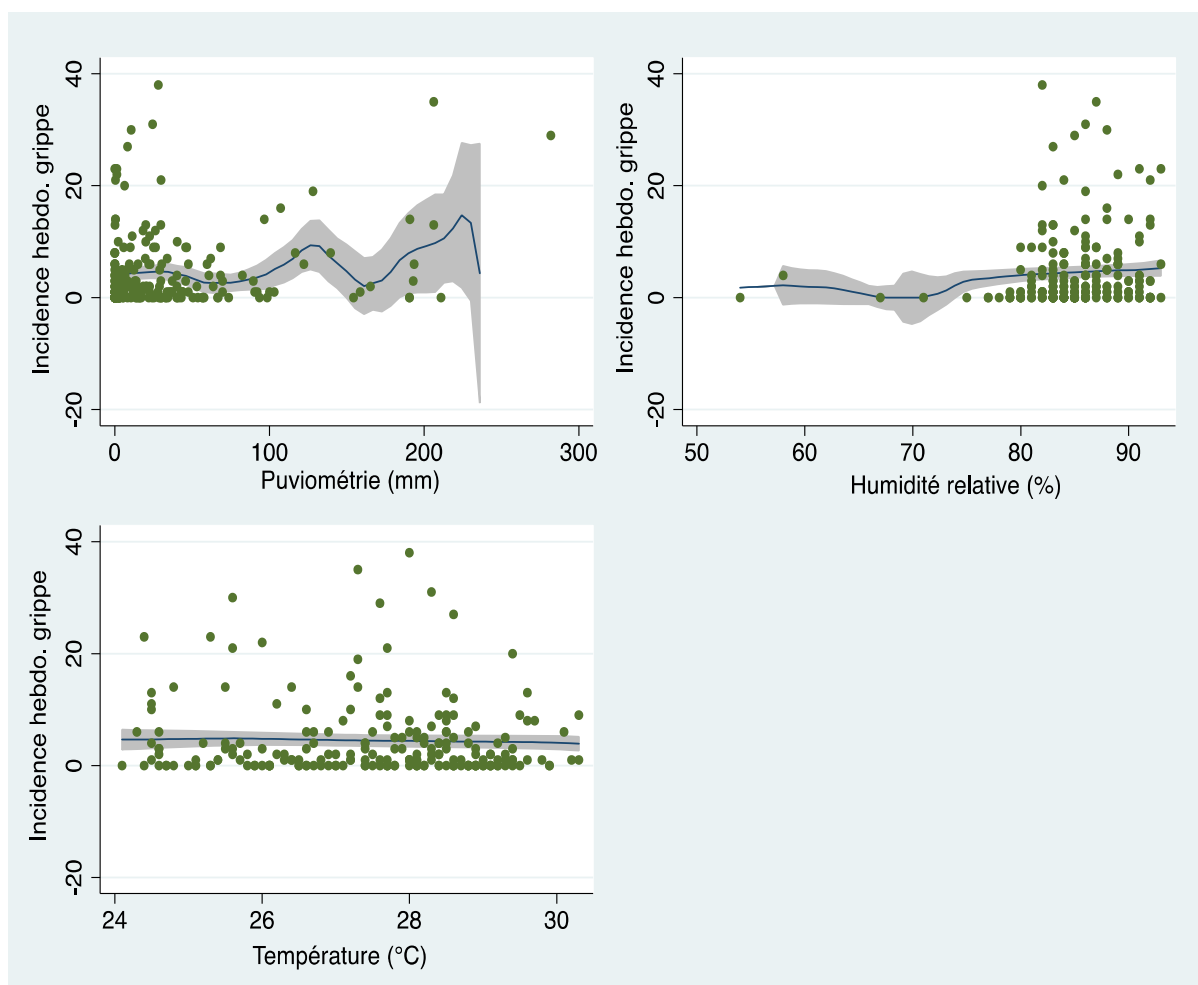
**Note :** *Inc. grippe*: Incidence mensuelle des cas de grippe ; *Hum. Rel.* Humidité relative moyenne mensuelle ; *Temp.*: Température ambiante moyenne mensuelle. *SE* : Semaine Epidémiologique.

*Figure 16 : Courbes évolutives mensuelles des cas de grippe et des facteurs climatologiques, Abidjan, 2007-2010.*

La courbe évolutive mensuelle des cas de grippe est superposable avec celle de la pluviométrie. Une circulation élevée des cas de grippe a été observée pendant les saisons de pluies : Avril-juin et octobre 2007, Avril et Août 2008, Avril-juin et septembre-octobre 2009 et Mai-Juin et Octobre-Novembre 2010. Les courbes mensuelles des cas de grippe et de l'humidité relative n'ont pas de tendances comparables. Par contre, de janvier 2009 à décembre 2010, la courbe évolutive des cas de grippe était superposable avec celle de l'humidité relative. Les courbes mensuelles des cas de grippe et de la température ont évolué en trois phases :

De janvier 2007 à décembre 2008, les courbes évolutives n'avaient pas de tendances comparables. De janvier 2009 à décembre 2009, les deux courbes ont connu deux pics dont un en mai et un autre en octobre. D'avril 2010 à décembre 2010, les deux courbes évolutives ont coïncidés en juin 2010 et en octobre 2010.

### 3.2.2.3. Nuage de points de l'incidence des cas de grippe et des facteurs climatologiques



**Note :** Bande grise constitue l'intervalle de confiance de 95%, la courbe bleue est issue de la regression polynomiale locale pondérée de l'incidence hebdomadaire des cas de grippe sur les facteurs climatologiques.

*Figure 17 : Nuage de points entre les cas hebdomadaires de grippe et les facteurs climatologiques, Abidjan, 2007-2010.*

L'augmentation de la pluviométrie s'observe avec une variation de l'activité grippale. L'humidité relative autour de 70% entraîne une plus faible activité grippale. Par contre en dessous et au dessus de cette valeur, l'activité grippale augmente. L'évolution de la température est stagnante avec l'activité grippale.

### 3.2.2.5. Test de corrélation et de régression entre l'incidence des cas de grippe et les facteurs climatologiques

Tableau XXXI : Corrélation entre le nombre de cas hebdomadaires de grippe et les paramètres climatologiques, Abidjan, 2007-2010

| Paramètres climatologiques | Nombre de cas hebdomadaire de grippe (n) | Coefficient de corrélation Pearson (r) | P     |
|----------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| Pluie (mm)                 | 921                                      | 0,187                                  | 0,007 |
| Humidité relative (%)      |                                          | 0,141                                  | 0,040 |
| Température au sol (°C)    |                                          | -0,068                                 | 0,498 |

La relation entre l'incidence hebdomadaire des cas de grippe et les paramètres climatologiques est mesurée par le coefficient de corrélation de Pearson. Cette relation est statistiquement significative avec la pluviométrie ( $p=0,007$ ) et avec l'humidité relative ( $p=0,040$ ) dans le sens positif.

Mais la force de l'association est faible pour ces deux paramètres. Concernant la température ambiante, la relation n'est pas statistiquement significative ( $p=0,498$ ).

Tableau XXXII : Régression linéaire multiple entre le nombre de cas hebdomadaires de grippe et les paramètres climatologiques, 2007-2010, Abidjan

| Paramètres climatologiques | Nombre de cas hebdomadaire de grippe (n) | R <sup>2</sup> * | $\beta^{\#}$ | p            | IC95%            |
|----------------------------|------------------------------------------|------------------|--------------|--------------|------------------|
| Pluie (mm)                 | 921                                      | 0,038            | 0,025        | <b>0,008</b> | 0,006 – 0,043    |
| Humidité relative (%)      |                                          |                  | 0,173        | 0,108        | -0,038 – 0,385   |
| Température au sol (°C)    |                                          |                  | -0,092       | 0,786        | -0,766 – 0,580   |
| Constante de régression    |                                          |                  | -8,633       | 0,584        | -39,642 – 22,375 |

\* R carré ajusté de la régression linéaire multiple ; #Coefficients de régression linéaire multiple. IC : Intervalle de Confiance

Le modèle de régression linéaire multiple avec l'introduction des trois variables indépendantes (la pluviométrie, l'humidité relative et la température au sol) explique 3,8 % ( $p=0,011$ ) de la variation du nombre de cas hebdomadaires de virus grippaux.

L'effet de la pluie sur la survenue des cas hebdomadaires de grippe est statistiquement significatif ( $\beta=0,025$  ;  $p=0,008$ ) ajusté sur l'humidité relative et la température ambiante. Quant à ces deux dernières variables indépendantes (humidité relative et température ambiante), leurs effets respectifs ajustés sur le nombre de cas hebdomadaire de grippe ne sont pas statistiquement significatifs.



### 3.2.3. Modélisation de la circulation temporelle des cas de grippe à l'aide des paramètres climatologiques

#### 3.2.3.1. Test de stationnarité des différentes séries temporelles étudiées

Tableau XXXIII : Résumé du test de Dickey-Fuller Augmenté pour les différentes séries temporelles étudiées, 2007-2010, Abidjan

| Test statistique de Dickey-Fuller Augmenté | t-Statistique | <i>p</i> |
|--------------------------------------------|---------------|----------|
| Incidence hebdomadaire des cas de grippe   | -5,349134     | 0,000    |
| Pluviométrie hebdomadaire                  | -10,36363     | 0,000    |
| Humidité relative hebdomadaire moyenne     | -4,24346      | 0,000    |
| Température au sol hebdomadaire moyenne    | -3,748605     | 0,004    |

Absence de racine unitaire ( $p < 0,05$ ) dans toutes les séries étudiées. Nous concluons que les séries :

- *L'incidence hebdomadaire des cas de grippe ;*
- *La quantité de pluies hebdomadaire ;*
- *L'humidité relative moyenne hebdomadaire ;*
- *La température ambiante moyenne hebdomadaire*

sont respectivement stationnaires.

### 3.2.3.2. Correlogramme de la série temporelle principale

Tableau XXXIV: Correlogramme de la série temporelle principale ‘*incidence hebdomadaire des cas de grippe*’, Abidjan, 2007-2010

| Ordre | ACF   | PACF   | Q-Stat. | <i>p</i> |
|-------|-------|--------|---------|----------|
| 1     | 0,545 | 0,545  | 62,760  | 0,000    |
| 2     | 0,460 | 0,232  | 107,70  | 0,000    |
| 3     | 0,312 | -0,012 | 128,38  | 0,000    |
| 4     | 0,243 | 0,014  | 141,03  | 0,000    |
| 5     | 0,227 | 0,078  | 152,07  | 0,000    |

Pour le modèle ARIMA, nous avons l’ordre de l’autocorrélation qui est de 5 et celui de l’autocorrélation partielle qui est de 2.

Donc, on aura un processus *ARIMA* ( $p,d,q$ ) avec :

- $p = \{1-2\}$ ,
- $q = \{1-5\}$
- $d = \{0\}$ , ce qui traduit que la série principale ‘*incidence hebdomadaire des cas de grippe*’ ne subira pas de différenciation.

## 3.2.3.3. Modèles de la circulation temporelle de la grippe

Tableau XXXV: Différents modèles Arima de l'incidence hebdomadaire des cas de grippe à Abidjan, 2007-2010

| Modèles             | Critères de performance |                 | AR(p)                 | MA(p)                 | Choc(p)               | Test Portmanteau<br>des résidus 'bruit blanc' |
|---------------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
|                     | AIC                     | BIC             | Coef.                 | Coef.                 | Coef.                 | Q(p)                                          |
| Arima(0,0,0)        | 1365,513                | 1372,188        | -                     | -                     | 7,918(0,000)          | 112,87(0,000)                                 |
| Arima(0,0,1)        | 1330,292                | 1340,304        | -                     | 0,339 (0,000)         | 8,02 (0,000)          | 42,63 (0,000)                                 |
| <b>Arima(0,0,2)</b> | <b>1305,828</b>         | <b>1319,178</b> | -                     | <b>0,359 (0,000)</b>  | <b>8,251 (0,000)</b>  | <b>12,92 (0,227)</b>                          |
| <b>Arima(0,0,3)</b> | <b>1303,898</b>         | <b>1320,586</b> | -                     | <b>0,127 (0,017)</b>  | <b>8,382 (0,000)</b>  | <b>8,25 (0,604)</b>                           |
| Arima(0,0,4)        | 1305,261                | 1325,286        | -                     | 0,051 (0,337)         | 8,450 (0,000)         | 8,41 (0,588)                                  |
| <b>Arima(0,0,5)</b> | <b>1301,275</b>         | <b>1324,638</b> | -                     | <b>0,189 (0,001)</b>  | <b>8,635 (0,000)</b>  | <b>3,71 (0,959)</b>                           |
| <b>Arima(1,0,0)</b> | <b>1306,692</b>         | <b>1316,705</b> | <b>0,506 (0,000)</b>  | -                     | <b>8,440 (0,000)</b>  | <b>16,07 (0,097)</b>                          |
| <b>Arima(1,0,1)</b> | <b>1298,622</b>         | <b>1311,972</b> | <b>0,786 (0,000)</b>  | <b>-0,374 (0,000)</b> | <b>9,326 (0,000)</b>  | <b>2,377 (0,667)</b>                          |
| Arima(1,0,2)        | 1299,522                | 1316,209        | 0,695 (0,000)         | 0,097 (0,140)         | 9,043 (0,000)         | 6,028 (0,813)                                 |
| <b>Arima(1,0,3)</b> | <b>1296,892</b>         | <b>1316,917</b> | <b>0,989 (0,000)</b>  | <b>-0,242 (0,000)</b> | <b>16,602 (0,000)</b> | <b>6,626 (0,760)</b>                          |
| Arima(1,0,4)        | 1298,321                | 1321,683        | 0,990 (0,000)         | -0,048 (0,404)        | 16,195 (0,000)        | 5,620 (0,846)                                 |
| Arima(1,0,5)        | 1301,413                | 1328,113        | 0,348 (0,276)         | 0,174 (0,022)         | 8,971 (0,000)         | 1,894 (0,997)                                 |
| <b>Arima(2,0,0)</b> | <b>1296,889</b>         | <b>1310,24</b>  | <b>0,238 (0,000)</b>  | -                     | <b>9,135 (0,000)</b>  | <b>5,502 (0,855)</b>                          |
| Arima(2,0,1)        | 1298,844                | 1315,532        | 0,269 (0,022)         | 0,064 (0,765)         | 9,088 (0,000)         | 5,431 (0,861)                                 |
| Arima(2,0,2)        | 1300,836                | 1320,862        | 0,293 (0,420)         | -0,018 (0,928)        | 9,117 (0,000)         | 5,436 (0,860)                                 |
| Arima(2,0,3)        | 1298,273                | 1321,636        | -0,232 (0,345)        | -0,203 (0,000)        | 16,199 (0,000)        | 5,575 (0,849)                                 |
| Arima(2,0,4)        | 1300,228                | 1326,928        | 0,372 (0,687)         | -0,138 (0,504)        | 16,020 (0,000)        | 5,514 (0,854)                                 |
| <b>Arima(2,0,5)</b> | <b>1302,240</b>         | <b>1332,278</b> | <b>-0,526 (0,004)</b> | <b>0,156 (0,035)</b>  | <b>8,837 (0,000)</b>  | <b>1,851 (0,997)</b>                          |

**Arima** : Modèle Autorégressif à moyenne mobile intégrée; **AR** : Coefficient Autorégressif; **MA** : Coefficient de la moyenne mobile; **Choc** : Coefficient du changement structurel intervenu dans la série de la variable dépendante; **AIC** : Critère d'Information d'Akaike; **BIC** : Critère d'Information Bayesian; **Q** : coefficient du test de Portmanteau pour la corrélation des résidus; **p** : p-value; Changement structurel : accroissement soudain de l'incidence hebdomadaire des cas de grippe à partir de la semaine 19 de 2009 suite à la survenue de la grippe pandémique 2009, l'installation de nouveaux sites sentinelles et l'acquisition de nouvelle technique de diagnostic au laboratoire national de référence grippe (National Influenza center : NIC, Institut Pasteur).

Huit (8) modèles ARIMA ont été acceptés : *arima(0,0,2)*, *arima(0,0,3)*, *arima(0,0,5)*, *arima(1,0,0)*, *arima(1,0,1)*, *arima(1,0,3)*, *arima(2,0,0)*, *arima(2,0,5)*. Parmi ces modèles, celui qui a le critère d'information d'Akaike (*AIC*) (1296,889) le plus faible et le critère d'information Bayesian le plus faible (*BIC*) (1310,24) est le modèle *arima (2,0,0)*.

Le processus *arima (2,0,0)* est ainsi défini comme le modèle de référence pour davantage de comparaisons des performances. Ce modèle *arima (2,0,0)* inclue le nombre de de cas de grippe pour les semaines 1 et 2 antérieures.

### 3.2.3.4. Modélisation multivariée de la circulation temporelle de la grippe

#### 3.2.3.4.1. Test de corrélation croisée

Tableau XXXVI : Corrélation croisée entre les paramètres climatologiques et l'incidence des cas hebdomadaires des cas de grippe, 2007-2010, Abidjan

| Paramètres climatologiques | Retard (semaine épidémiologique : SE) |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
|----------------------------|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
|                            | SE <sub>0</sub>                       | SE <sub>-1</sub> | SE <sub>-2</sub> | SE <sub>-3</sub> | SE <sub>-4</sub> | SE <sub>-5</sub> | SE <sub>-6</sub> | SE <sub>-7</sub> | SE <sub>-8</sub> | SE <sub>-9</sub> | SE <sub>-10</sub> |
| Pluviométrie               | <b>0,187*</b>                         | 0,067            | 0,040            | 0,104            | 0,034            | <b>0,175*</b>    | -0,007           | -0,004           | -0,069           | -0,079           | -0,006            |
| Humidité relative          | <b>0,141*</b>                         | <b>0,130*</b>    | <b>0,144*</b>    | 0,120            | <b>0,139*</b>    | <b>0,157*</b>    | 0,123            | <b>0,176*</b>    | <b>0,146*</b>    | <b>0,155*</b>    | <b>0,158*</b>     |
| Température ambiante       | -0,068                                | -0,025           | -0,025           | -0,03            | -0,002           | -0,035           | 0,007            | 0,004            | -0,012           | 0,019            | 0,012             |

\*corrélation significative au seuil de 5%.

Une corrélation croisée significative a été observée entre l'incidence des cas hebdomadaires de grippe et la pluviométrie aux semaines SE<sub>0</sub>(0,187) et SE<sub>-5</sub>(0,175) et avec l'humidité relative aux semaines SE<sub>0</sub>(0,140), SE<sub>-1</sub>(0,130), SE<sub>-2</sub>(0,144), SE<sub>-4</sub>(0,139), SE<sub>-5</sub>(0,157), SE<sub>-7</sub>(0,176), SE<sub>-8</sub>(0,146), SE<sub>-9</sub>(0,155) et SE<sub>-10</sub>(0,158).

Cependant, aucune corrélation croisée n'a été détectée entre la variable dépendante et la température ambiante aux différentes semaines.

### 3.2.3.4.2. Modélisation multivariée de la circulation temporelle de la grippe à l'aide des paramètres climatologiques

Tableau XXXVII : Différents modèles multivariés avec les variables explicatives (pluviométrie et humidité relative), Abidjan, 2007-2010

| Modèles                | Critères de performance |                 | AR(p)               | MA(p)               | Choc(p)             | Pluviométrie        |                      | Test Portmanteau<br>des résidus 'bruit blanc' |
|------------------------|-------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------------------------|
|                        | AIC                     | BIC             | Coef.               | Coef.               |                     | SE <sub>0</sub> (p) | SE <sub>-5</sub> (p) | Q(p)                                          |
| Arimax(0,0,0)RF        | 1323,83                 | 1337,083        | -                   | -                   | 6,21(0,000)         | 0,021(0,000)        | 0,021(0,000)         | 104,31(0,000)                                 |
| Arimax(0,0,1)RF        | 1285,923                | 1302,489        | -                   | 0,365(0,000)        | 6,132(0,000)        | 0,0196(0,000)       | 0,0272(0,000)        | 39,87(0,000)                                  |
| <b>Arimax(0,0,2)RF</b> | <b>1265,918</b>         | <b>1285,797</b> | -                   | <b>0,332(0,000)</b> | <b>6,467(0,000)</b> | <b>0,02(0,000)</b>  | <b>0,023(0,000)</b>  | <b>13,08(0,219)</b>                           |
| <b>Arimax(0,0,3)RF</b> | <b>1263,395</b>         | <b>1286,588</b> | -                   | <b>0,137(0,016)</b> | <b>6,542(0,000)</b> | <b>0,021(0,000)</b> | <b>0,023(0,000)</b>  | <b>8,246(0,604)</b>                           |
| Arimax(0,0,4)RF        | 1264,402                | 1290,907        | -                   | 0,066(0,195)        | 6,646(0,000)        | 0,019(0,001)        | 0,024(0,000)         | 7,841(0,644)                                  |
| <b>Arimax(0,0,5)RF</b> | <b>1262,593</b>         | <b>1292,412</b> | -                   | <b>0,149(0,016)</b> | <b>6,905(0,000)</b> | <b>0,018(0,004)</b> | <b>0,025(0,000)</b>  | <b>4,359(0,929)</b>                           |
| <b>Arimax(1,0,0)RF</b> | <b>1263,068</b>         | <b>1279,634</b> | <b>0,521(0,000)</b> | -                   | <b>6,572(0,000)</b> | <b>0,018(0,001)</b> | <b>0,028(0,000)</b>  | <b>15,21(0,124)</b>                           |
| <b>Arimax(1,0,1)RF</b> | <b>1258,968</b>         | <b>1278,847</b> | <b>0,736(0,000)</b> | <b>-0,29(0,002)</b> | <b>7,289(0,000)</b> | <b>0,016(0,007)</b> | <b>0,027(0,000)</b>  | <b>7,786(0,649)</b>                           |
| Arimax(1,0,2)RF        | 1259,773                | 1282,965        | 0,642(0,000)        | 0,103(0,149)        | 7,107(0,000)        | 0,017(0,003)        | 0,026(0,000)         | 5,847(0,827)                                  |
| Arimax(1,0,3)RF        | 1261,624                | 1288,129        | 0,69(0,000)         | -0,042(0,667)       | 7,182(0,000)        | 0,017(0,005)        | 0,025(0,000)         | 5,622(0,845)                                  |
| Arimax(1,0,4)RF        | 1262,585                | 1292,404        | 0,988(0,000)        | -0,079(0,279)       | 12,706(0,000)       | 0,017(0,025)        | 0,022(0,000)         | 8,130(0,616)                                  |
| Arimax(1,0,5)RF        | 1263,688                | 1296,82         | 0,297(0,519)        | 0,135(0,144)        | 7,154(0,000)        | 0,017(0,007)        | 0,025(0,000)         | 3,784(0,956)                                  |
| <b>Arimax(2,0,0)RF</b> | <b>1257,765</b>         | <b>1277,644</b> | <b>0,192(0,001)</b> | -                   | <b>7,258(0,000)</b> | <b>0,017(0,005)</b> | <b>0,026(0,000)</b>  | <b>5,894(0,824)</b>                           |
| Arimax(2,0,1)RF        | 1259,68                 | 1282,872        | 0,243(0,097)        | 0,099(0,701)        | 7,205(0,000)        | 0,017(0,004)        | 0,025(0,000)         | 5,77(0,834)                                   |
| Arimax(2,0,2)RF        | 1261,645                | 1288,151        | 0,171(0,739)        | 0,04(0,863)         | 7,157(0,000)        | 0,017(0,007)        | 0,025(0,000)         | 5,668(0,842)                                  |
| Arimax(2,0,3)RF        | 1263,614                | 1293,433        | 0,064(0,959)        | -0,032(0,894)       | 7,183(0,000)        | 0,017(0,007)        | 0,025(0,000)         | 5,618(0,846)                                  |
| Arimax(2,0,4)RF        | 1263,63                 | 1296,762        | -0,562(0,199)       | 0,028(0,83)         | 14,246(0,000)       | 0,015(0,042)        | 0,024(0,000)         | 6,953(0,729)                                  |
| Arimax(2,0,5)RF        | 1265,144                | 1301,589        | -0,256(0,477)       | 0,15(0,078)         | 7,105(0,000)        | 0,017(0,006)        | 0,025(0,000)         | 3,442(0,969)                                  |

*Arimax* : Modèle Autorégressif à moyenne mobile intégrée avec ajout de variables explicatives, *RF* : pluviométrie ; *SE<sub>0</sub>* : semaine zéro ou pluviométrie de la semaine *t* ; *SE<sub>-5</sub>* : cinquième semaine précédente ou pluviométrie de la semaine *t-5*.

Les modèles ARIMAX multivariés avec l'introduction de la pluviométrie et de l'humidité relative aux différentes semaines (antérieures) corrélées ont permis d'accepter 6 modèles. **arimax(0,0,2)rf**, **arimax(0,0,3)rf**, **arimax(0,0,5)rf**, **arimax(1,0,0)rf**, **arimax(1,0,1)rf**, **arimax(2,0,0)rf**.

Ces modèles ont la particularité d'avoir comme seule variable explicative la pluviométrie. Lorsque l'humidité relative est introduite comme unique variable explicative ou comme seconde co-variable avec la pluviométrie, leurs coefficients estimés sont statistiquement non significatifs et/ou les résidus sont fortement autocorrélés.

Le processus **arimax (0,0,2)rf** est le meilleur modèle multivarié avec un AIC (1257,765) et un BIC plus faibles (1277,644). Ce modèle inclut le nombre de cas hebdomadaires de grippe des semaines 1 et 2 antérieures et de la pluviométrie de la semaine en cours et de la 5<sup>ème</sup> semaine antérieure.

Comparativement au modèle univarié de référence (arimax (0,0,2)), l'**arimax(0,0,2)rf** a vu ses performances augmentées de plus de 3% pour le AIC, de 2,5% pour le BIC lorsqu'il est devenu un modèle multivarié de référence avec introduction de la pluviométrie.

Ainsi, le processus **arimax(0,0,2)rf** a été également retenu comme modèle multivarié de référence pour expliquer et prédire l'incidence hebdomadaire des cas de grippe à Abidjan.

### 3.2.3.4.3. Prédiction de la circulation temporelle de la grippe à l'aide de la pluviométrie

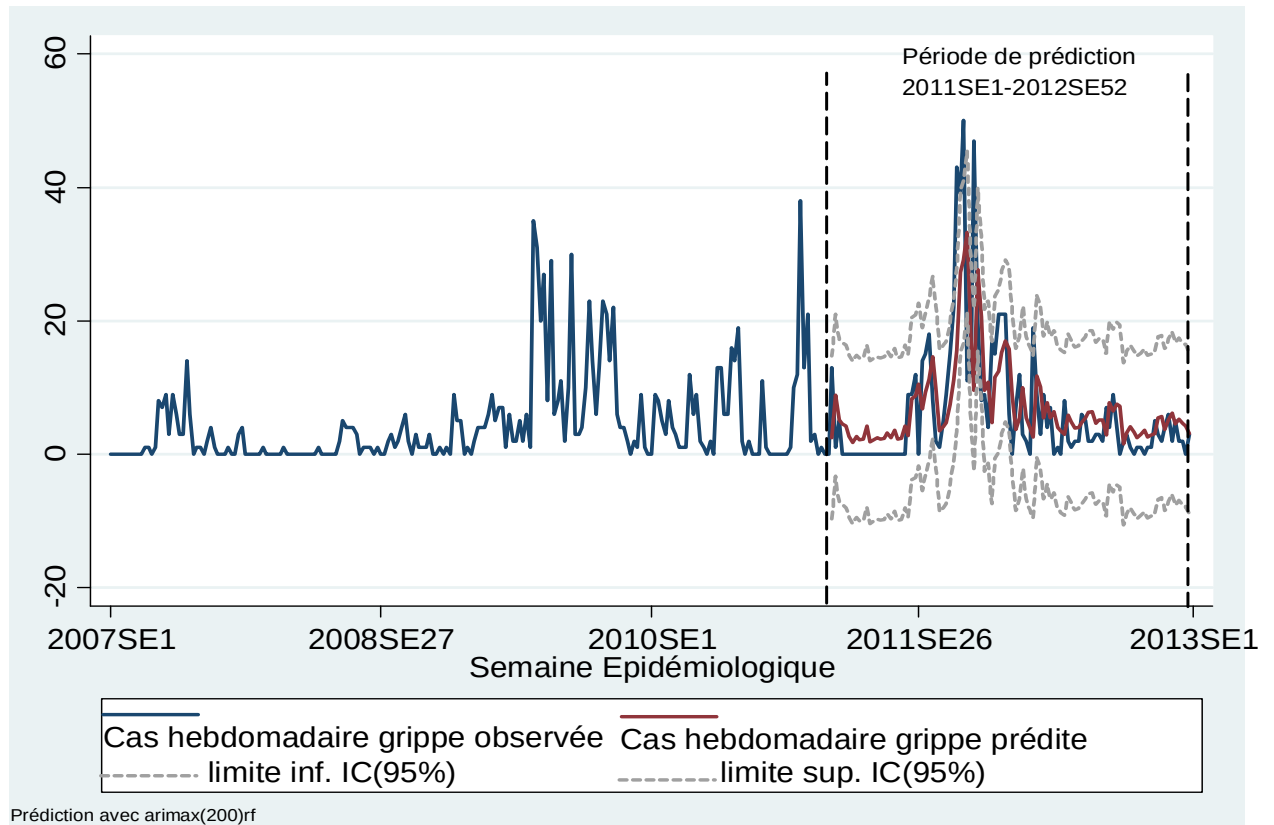


Figure 18 A: Courbe prédictive des cas hebdomadaires de grippe incluant ses valeurs passées et la pluviométrie comme covariable selon le modèle  $arimax(2,0,0)_{rf}$ , Abidjan, 2007-2012



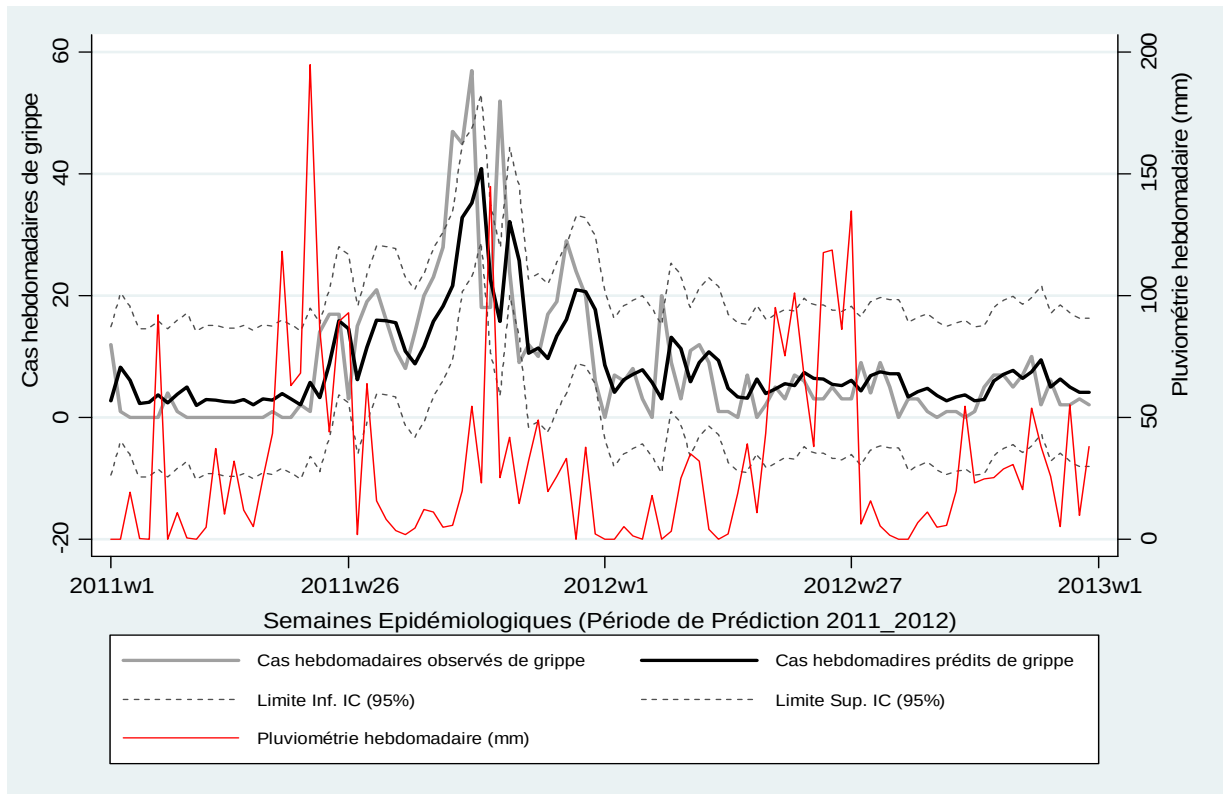


Figure 18 B : Courbe prédictive des cas hebdomadaires de grippe incluant ses valeurs passées et la pluviométrie comme covariable selon le modèle  $arimax(2,0,0)rf$ , Abidjan, 2011-2012

La prédiction de l'incidence hebdomadaire des cas de grippe sur la période de 2011SE1 à 2012SE52 en tenant compte des cas de grippe des semaines antérieures et de la pluviométrie a permis de conclure que le meilleur modèle de prédiction était le processus  $arimax(2,0,0)rf$  (Tableau XXXVII).

En effet, le modèle  $arima(2,0,0)$  avait le critère  $AIC$  (2023,904) et le critère  $BIC$  (2038,876) plus élevés par rapport au modèle  $arimax(2,0,0)rf$  qui lui avait un  $AIC = 1992,797$  et un  $BIC = 2015,158$  plus faibles.

Dans un intervalle de confiance de niveau 95%, les valeurs prédites et observées des cas hebdomadaires de grippe sur la période étaient superposables. Les valeurs observées sont dans l'intervalle de confiance des valeurs prédites dans 97 des 104 semaines.

## **IV. DISCUSSION**

---

#### **4.1.DYNAMIQUE DE LA CIRCULATION TEMPORELLE DE LA GRIPPE A ABIDJAN**

Dans notre travail, les résultats de la surveillance sentinelle de 2007 à 2010 à Abidjan, ont révélé que, l'activité grippale culminait essentiellement dans la période d'avril à juillet. Cette période correspond à la grande saison pluvieuse qui arrose la ville d'Abidjan située au sud de la Côte d'Ivoire [Eldin, 1971]. Les résultats de la surveillance obtenus au Ghana sont similaires aux nôtres où l'activité grippale est apparue légèrement plus élevée de mai à Juillet pendant la saison des pluies [Bonney, 2012]. D'autres travaux réalisés dans la zone tropicale notamment au Sénégal, au Nicaragua et en Myanmar rapportent que les plus fortes proportions de cas de grippe circulant sont corrélées aux mois à fortes précipitations de juillet à septembre [Dapat, 2009; Gordon, 2009; Niang, 2012].

Cependant, nos résultats indiquent que la circulation des cas de grippe a connu également un pic relativement moins élevé au cours de la petite saison des pluies. Cette circulation grippale est moins importante que celle observée dans la grande saison pluvieuse.

Des études précédentes à Hong-Kong situé sous les tropiques ont montré deux pics épidémiques observés chaque année, dont un en hiver-printemps et un autre en été [Chan, 2009]. A cet effet Moura a expliqué que dans ces régions tropicales, la grippe peut présenter des épidémies régulières, parfois avec un ou deux pics liés à la saison des pluies, ou sans activité épidémique importante dans le reste de l'année [Moura, 2010].

Concernant les deux grippe A et B, ils ont circulé concomitamment, mais il y a une prédominance du type A sur le type B pendant toutes les quatre saisons sauf au cours de la petite saison sèche. En plus, il a été observé une activité saisonnière de la grippe A particulièrement prépondérante dans la grande saison des pluies et à un degré moindre dans la petite saison des pluies.

Cette dynamique de transmission des cas de grippe A et B observée dans cette étude est similaire à celle discutée dans plusieurs autres travaux. En effet, que ce soit en Afrique, ou au niveau mondial la grippe A et la grippe B co-circulent, mais l'activité du premier surpasse celle du second [Finkelman, 2007; Kadjo, 2012; Niang, 2012; Radin, 2012]. Par exemple à Hong-Kong, le pic épidémique de l'hiver-printemps était dû aux cas de grippe A tandis que le pic, en été, était quelques fois lié au type B [Chan et al., 2009].

Parmi les cas de grippe A circulant au cours de la période de l'étude, seul le type pandémique H1N1 apparu en Juin 2009 à Abidjan a connu une circulation différente des autres. En effet, cette grippe a été majoritairement isolée en Mars 2010 dans la grande saison sèche. Ceci traduit l'effet de remplacement des autres grippes A préexistantes avant l'apparition de ce nouveau sous type. Au Nigéria par exemple, la grippe pH1N1 a remplacé le sous type H3N2 comme sous type circulant dominant en novembre 2009 [Dalhatu et al., 2012].

Cette tendance, vraisemblablement, saisonnière des différents types et sous types de cas de grippe à Abidjan, devrait conduire les autorités sanitaires à promouvoir des mesures de protection de la population et de lutte contre cette maladie à l'approche des saisons des pluies. Ces actions peuvent être mises en œuvre à travers notamment la vaccination des sujets à risque, les campagnes de sensibilisation et d'éducation sur l'hygiène respiratoire et de la toux et sur le lavage des mains. Aussi devrait-il avoir un renforcement de la surveillance épidémiologique de la grippe au cours de ces saisons pluvieuses en vue de la détection des foyers épidémiques. Mais ce dernier aspect ne pourrait être applicable dans toutes les régions de la zone tropicale humide, particulièrement en Afrique où il constitue un problème réel. Car, rares sont les pays où des systèmes de surveillance de la grippe sont établis et qui peuvent diagnostiquer la grippe. En effet 18 pays sur les 46 de la région africaine de l'OMS (AFRO), abritaient des centres nationaux de la grippe et 10 étaient capables d'effectuer le diagnostic par PCR pour la grippe en 2010 [Schoub, 2010].

**Conclusion partielle :** la circulation temporelle des cas de grippe à Abidjan suit la dynamique saisonnière climatologique. Cette circulation présente deux pics dont le premier, plus élevé, pendant la grande saison des pluies et le second, plus faible, pendant la petite saison des pluies. Toutefois, la grippe A prédomine pendant les deux saisons de forte activité grippale.

## 4.2.EFFETS DES FACTEURS CLIMATOLOGIQUES SUR LA CIRCULATION TEMPORELLE DE LA GRIPPE A ABIDJAN

### 4.2.1. Corrélation entre les facteurs climatologiques et la circulation temporelle de la grippe dans la ville d'Abidjan.

Notre étude a montré que la relation entre la pluviométrie, l'humidité relative et la circulation des cas hebdomadaires de grippe à Abidjan est bien réelle. L'accroissement du nombre de cas de grippe dans la population suite à l'augmentation de ces deux facteurs climatologiques a été démontré dans nos travaux ainsi que dans bien d'autres pays comme le Sénégal [Dosseh, 2000], le Honduras [Schlaudecker, 2012] et sous les tropiques [Murray, 2012; Tamerius, 2013].

Mais dans notre travail, seule la pluviométrie a été reconnue avoir une corrélation relativement élevée avec la circulation temporelle de la grippe. En effet, il a été montré qu'à Abidjan, les fortes précipitations coïncident avec les pics épidémiques de grippe et que la pluviométrie est significativement associée aux incidences élevées de cas hebdomadaires de grippe. Des études descriptives précédentes ont mis en évidence ce phénomène dans plusieurs autres pays sous les tropiques proches de l'équateur [Murray, 2012; Niang, 2012; Schlaudecker, 2012; Tamerius, 2013]. En effet au niveau mondial, les précipitations sont de faibles prédictors de pics de grippe, mais elles sont bonnes pour les pics de grippe dans les régions entre l'équateur et la latitude 12,5° Nord/Sud, en particulier pour les pics primaires de grippe. Dans ces basses latitudes où la température ne diminue pas en dessous du seuil de 18-21°C, les précipitations sont un facteur climatologique de la synchronisation de l'activité saisonnière de la grippe, avec des pics survenant généralement dans les mois où le total des précipitations moyennes est maximal et supérieur à 150 mm par mois [Tamerius, 2013].

Néanmoins, il n'existe aucune explication claire et définitive du mécanisme des précipitations conduisant la saisonnalité de la grippe. Aucune étude n'a investigué la relation biologique entre la pluie et la transmission des virus grippaux [Chong et al., 2015].

Un mécanisme plausible est que les précipitations pourraient affecter les comportements sociaux humains. Selon certains auteurs, les précipitations conduisent les populations à passer plus de temps, regroupées dans des lieux (habitation, bureau, école...). La promiscuité ainsi engendrée, augmente l'exposition à d'autres personnes malades. Cette exposition augmente le risque d'infections respiratoires aiguës [Murray, 2012]. Cela suggère que les précipitations peuvent permettre une exposition croissante dans des conditions de promiscuité renforçant

ainsi la transmission directe ou la transmission par des vecteurs passifs [Cartwright, 1991; David-West, 1974; Tamerius, 2013].

Des résultats d'autres recherches affirment que la circulation des cas de grippe est contrôlée par l'effet direct de certaines composantes de la radiation solaire [Bridges, 2003; Shaman, 2009]. Selon ce mécanisme, l'ensoleillement diminue fortement en saison des pluies et les rayons ultraviolets du soleil sont rares ce qui diminue considérablement la production de vitamine D dans l'organisme. La carence en vitamine D prédispose les enfants à des infections respiratoires. En effet les radiations solaires déclenchent la production saisonnière de la vitamine D dans la peau et sa déficience est commune à tous les hommes en période de froid [Cannell, 2006, 2008; Nelson, 2007]. La forme active de la vitamine D, le 1-25-dihydroxy-vitamine D, stimule considérablement l'expression de puissants antimicrobiens peptidiques, qui existent dans les neutrophiles, les monocytes, les cellules tueuses naturelles et dans les cellules épithéliales tapissant le tractus respiratoire où ils jouent un rôle majeur dans la protection contre l'infection pulmonaire [Cannell, 2006].

Pour l'humidité relative, nos résultats indiquent que son accroissement avec celui des cas hebdomadaires de grippe sont corrolés dans le sens positif ( $p=0,04$ ). Cependant, cette association n'est pas linéaire ( $p=0,108$ ). Ce resultat est corroboré avec ceux de certaines études expérimentales qui ont montré une relation en 'U' entre l'humidité relative et la survivance du virus de la grippe. En d'autres termes, la transmission des cas de grippe est élevée lorsque l'humidité relative est faible ou très élevée [Schaffer et al., 1976; Shechmeister, 1950; Yang et al., 2012]. Cependant dans notre étude, il apparaît que l'humidité relative n'est pas un facteur important liée à la survenue des cas de grippe en tenant compte de l'action des autres paramètres climatologiques c'est-à-dire de la pluviométrie et de la température ambiante. Mais, elle reste fortement associée à l'incidence de la grippe tant en zone tempérée [du Prel, 2009; Shaman, 2009; Tang, 2010] que dans certaines parties de la zone tropicale [Dosseh, 2000; Chan, 2009]. En effet, le faible niveau d'humidité, augmente l'évaporation et peut causer la métamorphose des larges particules en des gouttelettes infectieuses qui peuvent être dispersées en des endroits distants [Cannell, 2008].

Le troisième facteur climatologique étudié, la température ambiante, n'a aucun effet sur la circulation des cas hebdomadaires de grippe dans notre étude. Par exemple, en Amérique

Centrale en Honduras, Costa Rica, et Nicaragua, la température ambiante n'était pas associée à la transmission de la grippe [Soebiyanto et al., 2015].

Mais bien de travaux ont montré son action sur l'incidence de la grippe [Lowen, 2008; Chan, 2009; Tamerius, 2013] en région tempérée et dans certaines parties des régions subtropicales où l'amplitude thermique annuelle est très élevée [du Prel, 2009; Barreca, 2012]. Dans ces régions, les différents modes de transmission de la grippe sont amplifiés en période de froid et par le niveau d'humidité tant à l'extérieur qu'à l'intérieur des maisons, faisant croître de façon efficace la survivance et la transmission des virus grippaux [Grassly, 2006; Hugentobler, 2009; Shaman, 2009]. En effet, la faible température ambiante augmente les stress physiologiques et les dépenses énergétiques pour la thermorégulation. Ces mécanismes peuvent, à leur tour affaiblir le système immunitaire, ce qui augmente la susceptibilité à l'infection pour un taux inchangé de niveau d'exposition [Lofgren, 2007].

#### **4.2.2. Modélisation de la circulation temporelle de la grippe à Abidjan à l'aide des facteurs climatologiques.**

Par l'utilisation de modèles ARIMA, nous avons exploré l'effet des variables climatologiques sur l'incidence des cas de grippe dans la ville d'Abidjan (Côte d'Ivoire) en zone subéquatoriale. L'incidence des cas hebdomadaires de grippe était estimable, avec les processus univariés ARIMA notamment l'ARIMA (2,0,0) de référence, sur la base de ses valeurs passées (deux dernières semaines), du choc aléatoire et des résidus. Avec l'introduction des paramètres climatologiques corrélés précisément la pluviométrie de la semaine actuelle et de la cinquième semaine passée et de l'humidité relatives aux différentes semaines précédentes, il a été observé que le dernier paramètre était un mauvais prédicteur de l'incidence des cas hebdomadaires de grippe. Par contre, la pluviométrie, seule, constituait un prédicteur significatif et les critères de performances du modèle explicatif multivarié de référence ARIMAX(2,0,0)RF étaient les plus élevés comparativement au modèle de référence. Cette corrélation trouvée avec la pluviométrie à la 5ème semaine antérieure ne semble pas être une simple corrélation sans probabilité biologique. Dans des travaux semblables à Hong Kong, une ville subtropicale, Soebiyanto a trouvé une corrélation entre la pluviométrie et l'incidence des cas hebdomadaires de grippe à la 3ème semaine antérieure [(Soebiyanto et al., 2010] et à la 5ème semaine antérieure [Soebiyanto et al., 2014]. Cela pourrait conduire à des études expérimentales pour explorer cette hypothèse.

Sur la période de la semaine 2011SE1 à la semaine 2012SE52, la prédiction de l'incidence des cas hebdomadaires de grippe en tenant compte de la pluviométrie a permis de conclure que le meilleur modèle de prédiction était le processus ARIMAX(2,0,0)RF. Dans un intervalle de confiance de niveau 95%, les valeurs prédites et observées des cas hebdomadaires de grippe sur la période étaient superposables. Dans certaines études telles que celles de Du Prel et de celles de Soebiyanto, les meilleures prédictions de la dynamique de circulation de la grippe ont été obtenues avec l'introduction des facteurs climatologiques dans les modèles [du Prel, 2009; Soebiyanto, 2010].

Ces aspects devraient amener les environnementalistes et les météorologistes à partager les données avec les épidémiologistes et les experts de la santé publique en vue d'utiliser nos modèles étudiés pour anticiper la survenue des épidémies de grippe saisonnière.

Dans notre étude, l'humidité relative ne représentait pas un bon prédicteur de la dynamique de circulation des cas hebdomadaires de grippe parce que ses valeurs sont moyennement élevées et comprises entre 54% et 93%. En plus, elle était faiblement associée à l'activité grippale hebdomadaire même lorsqu'elle est combinée avec la pluviométrie. Cette absence de modèles significatifs avec l'humidité relative, révèle que, même si elle est quelque fois corrélée avec la circulation des cas hebdomadaires de grippe, son effet demeure très faible voire inexistante. En effet ses valeurs sont relativement élevées et Lowen, affirme qu'à ces niveaux, la transmission de la grippe reste bloquée [Lowen, 2008]. Pourtant, l'humidité relative et les précipitations ont été des meilleurs prédicteurs de pics épidémiques de grippe au niveau des basses latitudes c'est-à-dire entre l'équateur et 12,5°Nord/Sud [Tamerius, 2013].

Dans ce même contexte, Soebiyanto, a montré que les précipitations et l'humidité relative étaient des prédicteurs de la dynamique de transmission de la grippe à Hong Kong en région subtropicale à 22°N [Soebiyanto, 2010]. Il apparaît dès lors que les facteurs climatologiques qui contribuent à la transmission de la grippe sous les tropiques sont propres à la région en raison de la configuration très variable de cette circulation [Soebiyanto, 2010].

En dépit de son impact dans la survenue des épidémies saisonnières dans les zones tempérées, la température ambiante n'a pas été incluses dans le modèles multivariés ARIMAX de notre travail. En effet, elle n'est pas corrélée avec l'incidence des cas hebdomadaires de grippe. Selon Tamerius, ce paramètre n'est pas un prédicteur significatif des pics épidémique de grippe entre l'équateur et la latitude 25°Nord/Sud [Tamerius, 2013]. En effet, la température



ambiante est très élevée à Abidjan et varie entre 24,1°C et 30,3°C (amplitude thermique égale à 6,2°C). A ce propos, Lowen stipule que les faibles températures (5°C) sont plus favorables à la transmission grippale et qu'elle restait bloquée complètement entre 20°C et 30°C [Lowen, 2007, 2008]. Mais à de telles températures, il a été démontré que la transmission par contact direct et indirect et la propagation à courte portée prédominait dans les régions tropicales [Archer, 2012].

**Conclusion partielle :** L'étude corrélationnelle a montré que les fortes pluviométries conduisent à une forte circulation de la grippe à Abidjan. En outre, la pluviométrie de la semaine actuelle et de la 5<sup>ème</sup> semaine antérieure permettent de modéliser la circulation temporelle des cas hebdomadaires de grippe. En outre, la prévision de la pluviométrie une semaine en avance peut permettre d'estimer le nombre de cas hebdomadaires de grippe attendus dans le réseau de surveillance à travers cette équation de prédiction :

$$Y_{T+l} = \theta_0 + \phi_1 Y_{T+l-1} + \dots + \phi_p Y_{T+l-p} + \varepsilon_{T+l} - \theta_1 \varepsilon_{T+l-1} - \dots - \theta_q \varepsilon_{T+l-q}$$

où  $Y$  est le nombre de cas hebdomadaires de grippe attendus

$T$  la semaine actuelle

$l$  est le nombre de semaine en avance

#### 4.3.LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude pourrait contenir plusieurs limites :

##### - Limites au niveau de la sélection

Compte tenu des difficultés inhérentes à tout système de surveillance, celui de la grippe en Côte d'Ivoire n'a pas été stable durant toutes les six années de surveillance. Plus encore, dans les sites, les praticiens des sites sentinelles n'ont pas toujours prélevé le nombre d'échantillons de grippe requis par semaine. Ces aspects pourraient influencer sur l'incidence des cas hebdomadaires de grippe détectée par le réseau.

Notre étude n'a été menée que dans les sites sentinelles d'Abidjan, grâce à la qualité de leurs données comparativement à celles des sites de l'intérieur. Ainsi, les résultats de cette étude ne sont applicables qu'à la zone climatique de cette ville.

La technique de diagnostic du laboratoire de référence a variée dans le temps. Dans les premières années de fonctionnement du réseau de surveillance de la grippe, les techniques de diagnostic utilisées étaient, la RT-PCR conventionnelle et l'isolement viral sur culture de cellules MDCK. Mais, depuis 2009, la RT-PCR en temps réel est la technique de référence utilisée par ce laboratoire. Cela a fait croître le nombre de cas positif de grippe depuis cette date et par ricochet a eu un impact sur la distribution hebdomadaire, mensuelle, saisonnière et annuelle des cas de grippe (*voir figure 15*).

La crise postélectorale survenue fin Mars-début Avril 2011, n'a pas permis au réseau de collecter tous les cas suspects de grippe attendus sur la période (*voir figure 15*).

**- Limites liées aux données climatologiques**

Nous n'avons pas pu obtenir des données sur d'autres paramètres climatologiques et environnementaux tels que la pression atmosphérique, la gravimétrie de la poussière, la vitesse du vent et l'irradiation solaire. Ces facteurs dont certains ont l'objet d'étude par d'autres auteurs, n'ont donc pas été inclus dans les modèles pour évaluer leurs effets sur la transmission des cas de grippe à Abidjan.

## **CONCLUSION ET PERSPECTIVE**

---

Ce travail a montré que l'incidence des cas de grippe à Abidjan est influencée par l'effet des saisons climatologiques. L'augmentation de la pluviométrie entraîne une augmentation du nombre de cas hebdomadaires de grippe, d'où la survenue de pics épidémiques à Abidjan pendant les grandes et les petites saisons des pluies. A cet effet, à l'approche de ces saisons pluvieuses, les autorités devraient instituer et accentuer les campagnes de vaccination contre la grippe. Il est également nécessaire à cette période, d'effectuer des sensibilisations sur l'hygiène de la toux et sur le lavage des mains dans les crèches, écoles, ménages et dans tout autre lieu de regroupement humain. Ces mesures pourraient limiter la propagation de la maladie dans la population.

Sur la base de la modélisation multivariée *ARIMA* et en tenant compte de la pluviométrie, nous avons prédit l'incidence des cas hebdomadaires de grippe une semaine en avance. Ainsi une collaboration entre épidémiologistes et climatologues permettrait d'utiliser les données météorologiques prévisionnelles, à travers ce modèle, pour la prédiction de l'incidence hebdomadaire des cas attendus de grippe et les pics épidémiques dans les régions tropicales. Cette prédiction de périodes épidémiques grippales peut aider à faciliter le développement de la stratégie de sensibilisation, de vaccination et la distribution d'antiviraux.

Dans les perspectives, certains aspects de ce travail méritent d'être approfondis davantage pour progresser dans la connaissance de l'épidémiologie de la grippe saisonnière en Côte d'Ivoire et Afrique tropicale. A cet effet, quelques axes de recherche peuvent être explorés :

En effet, il s'agit de poursuivre l'étude de l'effet des autres paramètres climatologiques telles que la pression atmosphérique, l'humidité absolue, l'humidité spécifique, la gravimétrie de la poussière, la vitesse du vent, la pollution atmosphérique et l'irradiation solaire sur l'incidence des cas hebdomadaires de grippe. Ce travail consistera à analyser l'effet de la pluviométrie ajusté à ces paramètres climatologiques (y compris la température et l'humidité relative étudiées dans nos travaux). Les retombées de cette étude permettront d'affiner l'influence de la pluviométrie et même d'autres facteurs climatologiques sur la circulation de la grippe à Abidjan et en Côte d'Ivoire.

Par ailleurs dans le souci de l'extrapolation des conclusions, cette étude doit être effectuée d'une part dans toutes les zones climatiques de la Côte d'Ivoire et d'autre part dans toutes les zones climatiques spécifiques sous les tropics.

# REFERENCES

- Abdel-Ghafar, A.-N.N., Chotpitayasunondh, T., Gao, Z., Hayden, F.G., Nguyen, D.H.H., de Jong, M.D., Naghdaliyev, A., Peiris, M.S., Shindo, N., Soeroso, S., others, 2008. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N. Engl. J. Med.* 358, 261–273.
- Alonso, W.J., Viboud, C., Simonsen, L., Hirano, E.W., Daufenbach, L.Z., Miller, M.A., 2007. Seasonality of influenza in Brazil: a traveling wave from the Amazon to the subtropics. *Am. J. Epidemiol.* 165, 1434–1442. doi:10.1093/aje/kwm012
- Amiel, C., 2010. Virus de la grippe et barrière d'espèce. *Rev. Francoph. Lab.* 2010, 55–62.
- Archer, B.N., Timothy, G.A., Cohen, C., Tempia, S., Huma, M., Blumberg, L., Naidoo, D., Cengimbo, A., Schoub, B.D., 2012. Introduction of 2009 pandemic influenza A virus subtype H1N1 into South Africa: clinical presentation, epidemiology, and transmissibility of the first 100 cases. *J. Infect. Dis.* 206 Suppl 1, S148-153. doi:10.1093/infdis/jis583
- Barreca, A.I., Shimshack, J.P., 2012. Absolute humidity, temperature, and influenza mortality: 30 years of county-level evidence from the United States. *Am. J. Epidemiol.* 176 Suppl 7, S114-122. doi:10.1093/aje/kws259
- Beby-Defaux, A., Giraudeau, G., Bouguermouh, S., Agius, G., 2003. La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. *Médecine Mal. Infect.* 33, 134–142. doi:10.1016/S0399-077X(03)00008-8
- Belser, J.A., Rota, P.A., Tumpey, T.M., 2013. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev. MMBR* 77, 144–156. doi:10.1128/MMBR.00058-12
- Bonney, J.H.K., Kronmann, K.C., Lindan, C.P., Asante, I.A., Parbie, P., Aboagye, J., Amankwah, J., Odoom, J.K., Adjabeng, M., Nzussouo, N.T., Ahadzie, L., Barthel, R.V., Cornelius, C., Amofah, G., Oyofo, B., Ampofo, W.K., 2012. Virological surveillance of influenza-like illness among children in Ghana, 2008-2010. *J. Infect. Dis.* 206 Suppl 1, S108-113. doi:10.1093/infdis/jis577
- Brankston, G., Gitterman, L., Hirji, Z., Lemieux, C., Gardam, M., 2007. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect. Dis.* 7, 257–265. doi:10.1016/S1473-3099(07)70029-4
- Bridges, C.B., Kuehnert, M.J., Hall, C.B., 2003. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 37, 1094–1101. doi:10.1086/378292
- Brownstein, J.S., Mandl, K.D., 2006. Reengineering real time outbreak detection systems for influenza epidemic monitoring. *AMIA Annu. Symp. Proc. AMIA Symp.* AMIA Symp. 866.
- Buonagurio, D.A., Nakada, S., Parvin, J.D., Krystal, M., Palese, P., Fitch, W.M., 1986. Evolution of human influenza A viruses over 50 years: rapid, uniform rate of change in NS gene. *Science* 232, 980–982.
- Cannell, J.J., Vieth, R., Umhau, J.C., Holick, M.F., Grant, W.B., Madronich, S., Garland, C.F., Giovannucci, E., 2006. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol. Infect.* 134, 1129–1140. doi:10.1017/S0950268806007175
- Cannell, J.J., Zaslloff, M., Garland, C.F., Scragg, R., Giovannucci, E., 2008. On the epidemiology of influenza. *Virol J* 5, 29.
- Carmo, E.H., Barreto, M.L., 2003. Will the severe acute respiratory syndrome epidemic recur? *J. Epidemiol. Community Health* 57, 840–840. doi:10.1136/jech.57.11.840

- Cartwright, K.A., Jones, D.M., Smith, A.J., Stuart, J.M., Kaczmarek, E.B., Palmer, S.R., 1991. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* 338, 554–557.
- Chan, P.K.S., Mok, H.Y., Lee, T.C., Chu, I.M.T., Lam, W.-Y., Sung, J.J.Y., 2009. Seasonal influenza activity in Hong Kong and its association with meteorological variations. *J. Med. Virol.* 81, 1797–1806. doi:10.1002/jmv.21551
- Chen, M.I., Barr, I.G., Koh, G.C.H., Lee, V.J., Lee, C.P.S., Shaw, R., Lin, C., Yap, J., Cook, A.R., Tan, B.H., Loh, J.P., Barkham, T., Chow, V.T.K., Lin, R.T.P., Leo, Y.-S., 2010. Serological response in RT-PCR confirmed H1N1-2009 influenza a by hemagglutination inhibition and virus neutralization assays: an observational study. *PLoS One* 5, e12474. doi:10.1371/journal.pone.0012474
- Chew, F.T., Doraisingham, S., Ling, A.E., Kumarasinghe, G., Lee, B.W., 1998. Seasonal trends of viral respiratory tract infections in the tropics. *Epidemiol. Infect.* 121, 121–128.
- Chong, K.C., Goggins, W., Zee, B.C.Y., Wang, M.H., 2015. Identifying meteorological drivers for the seasonal variations of influenza infections in a subtropical city—Hong Kong. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 12, 1560–1576.
- Cowling, B.J., Chan, K.H., Fang, V.J., Lau, L.L.H., So, H.C., Fung, R.O.P., Ma, E.S.K., Kwong, A.S.K., Chan, C.-W., Tsui, W.W.S., Ngai, H.-Y., Chu, D.W.S., Lee, P.W.Y., Chiu, M.-C., Leung, G.M., Peiris, J.S.M., 2010. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N. Engl. J. Med.* 362, 2175–2184. doi:10.1056/NEJMoa0911530
- Cowling, B.J., Ip, D.K.M., Fang, V.J., Suntarattiwong, P., Olsen, S.J., Levy, J., Uyeki, T.M., Leung, G.M., Malik Peiris, J.S., Chotpitayasunondh, T., Nishiura, H., Simmerman, J.M., 2013. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread. *Nat. Commun.* 4, 1935. doi:10.1038/ncomms2922
- Dalhatu, I.T., Medina-Marino, A., Olsen, S.J., Hwang, I., Gubio, A.B., Ekanem, E.E., Coker, E.B.A., Akpan, H., Adedeji, A.A., 2012. Influenza viruses in Nigeria, 2009–2010: results from the first 17 months of a national influenza sentinel surveillance system. *J. Infect. Dis.* 206, S121–S128.
- Dapat, C., Saito, R., Kyaw, Y., Naito, M., Hasegawa, G., Suzuki, Y., Daput, I.C., Zaraket, H., Cho, T.M., Li, D., Oguma, T., Baranovich, T., Suzuki, H., 2009. Epidemiology of human influenza A and B viruses in Myanmar from 2005 to 2007. *Intervirology* 52, 310–320. doi:10.1159/000237738
- David-West, T.S., Cooke, A.R., 1974. Laboratory and clinical investigations of the 1974 influenza epidemic in Nigeria. *Bull. Wld Hlth Org* 513, 103–105.
- de Vries, E., de Vries, R.P., Wienholts, M.J., Floris, C.E., Jacobs, M.-S., van den Heuvel, A., Rottier, P.J.M., de Haan, C.A.M., 2012. Influenza A virus entry into cells lacking sialylated N-glycans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 7457–7462. doi:10.1073/pnas.1200987109
- Dosseh, A., Ndiaye, K., Spiegel, A., Sagna, M., Mathiot, C., 2000. Epidemiological and virological influenza survey in Dakar, Senegal: 1996–1998. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 62, 639–643.
- du Prel, J.-B., Puppe, W., Gröndahl, B., Knuf, M., Weigl, J.A.I., Schaaff, F., Schmitt, H.-J., 2009. Are meteorological parameters associated with acute respiratory tract infections? *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 49, 861–868. doi:10.1086/605435
- Ecologie des virus grippaux: m?morandum OMS., 1982. . *Bull. World Health Organ.* 60, 225–230.

- Ellis, J.S., Fleming, D.M., Zambon, M.C., 1997. Multiplex reverse transcription-PCR for surveillance of influenza A and B viruses in England and Wales in 1995 and 1996. *J. Clin. Microbiol.* 35, 2076–2082.
- Eric Lofgren, 2006. effects of biological, social and environmental indicators on influenza seasonality: a time series approach (Honors thesis). Tufts University, Boston.
- Feng, W., 2007. The troubles and resolutions of the Microlab FAME ELISA auto analyze system [J]. *China Med. Equip.* 10, 021.
- Finkelman, B.S., Viboud, C., Koelle, K., Ferrari, M.J., Bharti, N., Grenfell, B.T., 2007. Global patterns in seasonal activity of influenza A/H3N2, A/H1N1, and B from 1997 to 2005: viral coexistence and latitudinal gradients. *PloS One* 2, e1296. doi:10.1371/journal.pone.0001296
- Ge, S., Wang, Z., 2011. An overview of influenza A virus receptors. *Crit. Rev. Microbiol.* 37, 157–165. doi:10.3109/1040841X.2010.536523
- Gessner, B.D., Shindo, N., Briand, S., 2011. Seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 11, 223–235. doi:10.1016/S1473-3099(11)70008-1
- Gordon, A., Ortega, O., Kuan, G., Reingold, A., Saborio, S., Balmaseda, A., Harris, E., 2009. Prevalence and seasonality of influenza-like illness in children, Nicaragua, 2005–2007. *Emerg. Infect. Dis.* 15, 408–414. doi:10.3201/eid1503.080238
- Goto, H., Kawaoka, Y., 1998. A novel mechanism for the acquisition of virulence by a human influenza A virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 10224–10228.
- Grais, R.F., Ellis, J.H., Glass, G.E., 2003. Assessing the impact of airline travel on the geographic spread of pandemic influenza. *Eur. J. Epidemiol.* 18, 1065–1072.
- Grassly, N.C., Fraser, C., 2006. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc. Biol. Sci.* 273, 2541–2550. doi:10.1098/rspb.2006.3604
- Greer, A., Ng, V., Fisman, D., 2008. Climate change and infectious diseases in North America: the road ahead. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 178, 715–722. doi:10.1503/cmaj.081325
- Grippe, 2014. . Wikipédia.
- Grove, J., Marsh, M., 2011. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J. Cell Biol.* 195, 1071–1082. doi:10.1083/jcb.201108131
- Hall, C.B., 2007. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 45, 353–359. doi:10.1086/519433
- Hampson, A.W., Mackenzie, J.S., 2006. The influenza viruses. *Med. J. Aust.* 185, S39.
- Hannoun, C., Léophonte, P., Peyramond, D., 2004. La grippe: conceptions actuelles. John Libbey Eurotext.
- Hermann, J., Hoff, S., Muñoz-Zanzi, C., Yoon, K.-J., Roof, M., Burkhardt, A., Zimmerman, J., 2007. Effect of temperature and relative humidity on the stability of infectious porcine reproductive and respiratory syndrome virus in aerosols. *Vet. Res.* 38, 81–93. doi:10.1051/vetres:2006044
- Higgins, A.D., Shaw, C.J., Johnson, J.G., Navarro, A., Chapman, N.A., Ewers, S.D., Stockwell, J.W., Carpenter, J.M., Olivo, P.D., Miao, L.Y., 2010. Monoclonal antibody kit for identification of the novel 2009 H1N1 influenza A virus. *J. Clin. Microbiol.* 48, 2677–2682. doi:10.1128/JCM.00978-10
- Horimoto, T., Ito, T., Alexander, D.J., Kawaoka, Y., 1995. Cleavability of hemagglutinin from an extremely virulent strain of avian influenza virus containing a unique cleavage site sequence. *J. Vet. Med. Sci. Jpn. Soc. Vet. Sci.* 57, 927–930.
- Horimoto, T., Kawaoka, Y., 2001. Pandemic threat posed by avian influenza A viruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 14, 129–149.

- Hugentobler, W., 2009. Les plans de pandémie ignorent-ils les récentes découvertes scientifiques? *PrimaryCare* 9.
- Hutchinson, E.C., Fodor, E., 2013. Transport of the influenza virus genome from nucleus to nucleus. *Viruses* 5, 2424–2446. doi:10.3390/v5102424
- INHP, 2012. Protocole national de surveillance de la grippe.
- INHP, (Prénom), 2007. Protocole national de surveillance sentinelle de la grippe.
- Irmen, K.E., Kelleher, J.J., 2000. Use of monoclonal antibodies for rapid diagnosis of respiratory viruses in a community hospital. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 7, 396–403.
- Ito, T., Couceiro, J.N., Kelm, S., Baum, L.G., Krauss, S., Castrucci, M.R., Donatelli, I., Kida, H., Paulson, J.C., Webster, R.G., Kawaoka, Y., 1998. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J. Virol.* 72, 7367–7373.
- Jao, R.L., Wheelock, E.F., Jackson, G.G., 1970. Production of interferon in volunteers infected with Asian influenza. *J. Infect. Dis.* 121, 419–426.
- Jones, R.M., 2011. Critical Review and Uncertainty Analysis of Factors Influencing Influenza Transmission. *Risk Anal.* 31, 1226–1242. doi:10.1111/j.1539-6924.2011.01598.x
- Kadjo, H.A., Ekaza, E., Coulibaly, D., Kouassi, D.P., Nzussouo, N.T., Kouakou, B., Ouattara, A., Adjogoua, E.V., Akoua-Koffi, C.G., Elia, G.A., Victoir, K., Bretin-Dosso, M.C., Mott, J.A., 2012. Sentinel surveillance for influenza and other respiratory viruses in Côte d’Ivoire, 2003-2010. *Influenza Other Respir. Viruses*. doi:10.1111/j.1750-2659.2012.00389.x
- Killingley, B., Enstone, J., Booy, R., Hayward, A., Oxford, J., Ferguson, N., Van-Tam, J.N., 2011. Potential role of human challenge studies for investigation of influenza transmission. *Lancet Infect. Dis.* 11, 879–886. doi:10.1016/S1473-3099(11)70142-6
- Killingley, B., Nguyen□Van□Tam, J., 2013. Routes of influenza transmission. *Influenza Other Respir. Viruses* 7, 42–51. doi:10.1111/irv.12080
- Kim, D.-K., Poudel, B., 2013. Tools to detect influenza virus. *Yonsei Med. J.* 54, 560–566. doi:10.3349/ymj.2013.54.3.560
- Kumlin, U., Olofsson, S., Dimock, K., Arnberg, N., 2008. Sialic acid tissue distribution and influenza virus tropism. *Influenza Other Respir. Viruses* 2, 147–154. doi:10.1111/j.1750-2659.2008.00051.x
- Le Loeuff, P., 1993. Environnement et ressources aquatiques de Côte-d’Ivoire: Le milieu marin. IRD Editions.
- Li, Y., Leung, G.M., Tang, J.W., Yang, X., Chao, C.Y.H., Lin, J.Z., Lu, J.W., Nielsen, P.V., eggemose, Niu, J., Qian, H., others, 2007. Role of ventilation in airborne transmission of infectious agents in the built environment—a multidisciplinary systematic review. *Indoor Air* 17, 2–18.
- Lina, B., 2004. Grippe. *Rev. Prat.* 54, 89–96.
- Liousse, C., Galy-Lacaux, C., 2010. Pollution urbaine en Afrique de l’Ouest.
- Lipsitch, M., Viboud, C., 2009. Influenza seasonality: lifting the fog. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 3645–3646. doi:10.1073/pnas.0900933106
- Lofgren, E., Fefferman, N.H., Naumov, Y.N., Gorski, J., Naumova, E.N., 2007. Influenza seasonality: underlying causes and modeling theories. *J. Virol.* 81, 5429–5436. doi:10.1128/JVI.01680-06
- López Roa, P., Catalán, P., Giannella, M., García de Viedma, D., Sandonis, V., Bouza, E., 2011. Comparison of real-time RT-PCR, shell vial culture, and conventional cell culture for the detection of the pandemic influenza A (H1N1) in hospitalized patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 69, 428–431. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.11.007



- Lowen, A.C., Mubareka, S., Steel, J., Palese, P., 2007. Influenza Virus Transmission Is Dependent on Relative Humidity and Temperature. *PLoS Pathog* 3, e151. doi:10.1371/journal.ppat.0030151
- Lowen, A.C., Steel, J., Mubareka, S., Palese, P., 2008. High temperature (30 degrees C) blocks aerosol but not contact transmission of influenza virus. *J. Virol.* 82, 5650–5652. doi:10.1128/JVI.00325-08
- Machala, M.K., Brydak, L.B., 2006. [Various sides of influenza, part I--structure, replication, changeability of influenza viruses, clinical course of the disease, immunological response and laboratory diagnostics]. *Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Tow. Lek.* 21, 270–276.
- Mahony, J.B., 2008. Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clin. Microbiol. Rev.* 21, 716–747. doi:10.1128/CMR.00037-07
- Manuguerra, J.-C., 2001a. Ecologie, biodiversité et évolution des virus grippaux. *Virologie* 5, 195–205.
- Manuguerra, J.-C., 2001b. Ecologie, biodiversité et évolution des virus grippaux. *Virologie* 5, 195–205.
- Matthey, S., Nicholson, D., Ruhs, S., Alden, B., Knock, M., Schultz, K., Schmuecker, A., 1992. Rapid detection of respiratory viruses by shell vial culture and direct staining by using pooled and individual monoclonal antibodies. *J. Clin. Microbiol.* 30, 540–544.
- Merler, S., Ajelli, M., 2010. The role of population heterogeneity and human mobility in the spread of pandemic influenza. *Proc. Biol. Sci.* 277, 557–565. doi:10.1098/rspb.2009.1605
- MICHEL, E., 1971. Le climat, Le milieu naturel de la Côte d’Ivoire, ORSTOM. ed, Mémoire ORSTOM.
- Minhaz Ud-Dean, S.M., 2010. Structural explanation for the effect of humidity on persistence of airborne virus: seasonality of influenza. *J. Theor. Biol.* 264, 822–829. doi:10.1016/j.jtbi.2010.03.013
- Moura, F.E.A., 2010. Influenza in the tropics. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 23, 415–420. doi:10.1097/QCO.0b013e32833cc955
- Moura, F.E.A., Perdigão, A.C.B., Siqueira, M.M., 2009. Seasonality of influenza in the tropics: a distinct pattern in northeastern Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 81, 180–183.
- Munster, V.J., de Wit, E., van Riel, D., Beyer, W.E.P., Rimmelzwaan, G.F., Osterhaus, A.D.M.E., Kuiken, T., Fouchier, R.A.M., 2007. The molecular basis of the pathogenicity of the Dutch highly pathogenic human influenza A H7N7 viruses. *J. Infect. Dis.* 196, 258–265. doi:10.1086/518792
- Murray, E.L., Klein, M., Brondi, L., McGOWAN, J.E., Van Mels, C., Brooks, W.A., Kleinbaum, D., Goswami, D., Ryan, P.B., Bridges, C.B., 2012. Rainfall, household crowding, and acute respiratory infections in the tropics. *Epidemiol. Infect.* 140, 78–86. doi:10.1017/S0950268811000252
- Mutsch, M., Tavernini, M., Marx, A., Gregory, V., Lin, Y.P., Hay, A.J., Tschopp, A., Steffen, R., 2005. Influenza virus infection in travelers to tropical and subtropical countries. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 40, 1282–1287. doi:10.1086/429243
- Muyembe Tamfum, J.J., Nkwembe, E., Bi Shamamba, S.K., Bankoshi, F., Ilunga, B.K., Katz, K.A., Cohen, A.L., Kabamba, J., Wemankoy, E.O., 2012. Sentinel surveillance for influenza-like illness, severe acute respiratory illness, and laboratory-confirmed influenza in Kinshasa, Democratic Republic of Congo, 2009-2011. *J. Infect. Dis.* 206 Suppl 1, S36-40. doi:10.1093/infdis/jis537
- Naffakh, N., Tomoiu, A., Rameix-Welti, M.-A., van der Werf, S., 2008. Host restriction of avian influenza viruses at the level of the ribonucleoproteins. *Annu. Rev. Microbiol.* 62, 403–424. doi:10.1146/annurev.micro.62.081307.162746

- Nagachinta, T., Sawanpanyalert, N., Chanprasert, P., 2009. A review of influenza. *J Infect Antimicrob Agents* 26, 115–32.
- Nelson, M.I., Holmes, E.C., 2007. The evolution of epidemic influenza. *Nat. Rev. Genet.* 8, 196–205. doi:10.1038/nrg2053
- Niang, M.N., Dosseh, A., Ndiaye, K., Sagna, M., Gregory, V., Goudiaby, D., Hay, A., Diop, O.M., 2012. Sentinel surveillance for influenza in Senegal, 1996-2009. *J. Infect. Dis.* 206 Suppl 1, S129-135. doi:10.1093/infdis/jis576
- Olofsson, S., Kumlin, U., Dimock, K., Arnberg, N., 2005. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infect. Dis.* 5, 184–188. doi:10.1016/S1473-3099(05)01311-3
- OMS | Grippe (saisonnière) [WWW Document], n.d. . WHO. URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/index.html> (accessed 5.6.13).
- Operario, D.J., Moser, M.J., St George, K., 2010. Highly sensitive and quantitative detection of the H274Y oseltamivir resistance mutation in seasonal A/H1N1 influenza virus. *J. Clin. Microbiol.* 48, 3517–3524. doi:10.1128/JCM.01031-10
- Organisation Mondiale de la Santé/OMS Afro, 2008. Protocole pour la surveillance sentinelle nationale de la grippe.
- Paulsen, F., Thale, A., Kohla, G., Schauer, R., Rochels, R., Parwaresch, R., Tillmann, B., 1998. Functional anatomy of human lacrimal duct epithelium. *Anat. Embryol. (Berl.)* 198, 1–12.
- Rabarijaona, L.P., Rakotondrarija, N.T., Rousset, D., Soares, J.L., Mauciere, P., 2003. Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe à antananarivo de 1995 à 2002. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar* 69, 20–26.
- Radin, J.M., Katz, M.A., Tempia, S., Talla Nzussouo, N., Davis, R., Duque, J., Adedeji, A., Adjabeng, M.J., Ampofo, W.K., Ayele, W., Bakamutumaho, B., Barakat, A., Cohen, A.L., Cohen, C., Dalhatu, I.T., Daouda, C., Dueger, E., Francisco, M., Heraud, J.-M., Jima, D., Kabanda, A., Kadjo, H., Kandeel, A., Bi Shamamba, S.K., Kasolo, F., Kronmann, K.C., Mazaba Liwewe, M.L., Lutwama, J.J., Matonya, M., Mmbaga, V., Mott, J.A., Muhimpundu, M.A., Muthoka, P., Njuguna, H., Randrianasolo, L., Refaey, S., Sanders, C., Talaat, M., Theo, A., Valente, F., Venter, M., Woodfill, C., Bresee, J., Moen, A., Widdowson, M.-A., 2012. Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006-2010. *J. Infect. Dis.* 206 Suppl 1, S14-21. doi:10.1093/infdis/jis606
- Reichert, T.A., Simonsen, L., Sharma, A., Pardo, S.A., Fedson, D.S., Miller, M.A., 2004. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959-1999. *Am. J. Epidemiol.* 160, 492–502. doi:10.1093/aje/kwh227
- Reid, A.H., Fanning, T.G., Janczewski, T.A., Taubenberger, J.K., 2000. Characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus neuraminidase gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 6785–6790. doi:10.1073/pnas.100140097
- Reid, A.H., Tsai, M.M., Venzon, D.J., Wright, C.F., Lack, E.E., O’Leary, T.J., 1996. MDM2 amplification, P53 mutation, and accumulation of the P53 gene product in malignant fibrous histiocytoma. *Diagn. Mol. Pathol. Am. J. Surg. Pathol. Part B* 5, 65–73.
- Rejmanek, D., Hosseini, P.R., Mazet, J.A.K., Daszak, P., Goldstein, T., 2015. Evolutionary Dynamics and Global Diversity of Influenza A Virus. *J. Virol.* 89, 10993–11001. doi:10.1128/JVI.01573-15
- Reperant, L.A., Kuiken, T., Osterhaus, A.D.M.E., 2012. Influenza viruses: from birds to humans. *Hum. Vaccines Immunother.* 8, 7–16. doi:10.4161/hv.8.1.18672
- Respiratory Virus Plus Test | Nanosphere [WWW Document], n.d. URL <http://www.nanosphere.us/products/respiratory-virus-plus-test> (accessed 9.4.14).

- RÖHM, C., ZHOU, N., SÜSS, J., MACKENZIE, J., WEBSTER, R.G., 1996. Characterization of a Novel Influenza Hemagglutinin, H15: Criteria for Determination of Influenza A Subtypes. *Virology* 217, 508–516. doi:10.1006/viro.1996.0145
- Sagripanti, J.-L., Lytle, C.D., 2007. Inactivation of influenza virus by solar radiation. *Photochem. Photobiol.* 83, 1278–1282.
- Schaffer, F.L., Soergel, M.E., Straube, D.C., 1976. Survival of airborne influenza virus: effects of propagating host, relative humidity, and composition of spray fluids. *Arch. Virol.* 51, 263–273.
- Schlaudecker, E.P., Heck, J.P., Macintyre, E.T., Martinez, R., Dodd, C.N., McNeal, M.M., Staat, M.A., Heck, J.E., Steinhoff, M.C., 2012. Etiology and seasonality of viral respiratory infections in rural Honduran children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31, 1113–1118. doi:10.1097/INF.0b013e31826052eb
- Schoub, B.D., 2010. Surveillance and management of influenza on the African continent. *Expert Rev. Respir. Med.* 4, 167–169. doi:10.1586/ers.10.10
- Senne, D.A., Panigrahy, B., Kawaoka, Y., Pearson, J.E., Süss, J., Lipkind, M., Kida, H., Webster, R.G., 1996. Survey of the hemagglutinin (HA) cleavage site sequence of H5 and H7 avian influenza viruses: amino acid sequence at the HA cleavage site as a marker of pathogenicity potential. *Avian Dis.* 40, 425–437.
- Shaman, J., Kohn, M., 2009. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 3243–3248. doi:10.1073/pnas.0806852106
- Shechmeister, I.L., 1950. Studies on the experimental epidemiology of respiratory infections. III. Certain aspects of the behavior of type A influenza virus as an air-borne cloud. *J. Infect. Dis.* 87, 128–132.
- Shinya, K., Kawaoka, Y., 2006. [Influenza virus receptors in the human airway]. *Uirusu* 56, 85–89.
- Singh, N., Hawley, K.L., Viswanathan, K., 2011. Efficacy of porcine versus bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 128, e1588-1595. doi:10.1542/peds.2011-1395
- Smith, K.R., 2003. Wealth, poverty and climate change. *Med. J. Aust.* 179, 571–572.
- Soebiyanto, R.P., Adimi, F., Kiang, R.K., 2010. Modeling and Predicting Seasonal Influenza Transmission in Warm Regions Using Climatological Parameters. *PLoS ONE* 5, e9450. doi:10.1371/journal.pone.0009450
- Soebiyanto, R.P., Clara, W., Jara, J., Castillo, L., Sorto, O.R., Marinero, S., de Antinori, M.E.B., McCracken, J.P., Widdowson, M.-A., Azziz-Baumgartner, E., Kiang, R.K., 2014. The role of temperature and humidity on seasonal influenza in tropical areas: Guatemala, El Salvador and Panama, 2008-2013. *PloS One* 9, e100659. doi:10.1371/journal.pone.0100659
- Soebiyanto, R.P., Clara, W.A., Jara, J., Balmaseda, A., Lara, J., Moya, M.L., Palekar, R., Widdowson, M.-A., Azziz-Baumgartner, E., Kiang, R.K., 2015. Associations between seasonal influenza and meteorological parameters in Costa Rica, Honduras and Nicaragua. *Geospatial Health* 10.
- Sooryanarain, H., Elankumaran, S., 2015. Environmental role in influenza virus outbreaks. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 3, 347–373. doi:10.1146/annurev-animal-022114-111017
- Tamerius, J., Nelson, M.I., Zhou, S.Z., Viboud, C., Miller, M.A., Alonso, W.J., 2011. Global influenza seasonality: reconciling patterns across temperate and tropical regions. *Environ. Health Perspect.* 119, 439–445. doi:10.1289/ehp.1002383
- Tamerius, J.D., Shaman, J., Alonso, W.J., Bloom-Feshbach, K., Uejio, C.K., Comrie, A., Viboud, C., 2013. Environmental Predictors of Seasonal Influenza Epidemics across

- Temperate and Tropical Climates. *PLoS Pathog.* 9, e1003194.  
doi:10.1371/journal.ppat.1003194
- Tang, J.W., Lai, F.Y.L., Nymadawa, P., Deng, Y.-M., Ratnamohan, M., Petric, M., Loh, T.P., Tee, N.W.S., Dwyer, D.E., Barr, I.G., Wong, F.Y.W., 2010. Comparison of the incidence of influenza in relation to climate factors during 2000-2007 in five countries. *J. Med. Virol.* 82, 1958–1965. doi:10.1002/jmv.21892
- Tellier, R., 2006. Review of Aerosol Transmission of Influenza A Virus. *Emerg. Infect. Dis.* 12, 1657–1662. doi:10.3201/eid1211.060426
- Tobita, K., Sugiura, A., Enomote, C., Furuyama, M., 1975. Plaque assay and primary isolation of influenza A viruses in an established line of canine kidney cells (MDCK) in the presence of trypsin. *Med. Microbiol. Immunol. (Berl.)* 162, 9–14.
- Tong, S., Li, Y., Rivailler, P., Conrardy, C., Castillo, D.A.A., Chen, L.-M., Recuenco, S., Ellison, J.A., Davis, C.T., York, I.A., Turmelle, A.S., Moran, D., Rogers, S., Shi, M., Tao, Y., Weil, M.R., Tang, K., Rowe, L.A., Sammons, S., Xu, X., Frace, M., Lindblade, K.A., Cox, N.J., Anderson, L.J., Rupprecht, C.E., Donis, R.O., 2012. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109, 4269–4274. doi:10.1073/pnas.1116200109
- Tong, S., Zhu, X., Li, Y., Shi, M., Zhang, J., Bourgeois, M., Yang, H., Chen, X., Recuenco, S., Gomez, J., Chen, L.-M., Johnson, A., Tao, Y., Dreyfus, C., Yu, W., McBride, R., Carney, P.J., Gilbert, A.T., Chang, J., Guo, Z., Davis, C.T., Paulson, J.C., Stevens, J., Rupprecht, C.E., Holmes, E.C., Wilson, I.A., Donis, R.O., 2013. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog.* 9, e1003657.  
doi:10.1371/journal.ppat.1003657
- Uyeki, T.M., 2009. Human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus: review of clinical issues. *Clin. Infect. Dis.* 49, 279–290.
- Vabret, A., Dina, J., Cuvillon-Nimal, D., Nguyen, E., Gouarin, S., Petitjean, J., Brouard, J., Freymuth, F., 2010. La grippe saisonnière. *Pathol. Biol.* 58, e51–e57.
- Vaillant, L., La Ruche, G., Tarantola, A., Barboza, P., epidemic intelligence team at InVS, 2009. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 14.
- van Riel, D., Munster, V.J., de Wit, E., Rimmelzwaan, G.F., Fouchier, R.A.M., Osterhaus, A.D.M.E., Kuiken, T., 2006. H5N1 Virus Attachment to Lower Respiratory Tract. *Science* 312, 399. doi:10.1126/science.1125548
- Viboud, C., Alonso, W.J., Simonsen, L., 2006. Influenza in Tropical Regions. *PLoS Med* 3, e89. doi:10.1371/journal.pmed.0030089
- Viboud, C., Boëlle, P.-Y., Carrat, F., Valleron, A.-J., Flahault, A., 2003. Prediction of the Spread of Influenza Epidemics by the Method of Analogues. *Am. J. Epidemiol.* 158, 996–1006. doi:10.1093/aje/kwg239
- Viboud, C., Miller, M., Olson, D., Osterholm, M., Simonsen, L., 2010. Preliminary Estimates of Mortality and Years of Life Lost Associated with the 2009 A/H1N1 Pandemic in the US and Comparison with Past Influenza Seasons. *PLoS Curr.* 2, RRN1153.
- Viboud, C., Pakdaman, K., Boelle, P.-Y., Wilson, M.L., Myers, M.F., Valleron, A.-J., Flahault, A., 2004. Association of influenza epidemics with global climate variability. *Eur. J. Epidemiol.* 19, 1055–1059.
- Wang, R., Taubenberger, J.K., 2010. Methods for molecular surveillance of influenza. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 8, 517–527. doi:10.1586/eri.10.24
- Weber, T.P., Stilianakis, N.I., 2008. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review. *J. Infect.* 57, 361–373. doi:10.1016/j.jinf.2008.08.013
- Webster, R., Walker, E., 2003. La grippe. *Pour Sci.* 30.

- Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M., Kawaoka, Y., 1992. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.* 56, 152–179.
- Webster, R.G., Bean, W.J., Gorman, O.T., Chambers, T.M., Kawaoka, Y., 1992. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.* 56, 152–179.
- WHO | FluID - a global influenza epidemiological data sharing platform [WWW Document], n.d. . WHO. URL [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/fluid/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/fluid/en/) (accessed 9.5.14).
- WHO | FluNet [WWW Document], n.d. . WHO. URL [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/flunet/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en/) (accessed 9.9.14).
- WHO | WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza [WWW Document], n.d. . WHO. URL [http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza\\_surveillance\\_manual/en/](http://www.who.int/influenza/resources/documents/influenza_surveillance_manual/en/) (accessed 9.5.14).
- WHO | World Health Organization [WWW Document], n.d. . WHO. URL [http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/en/#](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/#) (accessed 9.5.14).
- Xu, Z., Hu, W., Williams, G., Clements, A.C., Kan, H., Tong, S., 2013. Air pollution, temperature and pediatric influenza in Brisbane, Australia. *Environ. Int.* 59, 384–388.
- Yang, W., Elankumaran, S., Marr, L.C., 2012. Relationship between humidity and influenza A viability in droplets and implications for influenza's seasonality. *PloS One* 7, e46789. doi:10.1371/journal.pone.0046789
- Yewdell, J., García-Sastre, A., 2002. Influenza virus still surprises. *Curr. Opin. Microbiol.* 5, 414–418.
- Zaman, R.U., Alamgir, A.S.M., Rahman, M., Azziz-Baumgartner, E., Gurley, E.S., Sharker, M.A.Y., Brooks, W.A., Azim, T., Fry, A.M., Lindstrom, S., 2009. Influenza in outpatient ILI case-patients in national hospital-based surveillance, Bangladesh, 2007–2008. *PLoS One* 4, e8452.
- Zambon, M.C., 2001. The pathogenesis of influenza in humans. *Rev. Med. Virol.* 11, 227–241.
- Zhang, W.D., Evans, D.H., 1991. Detection and identification of human influenza viruses by the polymerase chain reaction. *J. Virol. Methods* 33, 165–189.
- Zhao, J., Eisenberg, J.E., Spicknall, I.H., Li, S., Koopman, J.S., 2012. Model analysis of fomite mediated influenza transmission. *PloS One* 7, e51984. doi:10.1371/journal.pone.0051984

## RESUME

**Introduction :** Notre étude avait pour objectif d'analyser la circulation temporelle de la grippe à Abidjan et les paramètres climatologiques influençant cette dynamique. **Matériel et méthodes :** À partir de la base de données de l'INHP, nous avons extrait les données sur les cas confirmés de grippe provenant des sites sentinelles de la ville d'Abidjan sur la période 2007-2012. Les données climatologiques sont issues de la base de données du service national de météo (SODEXAM). Avec les données de 2007 à 2010, les cas de grippe ont été regroupés en mois, saison et année. Le test de Khi2 a permis de comparer les proportions mensuelles, saisonnières et annuelles de cas de grippe. Le test de corrélation de *Pearson* et la régression linéaire multiple ont servi à évaluer l'association entre l'incidence hebdomadaire des cas de grippe et la pluviométrie, l'humidité relative, la température ambiante. Les données de 2007 à 2012 ont servi à construire les modèles de la circulation temporelle de la grippe incluant les paramètres climatologiques à travers la méthode de *Box-Jenkins* (1976) sur les processus ARIMA.

**Résultats :** Au total, 921 cas de grippe ont été enregistrés sur la période de 2007 à 2010. Les proportions les plus élevées de cas de grippe ont été observées au cours des mois de Mai (19,5%), Juin (14,9%) et Octobre (13,9%) ( $p=0,000$ ). En outre, 48,3% des cas ont été enregistrés lors des Grandes Saisons Pluvieuses et 20,2% dans les Petites Saisons Pluvieuses ( $p=0,000$ ). Les cas de grippe A étaient majoritairement rencontrés pendant ces deux saisons pluvieuses. Une association significative a été observée entre l'incidence hebdomadaire des cas de grippe et la pluviométrie ( $\beta=0,025$  ;  $p=0,008$ ). Le meilleur modèle multivarié ARIMAX(2,0,0)\_RF comprenait le nombre de cas de grippe de la semaine en cours et de 2 semaines antérieures et les précipitations de la semaine en cours et de 5 semaines antérieures. Avec la prédiction par ARIMAX(2,0,0)\_RF, les valeurs observées de l'incidence hebdomadaire des cas de grippe se situaient dans l'intervalle de confiance (IC95%) des valeurs prédites pour 97 des 104 semaines. **Conclusion :** Les saisons de pluies sont les périodes de prédilection des pics de l'activité grippale. La circulation temporelle de la grippe à Abidjan peut être partiellement expliquée par l'influence des précipitations, dans un contexte de faible amplitude thermique annuelle. Ces résultats peuvent aider les cliniciens et les autorités de santé publique à lutter contre la grippe.

**Mots clés :** Grippe, Paramètres Climatologiques, Abidjan.

## ABSTRACT

**Introduction:** This study aimed to analyze the timing of influenza in Abidjan and the climatological parameters influencing this dynamic. **Methods:** Based on the INHP database, we have extracted data on confirmed influenza cases from sentinel sites of Abidjan over the period 2007-2012. Climatological data are provided from the National Weather Service database (SODEXAM). From 2007-2010 data, influenza cases were grouped in months, season and year. The Khi2 test compares respectively the monthly, seasonal and annual proportions of influenza cases. The test of Correlation of *Pearson* and Multiple Linear Regression were used to assess the association between the weekly incidence of influenza and rainfall, relative humidity, and ambient temperature. Data from 2007 to 2012 were used to build models of the timing of influenza by including climatological parameters through the *Box-Jenkins* (1976) method on ARIMA processes. **Results:** A total of 921 influenza cases were isolated from 2007 to 2010. The highest proportions of influenza cases were observed during May (19.5%), June (14.9%) and October (13.9%) ( $p = 0.000$ ). In addition, 48.3% of cases were recorded during the Great Rainy Seasons and 20.2% in the Small Rainy Seasons ( $p = 0.000$ ). Influenza type A were mostly encountered during these two rainy seasons. A significant association was observed between the weekly incidence of influenza cases and rainfall ( $\beta = 0.025$ ,  $p = 0.008$ ).

The best fitting multivariate model ARIMAX(2,0,0)\_RF included the number of influenza cases from the current and 2 weeks-prior and precipitation from the current and 5 weeks-prior. The prediction of the weekly incidence influenza cases during 2011–2012 with ARIMAX(2,0,0)\_RF, showed that the observed values were within the confidence interval (CI95 %) of the predicted values during 97 of 104 weeks.

**Conclusion:** Rainy seasons are the predilection periods for influenza. The timing of influenza cases in Abidjan can be partially explained by the influence of precipitation, in a context of low annual thermal amplitude. These results can help clinicians and public health authorities to fight against influenza.

**Keywords:** Influenza, climatological parameters, Abidjan.